

## مقاله مروری

### ایمونولوژی تومور و مکانیسم‌های فرار سلول‌های تومور از پاسخ ایمنی

فاطمه پاک<sup>۱</sup> (Ph.D)، مهدی براتی<sup>۱،۲</sup> (M.Sc)، مهدیه شکراللهی باروق<sup>۱،۲</sup> (M.Sc)، پرویز کوخایی<sup>۱</sup> (Ph.D)

۱- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی

۲- دانشگاه علوم پزشکی سمنان، کمیته تحقیقاتی دانشجویی

#### چکیده

سابقه و هدف: ایمونولوژی تومور یکی از مهم‌ترین شاخه‌های دانش ایمونولوژی سلولی و ملکولی است که طی ده سال اخیر به پیشرفت‌های شگرف و چشم‌گیری دست یافته است. تومور توده بافتی است که در نتیجه تقسیم بی‌رویه و خارج از کنترل سلول‌های خودی ایجاد می‌شود. توانایی تکثیر زیاد و تهاجم به بافت‌های نرمال مجاور و دور دست مهم‌ترین خصوصیات سلول‌های توموری هستند. بر اساس نظریه مراقبت ایمنی (Immune surveillance) فعالیت فیزیولوژیک سیستم ایمنی، از طریق شناسایی آنتی‌ژن‌های سلول‌های توموری، منجر به مقابله با تومور و رشد بی‌رویه آن می‌شود. این نظریه امروزه به نظریه ویرایش ایمنی (Immunoediting) که نگرشی اختصاصی‌تر به موضوع است، پیوند می‌خورد. طبق آخرین مطالعات، سیستم ایمنی دائماً در حال واریسی سلول‌های نرمال بدن است، به‌طوری‌که تغییر سلول‌ها از حالت نرمال (غیر توموری) به توموری را به علت تغییر آنتی‌ژن‌های سطحی، تشخیص داده و به حذف آن‌ها می‌پردازد. آن دسته از سلول‌های توموری که بتوانند این تغییرات را از دید سیستم ایمنی پنهان کنند از سرکوب توسط سیستم ایمنی رها می‌شوند، در نتیجه تعادلی بین فعالیت سیستم ایمنی و تومور برقرار می‌شود (Equilibrium phase). تومور در مرحله بعدی به سرکوب پاسخ ایمنی می‌پردازد که مرحله فرار تومور (Tumor escape) نام دارد. در مرحله فرار تومور، ریزمحیط اطراف تومور (Tumor microenvironment) محل تجمع سلول‌های سرکوب‌گر سیستم ایمنی مانند Treg و Myeloid Derived Suppressor Cells و ملکول‌های سرکوب‌گر سیستم ایمنی مانند IDO، IL-10 و TGF- $\beta$  می‌شود. درک پیچیدگی و مکانیسم عمل تعدیل سیستم ایمنی (Immunomodulation) توسط تومور در تکامل علم بیولوژی سرطان و البته ایمونوتراپی تومور بسیار حائز اهمیت است. در یک استراتژی موفق درمان سرطان، باید سلول‌ها و مولکول‌های موثر علیه تومور در ریزمحیط اطراف تومور تقویت و مکانیسم‌های سرکوب‌گر پاسخ ایمنی در حد امکان مهار شوند.

واژه‌های کلیدی: ایمونولوژی تومور، آنتی‌ژن‌های تومور، مراقبت ایمنی و فرار تومور

#### مقدمه

تومورزایی، راه‌های مقابله با تومور و درمان‌های موفق و کاهش اثرات جانبی درمان‌ها مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته است. هم‌اکنون پژوهش‌های هدفمند و بنیادی فراوانی در زمینه ایمونولوژی سرطان در حال انجام است. این پژوهش‌های همه جانبه در نظریه‌پردازی جهت طراحی

سرطان اولین عامل مرگ و میر پس از بیماری‌های قلبی - عروقی در جهان است که هزینه‌های زیادی را به نظام سلامت تمام جوامع تحمیل می‌کند. با پیشرفت علوم به‌خصوص علم ایمونولوژی سلولی و ملکولی، مباحثی مانند مکانیسم‌های

ایمنی‌زایی به معنی توانایی آنتی‌ژن‌های توموری در تحریک پاسخ ایمنی اکتسابی است. آنتی‌ژن‌های توموری که بر سطح سلول‌های توموری بیان می‌شوند منشاء متفاوتی دارند: الف) آنتی‌ژن‌هایی که از ویروس‌های انکوژنیک تولید می‌شوند (ب) پروتئین‌های سلولی که به طور معمول در بدن انسان تولید می‌شوند و در تومور یا بیش از حد تولید می‌شوند یا تولید ناهجا دارند (ج) پروتئین‌هایی که محصولات انکوژن‌ها یا تومور ساپرسورژن‌های (Tumor suppressor genes) جهش‌یافته هستند (P53) [۲].

آنتی‌ژن‌های توموری بر اساس الگوی بیان بر سطح سلول‌های توموری و نرمال به دو دسته تقسیم می‌شوند:

آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور (Tumor specific antigen, TSA): آنتی‌ژن‌هایی هستند که تنها در سلول توموری دیده می‌شوند و در سلول نرمال بروز نیافته و مسئول حذف سلول توموری توسط سیستم ایمنی هستند. مانند آنتی‌ژن MAGE (Melanoma associated anti gen در سرطان ملانوما).

آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور (Tumor associated antigen; TAA): آنتی‌ژن‌هایی هستند که توسط سلول نرمال و سلول‌های توموری بیان می‌شوند، این آنتی‌ژن‌ها معمولاً در سلول توموری به میزان بیش‌تری بیان می‌شوند، مانند آنتی‌ژن HER-2 (human epidermal growth factor receptor 2) در سرطان پستان.

آنتی‌ژن‌های توموری بر اساس قابلیت القاء رد سلول‌های توموری پیوند شده به بدن نیز به چند گروه طبقه‌بندی می‌شوند:

۱) ایمونوژن قوی: سلول‌های توموری که در موش‌های بدون خاطره ایمونولوژیک نسبت به آنتی‌ژن توموری مورد نظر رد می‌شوند. (۲) ایمونوژن متوسط: سلول‌های توموری که برای رد آن‌ها نیاز به یک عامل پیش‌تحریکی است. (۳) ایمونوژن ضعیف: سلول‌های سرطانی که اغلب به صورت انتخاب یپس از پیوند حذف می‌شوند. (۴) غیر ایمونوژن: سلول توموری که حتی با پیش‌تحریکی نیز توسط حیوان میزبان رد نمی‌شود.

آزمایش‌های تشخیصی دقیق و زودرس، روش‌های درمانی مناسب و فرضیه‌سازی‌های جدید برای مقابله با سرطان، نقش مهمی دارد.

آنچه در افق درمان تومور مشاهده می‌شود شناخت دقیق ریزمحیط اطراف تومور و عناصر موثر در این محیط پشتیبان است که در نهایت به استفاده از ترکیبی از روش‌های درمانی (Combinational therapy) می‌انجامد. هدف نهایی این گونه مطالعات تقویت ایمنی ذاتی، سلولی، هومورال و مهار مکانیسم‌های سرکوب پاسخ ایمنی توسط تومور، فرار تومور از پاسخ ایمنی و کنترل رشد تومور است.

#### ۱. ویژگی‌های تومور

سلول‌های توموری در طی پیش‌رفت خود شش ویژگی اصلی به شرح ذیل را کسب می‌کنند: تولید سیگنال‌های رشد، بی‌اثر بودن سیگنال‌های مهارکننده رشد بر آن‌ها، مقاومت به مرگ سلولی، نامیرا شدن، القای رگ‌زایی، تهاجم یا متاستاز. در دهه اخیر دو ویژگی دیگر به مشخصات کلاسیک سلول‌های توموری اضافه شده است: تنظیم و مدیریت انرژی متابولیسم و دیگری فرار از سیستم ایمنی است. انرژی متابولیسم به این معنا است که سلول‌های توموری بسته به میزان اکسیژن موجود در محیط، متابولیسم خود را تغییر می‌دهند. برای مثال این سلول‌ها در شرایطی که اکسیژن به میزان کافی موجود باشد از مسیر گلیکولیز سیتوپلاسمی انرژی مورد نیاز خود را تامین می‌کنند، که گلیکولیز هوازی نامیده می‌شود. در این شرایط سلول‌های توموری با افزایش بیان Glut1 (Glucose Transferase 1) برداشت گلوکز را افزایش می‌دهند. برداشت گلوکز به سلول اجازه سنتز اسیدهای آمینه و اسیدهای نوکلئیک و در نهایت ماکرومولکول‌های مورد نیاز برای رشد و تکثیر سلولی را خواهد داد. سلول‌های توموری در شرایط بی‌هوازی ضمن تولید انرژی از گلوکز دو ترکیب اسیدسیتریک یا اسیدلاکتیک تولید می‌کنند [۱]. این دو ترکیب امکان تولید انرژی بیش‌تر از گلوکز را در شرایط کمبود اکسیژن را فراهم می‌نمایند.

#### ۲. ایمنی‌زایی (Immunogenicity)

مراقبت ایمنی (Immune surveillance) به خوبی کار می‌کند و مکانیسم‌های مهارکننده ایمنی تومور هنوز شکل نگرفته‌اند [۳]. در مرحله تعادل، سیستم ایمنی سلول‌های توموری را که آنتی‌ژن‌های مناسب ارائه می‌دهند، حذف می‌کند. بنابراین عملاً کلون‌هایی که آنتی‌ژن قابل شناسایی ندارند به همراه سایر کلون‌ها مقاوم یا سرکوب‌کننده سیستم ایمنی باقی می‌مانند. در نهایت روند تهاجم تومور به سمت مرحله فرار تومور از سیستم ایمنی پیش‌روی می‌کند [۳]، در این مرحله مراقبت ایمنی نمی‌تواند از رشد و پیش‌رفت تومور جلوگیری کند (شکل ۱).

#### ۴. پاسخ سیستم ایمنی به تومور

سلول‌های دندریتیک، سلول‌های دندریتیک (Dendritic Cells, DC) سلول‌هایی هستند که از مغز استخوان منشأ گرفته و تقریباً در تمام بافت‌ها حضور دارند [۲۹-۳۱]. این سلول‌ها با عرضه آنتی‌ژن، پلی بین سیستم ایمنی ذاتی و اکتسابی ایجاد می‌کنند [۳۲]. سلول‌های توموری به خودی خود سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن ضعیفی هستند و عملاً برای ایجاد ایمنی ضد تومور، سلول‌های DC باید عرضه آنتی‌ژن را انجام دهند. سلول‌های DC حتی با تعداد بسیار کم می‌توانند سلول‌های T بیش‌تری را نسبت به ماکروفاژها و سایر سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن (APCها)، فعال کنند که به همین علت به آن‌ها APC حرفه‌ای می‌گویند [۴]. این سلول‌ها به دو گروه تقسیم می‌شوند: سلول‌های دندریتیک میلوئید (Myeloid Dendritic Cell, mDC) و سلول‌های دندریتیک پلاسموسیتوئید (Plasmacytoid dendritic cell, PDC). آنتی‌ژن‌های پروتئینی در کنار I، Major histocompatibility (MHCII complex) و آنتی‌ژن‌های لیپیدی در کنار MHC غیر کلاسیک (Cluster of differentiation) CD1 عرضه می‌شوند [۵]. سلول‌های DC آنتی‌ژن‌ها را به سلول‌های (Treg, TH1, TH2, TH17, Treg (Regulatory) و سلول‌های TH1، TH2، TH17، Treg (Regulatory) و سلول‌های CD8+ T سایتوتوکسیک عرضه می‌کنند. نوع سلول اثرگذار وابسته به سلول دندریتیک است که آنتی‌ژن را عرضه می‌کند.

ایمنی‌زایی ضعیف تومور دلیل اصلی ناتوانی پاسخ ایمنی در کنترل رشد آن است و فرصتی را برای سلول توموری ایجاد می‌کند تا از مکانیسم‌های سیستم ایمنی فرار کند [۲].

به طور کلی سه راه برای تبدیل شدن آنتی‌ژن خودی به آنتی‌ژن توموری وجود دارد: الف- بر اثر جهش‌هایی که در ژنوم سلول توموری اتفاق می‌افتد و موجب تبدیل آنتی‌ژن نرمال به آنتی‌ژن توموری و سپس در سطح سلول بروز می‌یابد. ب- به علت موتاسیون در فاکتورهای تنظیم‌کننده بیان پروتئین، پروتئین نرمال به میزان زیادی در سطح سلول توموری بیان می‌شود. ج- بر اثر تغییرات بعد از ترجمه (پردازش، گلیکوزیلاسیون، فسفریلاسیون ...) یک پروتئین غیر نرمال در سطح سلول توموری بروز می‌یابد.

#### ۳. مراقبت ایمنی علیه تومور

##### (Immune surveillance of tumors)

مراقبت ایمنی علیه تومور به توانایی سیستم ایمنی در تشخیص و حذف تومورهای در حال تشکیل گفته می‌شود که شاید نخستین سد دفاعی علیه تومور باشد [۳]. سیستم ایمنی از سه طریق مانع بروز تومور می‌شود:

۱- جلوگیری از ایجاد و انتشار عفونت‌های ویروسی  
دخیل در ایجاد تومور.

۲- حذف عامل پاتوژن ایجاد کننده پاسخ التهابی و ممانعت از تومورزایی متعاقب آن پاتوژن خاص.

۳- شناسایی اختصاصی آنتی‌ژن‌های توموری و از بین بردن سلول توموری.

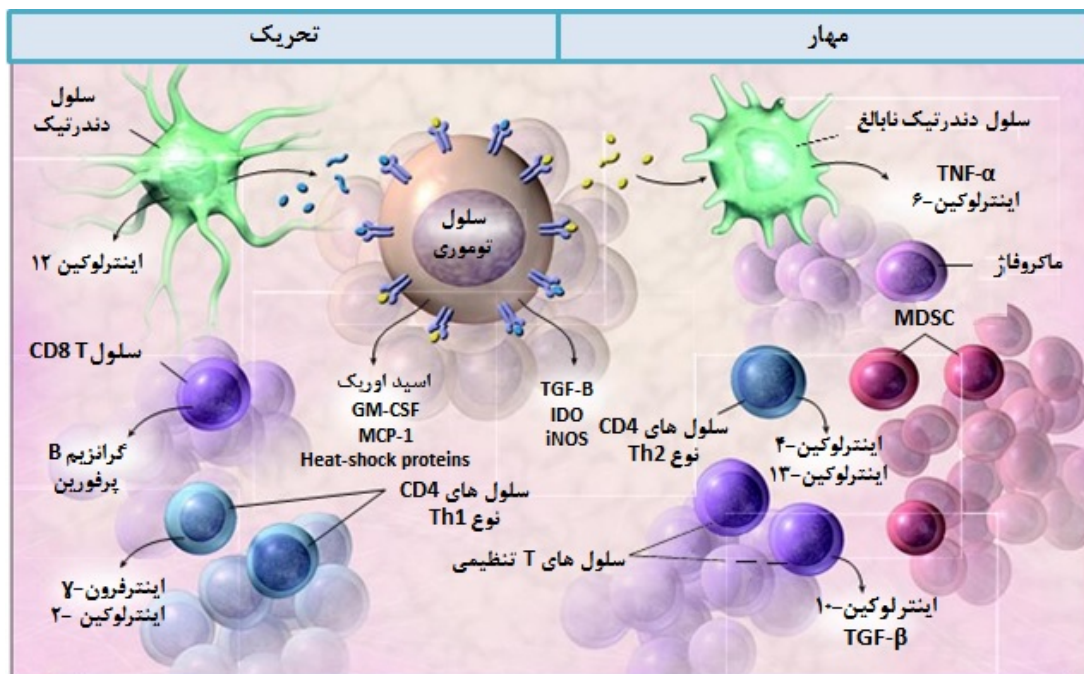
علی‌رغم تمام تدابیر دفاعی فوق‌الذکر و حضور سیستم ایمنی فعال نیز سلول توموری امکان ایجاد و پیش‌رفت دارند. این پدیده بیانگر تعامل متقابل تومور و سیستم ایمنی به نام "ویرایش ایمنی" (Immunoediting) است. ویرایش ایمنی را می‌توان به سه مرحله تقسیم کرد: ۱- مرحله حذف تومور ۲- مرحله تعادل بین فعالیت تومور و سیستم ایمنی ۳- مرحله فرار تومور.

در مرحله حذف تومور، سیستم ایمنی می‌تواند آنتی‌ژن‌های توموری را شناسایی و تومور را حذف کند. در این مرحله

IL-4 می‌شوند و پاسخ ایمنی را به سمت فعالیت سلول‌های Treg و سرکوب پاسخ ایمنی علیه تومور سوق می‌دهند [۷]. بلوغ سلول‌های دندریتیک می‌تواند متأثر از محیط باشد (شکل ۱). در محیط تومور سلول‌های  $\gamma\delta$ -T و سلول‌های NK، IFN- $\gamma$  تولید می‌کنند، ماست سل‌ها IL-4 و TNF تولید می‌کنند، سلول‌های دندریتیک پلاسما سائیتوئید IFN- $\alpha$  تولید می‌کنند و سلول‌های استرومال IL-15 و لنفوپوئیتین تولید می‌کنند. این سایتوکاین‌ها منجر به تمایز سلول‌های پیش‌ساز مانند مونوسیت‌ها به سلول‌های دندریتیک التهابی می‌شوند که می‌توانند سلول‌های Th1 را فعال کنند [۸].

سلول‌های دندریتیک هم‌چنین می‌توانند با سلول‌های ایمنی ذاتی مثل NK (Natural killer cell)، فاگوسیت‌ها و ماست سل‌ها نیز تعامل داشته باشند. سلول‌های DC در عقده‌های لنفاوی با سلول‌های T از طریق CD40 واکنش داده، به بلوغ می‌رسند و از این پس می‌توانند آغازگر یک واکنش ایمنی وابسته به سلول T باشند [۶].

سلول‌های DC بالغ، پاسخ ایمنی را به سمت سلول Th1 پیش می‌برند و سبب تولید IFN- $\gamma$  و IL-12 می‌شوند که به نوبه خود بازوی ایمنی سلولی و فعالیت سلول‌های T سایتوتوکسیک را فعال می‌کنند [۵]. سلول‌های DC نابالغ برعکس باعث فعالیت سلول‌های Th2 و تولید IL-10 و



شکل ۱. عوامل تحریک کننده و مهار کننده سیستم ایمنی در محیط اطراف تومور. رشد تومور منجر به فعالیت اجزایی از سیستم ایمنی میزبان می‌شود. آنتی‌ژن‌های توموری و محصولات توموری محلول، سلول‌های دندریتیک را به محل توموری جذب می‌کنند. برخی از این سلول‌های دندریتیک آنتی‌ژن‌های توموری را برداشته، بالغ شده، اینترلوکین ۱۲ تولید می‌کنند و در غدد لنفاوی درناژ کننده تومور سلول‌های CD4 T کمکی نوع ۱ (Th1) را تحریک می‌کنند که تولید کننده IFN $\gamma$  هستند. سلول‌های Th1 به گسترش جمعیت سلول‌های لنفوسیتی سایتوتوکسیک CD8 کمک می‌کنند. این سلول‌ها، سلول‌های تومور را از طریق گرانزیم B و پرفورین نابود می‌کنند. نوع دیگری از آنتی‌ژن‌های توموری و محصولات توموری محلول نوع دیگری از سلول‌های دندریتیک را فعال می‌کنند. این سلول‌ها سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز دهنده بافتی (TNF- $\alpha$ ) را تولید می‌کنند که به تمایز سلول‌های کمکی نوع ۲ (Th2) کمک می‌کنند. سلول‌های Th2 اینترلوکین ۴ و ۱۳ تولید می‌کنند و نه تنها در مهار تومور موثر نیستند بلکه در این شرایط، محیط اطراف تومور، که مهار کننده سیستم ایمنی می‌باشد، محل تجمع سلول‌های T تنظیمی، ماکروفاژها و سلول‌های سرکوب‌گر سیستم ایمنی با منشاء میلوئیدی (MDSC) می‌شود. در زمان تشخیص تومور، توازن بین نیروهای محرک و مهار کننده سیستم ایمنی به سمت مهار القا شده به واسطه تومور پیش می‌رود. ایمنوترابی با آنتی‌بادی‌ها و سلول‌های T و یا استفاده از واکنش‌هایی که سلول‌های T سایتوتوکسیک و کمکی را تقویت کنند توازن را به سمت تحریک سیستم ایمنی پیش می‌برد. iNOS، نیتریک اکسید سنتتاز قابل القا، MCP-1 پروتئین کموتاکتیک منوسیتی ۱، TGF B فاکتور تغییر رشد B [۷].

می‌کنند و منجر به افزایش غلظت آنیون سوپراکسید و رادیکال اکسیژن و نیتروژن می‌شوند. ماکروفاژهای M1 میزان بالایی از مولکول‌های MHC I, II بیان می‌کنند و هم‌چنین فاکتورهای کمپلمانی ترشح می‌کنند که فاگوسیتوز را تسهیل می‌کند. تصور می‌شود سلول‌های M1 وابسته به تومور Tumor associated macrophages (TAM) در سرطان کولون منجر به بروز گالکتین-۳ می‌شوند که باعث ورود بیش‌تر سلول‌های TAM و القا بیش‌تر پاسخ ایمنی برای از بین بردن تومور می‌شوند. به عبارت دیگر سلول‌های TAM با بیان یک سری از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی مثل  $IL-1$ ,  $IFN\gamma$  و  $IL-6$  منجر به فعال شدن سلول‌های Th1 شده که در پاسخ‌های ضد توموری نقش دارند. ماکروفاژهای M2 تحت تاثیر تحریکات مجزا به زیرگروه‌های M2a, M2b, M2c تمایز می‌یابند. سلول‌های ماکروفاژی M2a با سایتوکاین‌های Th2 مثل  $IL-4$ ,  $IL-13$  و ماکروفاژهای M2b به وسیله کمپلکس‌های ایمنی، LPS, TLR و آگونیست  $IL-1$  و در نهایت M2c به وسیله  $TGF-\beta$  و  $IL-10$  و گلوکوکورتیکوئیدها تحریک می‌شوند.

برخی از ماکروفاژهای وابسته به تومور منجر به افزایش رشد تومور می‌شوند [۱۲]. TAM در بعضی از تومورها (کولورکتال) به دلیل نقش پیش‌التهابی و ضد توموری به عنوان فاکتور پروگنوستیک خوب شناخته می‌شود اما در اغلب تومورها (سرطان پستان، پروستات، تخمدان، سرویکس، ریه و ملانوما جلدی) یک فاکتور پیش‌آگهی بد در نظر گرفته می‌شود [۱۳]. TAM گروه M2 جزو ماکروفاژهای گروه اخیر محسوب می‌شود و با مارکرهایی مثل CD163، رسپتور برای قطعات FC از IgG و دومین لکتینی C-type و heat shock protein مشخص می‌شوند. محیط اطراف تومور دارای تعدادیاز جاذب‌های شیمیایی مثل  $TGF-\beta$ ,  $IL-4$ ,  $IL-13$  و  $IL-10$  است که منجر به شکل‌گیری فنوتیپ M2 از این سلول می‌شوند. این نوع TAM باعث پیش‌رفت رگ‌زایی، رشد تومور، متاستاز حقیقی، سرکوب ایمنی، تغییرات ماتریکسی و Remodeling می‌شود [۱۳].

سلول‌های توموری در حال مرگ هنگام برخورد با سلول‌های دندریتیک یا سایر APCها سه نوع پیام را منتقل می‌کنند: "مرا پیدا کن"، "مرا بخور"، "مرا نخور". چهار گروه از مولکول‌ها شناخته شده‌اند که پیام "مرا پیدا کن" را از سلول‌های آپوتوتیک القا می‌کنند عبارتند از Lipid lysophosphatidyl choline (LPC), Sphingosine 1-phosphate (S1P), CXCL1 و نوکلئوتیدهای ATP, UDP [۸]. سیگنال‌های "مرا بخور" به غشا پلاسمایی متصل‌اند و به عنوان مارکر فاگوسیت‌ها برای تشخیص و بلعیدن سلول‌های مرده به حساب می‌آیند. این سیگنال‌ها شامل فسفاتیدیل سرین، تغییر شارژ سطح سلولی،  $\alpha v\beta 5$  integrin و CD36 می‌باشند. سیگنال‌های مرا بخور شامل مولکول‌هایی مانند Milk fat globule-EGF factor 8 (که Lactadherin نامیده می‌شود) هم می‌شوند که پلی را بین فسفاتیدیل سرین سلول‌های آپوتوتیک و اینتگرین سلول دندریتیک  $\alpha v\beta 5$  ایجاد می‌کنند. آنتی‌بادی‌های اپسونیزه کننده می‌توانند سلول‌های مرده را به وسیله رسپتور FC و رسپتورهای کمپلمانی بیان شده بر روی سلول‌های دندریتیک به دام ببندازند [۸]. سیگنال مرا نخور به عنوان تنظیم‌گر منفی به دام انداخته شدن سلول‌های سرطانی به وسیله سلول‌های دندریتیک و سایر APCها عمل می‌کند. این سیگنال‌ها شامل لاکتوفرین و CD47 هستند که برهم‌کنش هر کدام از آن‌ها با Signal-regulatory protein- $\alpha$  (هم‌چنین SHPS1 نیز نامیده می‌شود) بر روی فاگوسیت‌ها سیگنال مهار فاگوسیتوز را القا می‌کنند [۹].

ماکروفاژها، ماکروفاژها در تمام بافت‌ها حضور دارند و نقش موثری در ایجاد هموستاز بافتی ایفا می‌کنند. ماکروفاژها به چندین زیرگروه تقسیم می‌شوند [۱۰]: شامل M1, M2a, M2b, M2c. ماکروفاژهای زیرگروه M1 تحت تاثیر سایتوکاین  $IFN\gamma$  تولید شده از Th1 و محصولات باکتریال مثل LPS به همراه سایتوکاین‌هایی مثل  $TNF \alpha$  شکل می‌گیرند [۱۱]. این گروه از ماکروفاژها، میزان بالایی از سایتوکاین‌های پیش‌التهابی ( $TNF-\alpha$ ,  $IL-1$ ,  $IL-6$ ,  $IL-12$ ,  $IL-23$ ) تولید

پروتئین IgG متصل می‌شود. DNAM-1 و NKG2D لیگاندهای القاشده با استرس مانند توالی  $\beta$  مرتبط با پلی‌پپتید MHC-I، پروتئین اتصال (NKG2D ligands) UL16 و رسیپتور پولیو ویروس (CD155) و نکتین ۲ (CD112) (DNAM-1 ligands) را در رده سلول‌های توموری شناسایی می‌کنند [۹-۱۱]. در حال حاضر رسیپتورهای سایتوتوکسیستی طبیعی شامل سه مولکول اختصاصی برای میزبان هستند: NKp30، NKp46 و NKp44 [۷،۶] که منجر به لیز بسیاری از سلول‌های سرطانی می‌شوند. علاوه بر این مولکول‌های سطحی نیز در فعال‌سازی سلول‌های NK و لیز سلول‌های توموری نقش دارند مثل 2B4، NTB-A، کمک پذیرنده NKp80 و B2 اینترگرین (CD18/CD11) مولکول‌های چسبندگی CD2 و TLR ها. سلول‌های NK به واسطه TLR3 و TLR9 در حضور محصولات باکتریایی و ویروسی دچار افزایش فعالیت می‌شوند [۱۲،۱۳]. سایتوکاین‌های زیادی در فعال‌سازی سلول‌های NK نقش دارند از جمله IL-2، IL-12، IL-21، IL-15، IL-18، IL-21 و اینترفرون نوع یک [۱۶-۲۲]. تحت اثر تحریک‌کنندگی این سایتوکاین‌ها سلول‌های NK به سلول‌های کشنده (LAK) تبدیل می‌شوند و تکثیر یافته به تولید سایتوکاین می‌پردازند. بیان مولکول‌های اثرگذار مثل NKp44، perforin، granzyme، Fas مولکول‌های چسبندگی TRAIL، ligand (fasL) را افزایش می‌دهند. تحت این شرایط سلول‌های LAK توانایی بیش‌تری در جذب و تشخیص سلول‌های هدف پیدا می‌کنند و توان‌کنندگی سلول‌های توموری در آن‌ها افزایش می‌یابد [۲۱]. نکروز سلول هدف به واسطه پرفورین/گرانزیم صورت می‌گیرد که تحت شرایط چسبندگی سلولی، تشدید NKR و ترشح گرانول انجام می‌پذیرد [۲۲،۲۳]. آپوپتوز سلول‌های هدف نیز با اتصال سلولی و به واسطه لیگاند اعضای خانواده TRAIL، TNF-a، c، صورت می‌گیرد. هر یک از این لیگاندها به رسیپتور اختصاصی بر روی سلول هدف متصل می‌شوند، به نظر می‌رسد که آپوپتوز به واسطه TNFR به مولکول‌های چسبندگی بستگی دارد و نه به NKR [۲۴]. IL-15 در تمایز،

ماست سل‌ها. این سلول‌ها با تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی در التهاب‌های عصبی و سرطان نقش دارند. ماست سل‌ها در اطراف بافت تومور تجمع یافته، با تولید TNF- $\alpha$  و IL-4 آپوپتوز و مرگ سلول‌های توموری را القا می‌کنند و با تولید تریپتاز سبب التهاب می‌شوند. در مقابل تومورها نیز با تولید پلی‌آمین‌ها باعث خنثی کردن این فاکتورها می‌شوند.

ماست سل‌ها از سه طریق می‌توانند در پیش‌رفت تومور نقش داشته باشند: (۱) ارتباط مستقیم با اپی‌تلیوم استرومایی، تجزیه ماتریکس بافتی و پیش‌رفت توده توموری (۲) تسهیل آنژیوژنز (۳) تولید فاکتورهای رشد مانند فاکتور سلول بنیادی (SCF) و فاکتور رشد عصبی (NGF) [۱۴]. ماست سل‌ها تحت اثر کموکاین‌های جذب‌کننده تولید شده از تومور در محیط تومور تجمع یافته و مولکول‌هایی مانند فاکتورهای رشد، هیپستامین، هیپارین، VEGF، IL-8 و پروتئازها را تولید می‌کنند که به تشکیل عروق جدید و متاستاز کمک می‌نمایند [۱۴،۱۵].

سلول‌های NK. این سلول‌ها می‌توانند سلول‌های هدف خود را بدون فعال‌سازی یا خاطره ایمونولوژیک قبلی بکشند [۴،۵]. سلول‌های NK رسیپتورهای سطح سلول یعنی NKR بیان می‌کنند که این رسیپتورها به دو نوع فعال‌کننده و مهارتی تقسیم‌بندی می‌شوند [۶،۷]. رسیپتورهای مهارتی با ساختار مولکولی متفاوت و مختص آل‌های متنوعی از مولکول‌های MHC I وجود دارند. دو گروه اصلی این رسیپتورها killer Ig-like receptors (KIR) و رسیپتورهای شبه لکتین یا KG، مانند CD94-NKG2A/b هستند که به ترتیب به HLA I و HLA-E متصل می‌شود [۸]. از دست دادن حتی یک آل از MHC-I باعث حساس شدن به سایتوتوکسیستی NK می‌شود که به فراوانی در سلول‌های سرطانی رخ می‌دهد [۷،۸]. در غیاب مولکول‌های مهارتی سلول‌های NK باید با یک رسیپتور فعال‌سازی فعال شوند مثل Leukocyte Leukocyte adhesion molecule DNAX (CD266)، NKG2D و accessory molecule (DNAM-1) FC رسیپتورهای سایتوتوکسیستی طبیعی مثل CD16 که به ناحیه

رِسپتور NKG2D خود، سلول‌های توموری دچار استرس را شناسایی می‌کنند. سلول‌های  $\gamma\delta$  T در بافت‌های اپیتلیال جایگزین می‌شوند با بعضی از مولکول‌هایی که توسط سلول‌های اپیتلیال بیان می‌شوند مثل Monomeric laminin (MLR) receptor واکنش می‌دهند. این مولکول‌ها در سطح Baso-lateral سلول‌های اپیتلیال نرمال قرار دارند و سلول‌های توموری در تمام سطح خود واجد این مولکول‌های می‌باشند که در متاستاز و تهاجم تومور نقش دارند [۲۸]. سلول‌های  $\gamma\delta$  T می‌توانند سلول‌های MLR+ را که سلول‌های توموری اتولوگوس هستند، لیز کنند. سلول‌های  $\gamma\delta$  T با تولید کموکاین‌هایی مثل MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$ , RANTES و IL-8 که به عنوان عوامل کموتاکتیک برای لنفوسیت‌های فعال شده و APCها حرفه‌ای و نوتروفیل‌ها عمل می‌کنند، در فراخوانی این سلول‌ها به محل التهاب ناشی از تومور نقش مهمی دارند [۲۸].

نوتروفیل‌ها. نوتروفیل‌ها نقش مهمی در دفاع علیه میکروارگانیسم‌ها دارند. این سلول‌ها در گرانول‌های خود حاوی مواد توکسیک هستند و با ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن، استفاده از محتوای آنزیمی، تولید سایتوکاین‌ها (IL-1, TNF- $\alpha$ , IFN) و کموکاین‌ها نقش ضد توموری به عهده دارند [۳۳]. در توده توموری رده‌ای از سلول‌های میلوئید نارس بروز می‌یابند که به آن‌ها Myeloid-derived Suppressor cell (MDSC) گفته می‌شود که نقش مهارکنندگی پاسخ ایمنی دارند. به نظر می‌رسد منشاء این سلول‌ها از مغز استخوان و طحال باشد. تشخیص این رده از پیش‌سازهای گرانولوسیتی دشوار است و تنها بر اساس بعضی از مارکرهای فنوتیپی به دو گروه مونوسیتک و گرانولوسیتک تقسیم‌بندی می‌شوند. مطالعات جدید نشان می‌دهد که گروه گرانولوسیتیک مشابهت زیادی با نوتروفیل‌ها دارند و به طور کلی با تولید فاکتورهای زیادی مانند GM-CSF, M-CSF, CSF, IL-6, VEGF در گسترش این سلول‌ها در محیط توموری نقش دارند. در محیط توموری رده‌ای از سلول‌های نوتروفیلی حضور دارند که به آن‌ها TAN (Tumor

بقاء و فعال‌سازی سلول‌های NK نقش دارد. این سایتوکاین FLt3 ligand برای القا زیرگروه NK CD56bright اثر سینرژیست دارند. سایتوکاین دیگری که در توسعه و فعال شدن این سلول نقش دارد IL-7 است که عامل تولید NK cell های CD56bright هستند که در ادامه تحت اثر IL-15 تمایز یافته و فعال می‌شوند [۲۵]، رسپتور مشترک IL-15 و IL-2 منجر به فعال شدن NK علیه تومور می‌شود. IL-12 و IL-18 منجر به فعال شدن طولانی مدت سلول NK می‌شوند و به صورت سینریژیک اثر ضد توموری آن‌ها را افزایش می‌دهند، هم‌چنین منجر به تولید IFN $\gamma$  از سلول‌های NK می‌شوند. در نهایت IL-25 به زنجیره  $\gamma$  مشترک (مشترک با IL-9, IL-7, IL-4, IL-2 و IL-15) متصل شده و به نظر می‌رسد که در شروع سایتوتوکسیستی سلول‌های NK+CD16dimCD56 نقش داشته باشد [۱۴, ۱۵]. سلول  $\gamma\delta$  T. سلول‌های  $\gamma\delta$  T گروه کوچکی از سلول‌های T خون محیطی هستند که به ندرت در غدد لنفاوی و طحال یافت می‌شوند و به فراوانی در اپیتلیوم روده، پوست، زبان، مری، نای، ریه و ناحیه تناسلی وجود دارند [۲۳]. سلول‌های  $\gamma\delta$  T به دو گروه اصلی  $\gamma\delta 1$  و  $\gamma\delta 2$  تقسیم می‌شوند T  $\gamma\delta 1$  در اپیتلیوم بافت حضور دارد و در دفاع علیه عفونت یا بدخیمی‌ها موثر هستند. سلول‌های  $\gamma\delta 1$  T به وسیله رسپتور Neural-cell adhesion molecule (N-CAM/CD56) و سلول‌های  $\gamma\delta 2$  T از طریق رسپتور NKRP1A (Natural-killer-cell receptor protein 1A) به ناحیه ترانس اندوتلیالی وارد می‌شوند [۲۴-۲۶]. سلول‌های  $\gamma\delta 2$  T در دفاع علیه پاتوژن‌های درون سلولی و بدخیمی‌های هماتولوژیک موثرند. این سلول‌ها طیف وسیعی از رسپتورهای کموکاینی CC را بیان می‌کنند که شامل CCR1, CCR5 رسپتور MIP-1 $\alpha$ , MIP-1 $\beta$  و RANTES هستند [۲۶, ۲۷]. ویژگی رسپتور TCR سلول‌های  $\gamma\delta$  T به تغییرات پس از ترجمه پروتئین گلیکوزیلاسیون N-linked نیز مرتبط است [۲۷]. جالب توجه است که الگوی گلیکوزیلاسیون متعاقب بدخیمی و عفونت دچار تغییر می‌شود که سلول‌های  $\gamma\delta$  T به وسیله

associated neutrophil) گفته می‌شود. مطالعات نشان می‌دهد که TAN از لحاظ عمل‌کرد و فاکتورهای رونوشت‌برداری با نوتروفیل‌های معمول خون تفاوت دارند. این سلول‌ها با مارکرهای اختصاصی سطحی CD11b و Ly6G و بیان پایین مارکرهای ماکروفاژی مانند F4/80 شناسایی می‌شوند.

به نظر می‌رسد در محیط تومور TGF- $\beta$  منجر به ایجاد گروهی از سلول‌های TAN می‌شود (N2) که باعث رشد تومور می‌شوند. البته گروه دیگری از سلول‌های TAN نیز وجود دارند (N1) که پیش‌التهابی هستند و نقش ضد توموری دارند.

میزان نوتروفیل‌های خون محیطی در اغلب سرطان‌ها بالاست و به درستی دلیل آن روشن نیست و گمان می‌رود علت آن GM-CSF تولید شده در بعضی از تومورها مانند سرطان ریه، ملانوما، پانکراس و پستان باشد [۳۴]. در برخی از سرطان‌ها مانند ملانوما، متاستاتیک و کارسینوم کلیه، نوتروفیل به عنوان فاکتور پیش‌آگهی بد و در برخی از سرطان‌ها مانند سرطان کولورکتال و سرطان ریه سلول‌های غیر کوچک، نسبت نوتروفیل به لنفوسیتیک فاکتور پیش‌آگهی در نظر گرفته می‌شود [۳۵]. در بعضی از سرطان‌ها مانند سرطان معده تعداد نوتروفیل‌های بالا، با پیش‌آگهی خوب در ارتباط است [۳۶]. در سرطان ریه یک حالت هتروژن قابل توجه را شاهد هستیم. در بعضی تومورها انفیلتراسیون زیاد و در بعضی متوسط و در بعضی موارد اصلاً انفیلتراسیون نوتروفیلی وجود ندارد. در بدخیمی‌های انسانی IL-8 تولید شده از تومور نقش مهمی در جذب نوتروفیل‌ها به محیط تومور دارد. نوتروفیل‌ها به واسطه کموکاین‌ها (CXCL1) سایتوکاین‌ها (TNF-a و IFN- $\gamma$ ) و مولکول‌های چسبندگی سلولی واقع در سطح خود (سلکتین‌ها، مولکول چسبندگی داخل سلولی I و مولکول چسبندگی سلولی اندوتلیال - پلاکت I) به بافت وارد می‌شوند [۳۷]. کموکاین رسپتورهای CXCR2 و CXCR4 در تولید نوتروفیل از مغز استخوان موثرند و کموکاین CXCL2 به همراه کموکاین‌های CXCL1 و CCL-3 به روش اتوکرین باعث جذب نوتروفیل‌ها به موضع تومور می‌شوند [۳۸]. سلول‌های TCD8+ با تولید KC/CXCL1 و

MIP2a/CXCL2, TNF-a, IFN- $\gamma$  و GM-CSF و فاکتورهای منجر به فعال‌سازی سلول‌های اندوتلیال و ماکروفاژهای محل تومور شده تا سایتوکاین‌های لازم برای جذب نوتروفیل‌ها به محیط تومور را تولید کنند [۳۹]. سلول‌ها Treg نیز با مهار تولید CXCL1 و CXCL2 مانع جذب نوتروفیل‌ها و با تولید IL-8 باعث جذب نوتروفیل‌ها به محل توموری می‌شوند [۴۰].

سلول‌های B. حضور این سلول‌ها در محل توموری به عنوان عامل پیش‌آگهی مثبت شناخته می‌شود و این اثر ممکن است به علت تولید آنتی‌بادی یا عرضه آنتی‌ژن باشد [۱]. پلاسما سل‌ها با تولید آنتی‌بادی باعث ایجاد اثر اپسونیزاسیون، لیز وابسته به کمپلمان و توکسیسیتی وابسته به آنتی‌بادی می‌شوند. سلول‌های B وارد شده به موضع تومور، سطح بیان بالایی از مولکول‌های چسبندگی، کمک محرک‌ها، مولکول‌های MHC I, II و مارکرهای فعالیتی مثل CD80, CD23 را از خود نشان می‌دهند. سلول‌های B در این ناحیه نیز مشابه سلول‌های T به چندین زیرگروه تقسیم می‌شوند. سلول‌های B کشنده سرکوب‌کننده تومور (مشابه سلول‌های کشنده CD8+)، سلول‌های B تنظیمی با اثر مهارتی بر تومور (مشابه سلول‌های CD4+ Th1) و سلول‌های B القا کننده رشد تومور (مشابه سلول‌های CD4+ Treg) از آنجایی که سلول‌های Th1 و Th2 بر تمایز این سلول‌ها موثرند، به طور مشخص معلوم نیست که کدام زیرگروه در تومور بیش‌تر تمایز می‌یابد [۲۹]. سلول‌های B کشنده سرکوب‌کننده تومور با تولید پروتئین‌هایی مثل TNF $\alpha$  و گرانزیم B اثر مستقیم بر محدود کردن سلول توموری دارند. گروهی از سلول‌های تنظیمی B با تولید فاکتورهای ناشناخته (اغلب فاکتورهای التهابی و فعال‌کننده سلول‌های T) فعالیت ضد توموری از خود نشان می‌دهند. گروه دیگری از سلول‌های B تنظیمی فاکتورهایی مثل TGF  $\beta$  و IL-10 تولید می‌کنند که فعالیت این سلول‌ها را در پیش‌برد سرطان و متاستاز نشان می‌دهد. این فاکتورها تعادل سلول‌های T را به سمت TH2 جابه‌جا می‌کند. سلول‌های B آنتی‌بادی‌هایی تولید



دفاع علیه تومور نقشی نداشته باشند بلکه در مقابل سبب تضعیف بازوی ایمنی سلولی شده و با همکاری سلول‌های T reg باعث سرکوب ایمنی موثر علیه تومور شوند [۷]. سلول‌های Th22 دسته‌ی دیگری از سلول‌های CD4+ T هستند که IL-22 تولید می‌کنند. این سلول‌ها به خاطر بروز آنتی‌ژن لنفوسیتی پوستی (CLA) و کموکاین رسپتورهای CCR6, CCR10 و CCR11 بیش‌تر در پوست مستقر می‌باشند. نقش این سلول‌ها در ایمنی تومور روشن نیست. به نظر می‌رسد این سلول‌ها به صورت موضعی در هموستاز ایمنی و التهاب نقش داشته باشند [۳۷]. زیرگروه دیگری از سلول‌های CD4+ T سلول‌های Th9 هستند که مسئول بسیاری از اختلالات التهابی هستند [۳۸, ۳۹]. در تنها مطالعه‌ای که در ارتباط با سلول‌های Th9 و تومور انجام شده مشخص شد که این سلول‌ها نقش ضد توموری را در ملانوما از خود نشان می‌دهند [۴۰].

هم‌چنین سلول‌های CD4+ T به واسطه تولید سایتوکاین‌ها (اغلب TNF, IFN $\gamma$ ) و فعالیت سایتولیتیک مستقیم (تولید پرفورین و گرانزیم یا اتصال به Fas از طریق FasL) اثر ضد توموری خود را اعمال می‌کنند [۴۱, ۴۲]. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد بیان فاکتور رونوشت برداری ائومزودرمین (Eomesodermin) در ایجاد سلول‌های CD4+ T سایتوتوکسیک نقش اساسی دارد [۴۳, ۴۴]. این فاکتور رونوشت برداری در سلول‌های Th1 بیان شده و بیان آن از طریق مسیرهای کمک تحریکی TNFR و OX40 القا می‌شود [۴۳, ۴۵-۴۷]. در طی پاسخ سلول‌های CD4+ T به آنتی‌ژن‌های توموری بخش کوچکی از این سلول‌ها به سلول‌های خاطره‌ای تمایز می‌یابند که در برخورد مجدد با آنتی‌ژن توموری به سرعت فعال می‌شوند و در عود سرطان دارای اثر مہاری هستند [۴۸]. وجود سلول‌های خاطره‌ای در محیط توموری با طول زمان بقا (Survival) بیماران ارتباط مستقیم دارد [۴۹] و حضور سلول‌های خاطره‌ای در محیط تومور از فعالیت متاستاتیک تومور جلوگیری می‌کند [۵۰].

می‌کنند که کمپلکس ایمنی تشکیل داده و ماکروفاژهای TAM (Tumor-associated Macrophages) را علیه تومور از طریق رسپتور FC فعال می‌کند. سلول‌های IL-4, Th2 تولید و فیبروبلاست مرتبط با تومور را فعال می‌کنند. سلول‌های توموری هم مسیرهای تکمیلی برای ایجاد ماکروفاژهای فنوتیپ M2 را فراهم می‌نمایند [۳۰].

لنفوسیت‌های T. به نظر می‌رسد سلول‌های CD4+ T بیش‌ترین نقش را در پاسخ ایمنی اکتسابی و فعال کردن و تنظیم مراحل پاسخ به بسیاری از پاتوژن‌ها ایفا می‌کنند. با این‌که نقش سلول‌های T در پاسخ به تومورها کاملاً روشن نیست اما مشخص شده است که برای یک پاسخ موثر به تومور این سلول‌ها ابتدا باید فعال شوند [۳۱, ۳۲].

زیرگروه‌های سلول‌های CD4+ T. این سلول‌ها در محیط توموری متمایز شده و موثرترین زیر رده آن‌ها علیه تومورها Th1 است که در مواجهه با تومور میزان زیادی IFN $\gamma$  تولید و فاکتور نسخه‌برداری T-bet را بیان می‌کند. این سلول‌ها تحت تاثیر IL-12 و فاکتور نسخه‌برداری STAT4 تمایز می‌یابند، این فاکتور نسخه‌برداری بیان رسپتور IL-12 را در سطح این سلول‌ها افزایش می‌دهد [۳۳]. T-bet مسئول تولید IL-12R است و می‌تواند بیان IFN $\gamma$  و کموکاین رسپتور CXCR3 و نیز کموکاین‌های CCL3 و CCL4 را افزایش دهد که در حرکت سلول‌های Th1 به محل تومور موثر می‌باشند [۳۴]. سایتوکاین‌های دیگری مانند TNF- $\alpha$ , IL-2, IL-10 و نیز علاوه بر IFN $\gamma$  از سلول‌های Th1 تولید می‌شوند. نقش IL-10 در مهار و یا پیش‌رفت تومور در حال حاضر مورد بحث است. زیرگروه دیگر سلول‌های CD4+ T نوع ۲ (Th2) می‌باشند. این سلول‌ها IL-4, IL-13, IL-5 تولید می‌کنند. تمایز اولیه این سلول‌ها تحت تاثیر STAT6 می‌باشد. این سلول‌ها با تولید IL-4 از تمایز سلول‌های T اولیه به سلول‌های Th1 جلوگیری می‌کنند. نقش سلول‌های Th2 در مهار یا پیش‌رفت تومور چندان روشن نیست. این سلول‌ها از طرفی می‌توانند با تولید کموکاین‌های جذب‌کننده ائوزینوفیل‌ها و ائوتاکسین و IL-24 دارای فعالیت ضد توموری باشند [۳۵, ۳۶] و از طرف دیگر در

CD4 می‌شوند که منجر به ایجاد تولرانس در پاسخ CTL, Th1 و سایر زیرگروه‌های T علیه تومور می‌گردند [۵۹]. از طرفی نتایج برخی پژوهش‌ها نشان می‌دهد که IL-10 در جذب و فعال کردن سلول‌های T CD8 در محل تومور موثر بوده و باعث سرکوب تومور می‌شود. این سایتوکاین از انواع سلول‌های T در محیط توموری تولید می‌شود و می‌تواند بر پیش‌رفت سرکوب تومور موثر باشد، این اثر متناقض بستگی به نوع تومور و سطح پیش‌رفت تومور دارد [۵۹].

نقش سلول‌های TH17. این سلول‌ها IL-17 و سایتوکاین‌هایی مانند IL-21, IL-22 و IL-26 تولید می‌کنند. CCR6 به میزان زیادی بر سطح این سلول بیان می‌شود و به CCL20 متصل می‌شود که سلول‌های Th17 را به محل توموری و التهابی فرا می‌خواند [۶۰]. با این‌که سایتوکاین‌های Th17 با التهاب مزمن و عفونت در ارتباط هستند اما مشخص شده است که این رده سلولی به خصوص تومورهایی که منشأ اپیتلیومی داشته باشند فعالیت ضد توموری دارد [۶۱]. به نظر می‌رسد سلول‌های Th17 یک ارتباط منفی با سلول‌های Treg و یک ارتباط مثبت با سلول‌های T, Th1، سایتوتوکسیک و سلول‌های NK در محیط اطراف تومور دارند [۶۱]. از طرفی Th17 به واسطه لقاء التهاب با شروع و پیش‌رفت تومور در ارتباط است [۶۲] به طوری‌که با ایجاد التهاب و تولید فاکتورهای زیادی از جمله VEGF در آنژیوژنز نقش دارند. IL-17 می‌تواند تولید IL-6 را از سلول‌های توموری القا کند که خود عامل فعالیت سلول‌های سرکوبگر ایمنی در محل تومور است. IL-17 باعث افزایش بیان سایتوکاین‌های رگ‌زا مانند CXCL1, CXCL5, CXCL6, CXCL8 از سلول‌های توموری و اپی‌تلیالی می‌شود [۶۳]. از طرف دیگر همان‌طور که اشاره شد، حضور سلول‌های Th17 در محیط تومور ایمنی ضد توموری را تقویت می‌کند [۶۴, ۶۵]. به نظر می‌رسد نقش ضد توموری سلول‌های Th17 به خاطر تولید سایتوکاین‌هایی مانند IL-21, IL-22, IL-17F, IL-17A باشد. برای مثال، IL-21 می‌تواند پاسخ سلول‌های T CD8 را تقویت کند [۶۶]. Th17 با تولید CCL20 منجر به جذب CCR6+ها

نقش IFN $\gamma$  و IL-10. IFN $\gamma$  تولید شده از سلول‌های Th1 باعث فعال شدن و بلوغ سلول‌های T CD8 از طریق سلول‌های دندریتیک موجود در مقطع بافتی می‌شوند. این سایتوکاین بیان کموکاین‌های CXCL9, CXCL10, CXCL11 و کموکاین رسپتور CXCR3 را افزایش می‌دهد که منجر به جذب سلول‌های Th1 به محیط توموری و التهابی می‌شوند [۵۱]. از سوی دیگر این سایتوکاین تکامل و فعال شدن سلول‌های T reg را نیز مهار می‌کند [۵۲]. IFN- $\gamma$  باعث افزایش بیان MHC I, II در سلول‌های توموری می‌شود و از این طریق فعالیت سایتولیتیک سلول‌های T را افزایش می‌دهد. این سایتوکاین از طریق افزایش بیانکاسپازها، Fas و TRAIL از پیش‌رفت تومور جلوگیری می‌کند [۵۳]. IFN- $\gamma$  با القا تولید سایتوکاین‌های آنژیواستاتیک مانند CXCL9 و CXCL10 از انواع سلول‌ها (مونوسیت، ماکروفاژ، فیبروبلاست، سلول‌های اندوتلیال و سلول‌های توموری) مانع آنژیوژنز می‌شود [۵۴]. IFN- $\gamma$  می‌تواند باعث القا بیان B7-H1 از سلول‌های APC شود و از این طریق فعالیت سلول‌های T مرتبط را کاهش دهد. همچنین این سایتوکاین می‌تواند بیان IDO را از سلول‌های دندریتیک القا کند و باعث کاهش تریپتوفان موجود در محیط توموری شود و فعالیت سلول‌های ایمنی را کاهش دهد [۵۵]. با این حال استفاده از سلول‌های T CD4 تولیدکننده IFN- $\gamma$  در تومورهای ملانومایی موثر بوده و باعث پس‌رفت تومور شده است [۵۶, ۵۷]. مطالعات بسیاری نشان داده است که IL-10 یک مهارکننده ایمنی سلول‌های T بر ضد تومور است. IL-10 تولید شده از سلول‌های T reg, MDSC, APC می‌تواند همکاری بین ایمنی ذاتی و اکتسابی را در ایمنی علیه تومور از طریق کاهش بیان MHC، افزایش بیان مولکول‌های مهاری خانواده B7، کاهش تولید IL-12 و مهار بلوغ و تمایز سلول‌های دندریتیک مهار کند [۵۸]. مطالعات *in vitro* نشان می‌دهد تماس سلول‌های دندریتیک با IL-10 باعث کاهش بیان CD86 و IL-12 در این سلول‌های می‌شود. سلول‌های دندریتیک و زیرگروه‌های این سلول‌ها مانند MDSCها با تولید IL-10 باعث تمایز Treg از سلول‌های T

مستلزم واکنش بین Fas (CD95) در سلول هدف و Fas-L در لنفوسیت است. مسیر سیگنالی که توسط Fas-L راه اندازی می‌شود از طریق گیرنده‌ای اعمال می‌شود که از خانواده گیرنده‌های TNF است [۷۱]. چند ساعت پس از تحریک گیرنده‌های Fas-L, TCR در سطح غشای سلول بیان می‌شود. بیان Fas-L و واکنش آن با مولکول Fas بر سلول هدف مسیرهای سیگنالی راه می‌اندازد که منجر به فعال شدن کاسپازها و القای آپوپتوز در آن سلول می‌شود [۷۱]. در ادامه سلول‌های آپوپتوز شده مورد هدف سلول‌های سیستم ایمنی ذاتی مانند نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها واقع شده و از محیط حذف می‌شوند.

**ویرایش آنتی‌ژن‌های توموری (Immunoediting antigens).** همان‌طور که اشاره شد ویرایش آنتی‌ژن‌های توموری یعنی حذف یا تغییر آنتی‌ژن‌هایی که منجر به فعال‌سازی سیستم ایمنی می‌شوند. ژنوم سلول‌های توموری به دلیل تکثیر زیاد دائماً در حال جهش است. این سلول‌ها به دلیل تغییرات ژنتیکی، دائماً در حال تغییرات آنتی‌ژنیک هستند که تنوع زیاد را در جمعیت سلولی آنها ایجاد می‌کند [۱]. این جهش‌ها می‌توانند برای بقا سلول توموری مضر باشند چون منجر به بروز آنتی‌ژن‌های جدیدی می‌شوند که پاسخ ایمنی را تحریک می‌کنند [۷۳] و از طرف دیگر این مزیت را برای تومور دارد که مطابق با نظریه انتخاب طبیعی جهش‌هایی که برای بقا مناسب‌ترند، انتخاب می‌شوند [۱]. این انتخاب از طرف سیستم ایمنی به واسطه مواد غذایی، فاکتورهای رشد، از بین بردن سلول‌های توموری واجد آنتی‌ژن و بقای سلول‌های بدون آنتی‌ژن سطحی، صورت می‌گیرد [۱].

باید توجه داشت که بروز آنتی‌ژن‌های اختصاصی تومور به تنهایی نمی‌تواند ایجادکننده پاسخ ایمنی باشد چرا که ارائه آنتی‌ژن به میزان کم، ممکن است ایجاد تولرانس کند. بنابراین ایجاد یک پاسخ ایمنی مناسب به سلول توموری بستگی به این دارد که سلول ارائه‌کننده، آنتی‌ژن را به میزان مناسب ارائه کند [۱].

به محل توموری می‌شود که در نهایت باعث فعال کردن CTLها می‌گردد. IL-17 باعث افزایش بلوغ DC ها و افزایش تولید IL-12 از آنها می‌شوند [۶۷] از طرفی سلول‌های Th17 تحت تاثیر IL-12 می‌توانند به سلول‌های Th1 تمایز یابند و IFN $\gamma$  تولید کنند که این تمایز به میزان زیادی به محیط توموری و سایتوکاین‌های تولید شده در این محیط بستگی دارد [۶۸، ۶۹]. بنابراین نقش ضد توموری و پیش‌توموری Th17 را می‌توان به غالبیت سایتوکاین‌های IL-17 و IFN- $\gamma$  مربوط دانست.

**سلول‌های TCD8+.** این سلول‌ها مهم‌ترین نقش را در ایمنی تومور دارند و مکانیسم عمل این سلول‌ها وابسته به MHC-I و پپتیدهای عرضه شده توسط این مولکول‌ها است. پاسخ سیستم ایمنی با واسطه‌ی سلول CTL را اغلب ایمنی سلولی می‌نامند [۷۰]. علت این که مطالعات اصلی ایمونولوژی تومور در زمینه سیستم ایمنی اکتسابی روی سلول‌های T کشنده متمرکز شده است به ماهیت و عملکرد این سلول‌ها مربوط می‌شود. این سلول‌ها با مجموعه‌های MHC-پپتید سیناپس ایمنی برقرار می‌کنند. از آن جا که اکثر سلول‌های بدن قادر به عرضه‌ی MHC-I هستند لذا هر سلولی که دچار تغییر ماهیت شود و آنتی‌ژن‌های توموری بیان کند، مورد شناسایی و هدف تخریب این سلول قرار می‌گیرد. نخستین مکانیسم مورد نیاز برای فعال شدن سلول T کشنده، برقراری سیناپس بین CTL و MHC-I سلول هدف است که باعث ترشح IFN- $\gamma$  و TNF- $\alpha$  از سلول T می‌شود [۷۱]. TNF رها شده از سلول T با اتصال به گیرنده‌ی TNF باعث راه‌اندازی مسیرهای آپوپتوز با واسطه‌ی کاسپازها می‌شود. IFN- $\gamma$  با اتصال به گیرنده‌اش در سلولی که پپتید آنتی‌ژن توموری را با واسطه‌ی MHC-I به لنفوسیت عرضه می‌کند باعث افزایش MHC-I و گیرنده‌ی مرگ CD95 می‌شود [۷۲].

دو مکانیسم دیگر که در این سلول‌ها منجر به القاء مرگ سلولی می‌شوند از طریق مسیرهای وابسته به کلسیم و مستقل از کلسیم می‌باشد. در مسیر وابسته به کلسیم، گرانول‌های کشنده به ویژه پرفورین از طریق کانال‌های اختصاصی روی سلول هدف تخلیه می‌شوند. مسیر غیر وابسته به کلسیم

**Tumor escape**. اعتقاد بر این است که سلول توموری گاه بدون این‌که هیچ‌گونه تحریکی را به سیستم ایمنی وارد کند، می‌تواند به رشد خود ادامه دهد. به طور کلی سلول‌های توموری در ضمن رشد و تهاجم از دو طریق می‌توانند سیستم ایمنی را تحریک کنند: ۱- تومور منجر به آسیب بافت اطراف خود می‌شود ۲- تومور به خاطر کمبود اکسیژن و مواد غذایی می‌تواند پاسخ استرسی در محیط اطراف خود ایجاد کند [۱] از طرفی سلول توموری با تکثیر شدید خود دچار به هم خوردن تنظیم ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی می‌شود که ممکن است منجر به بروز آنتی‌ژن جدید شوند [۴۲]. حال آیا Immune surveillance در کنار Tumor escape قرار می‌گیرد یا در مقابل آن؟ به نظر می‌رسد که چرخه فشار ایمنی و Tumor escape درحین تکامل تومور توأمافاً اتفاق بیافتد و در نهایت یکی از آن‌ها پیروز شود. به نظر می‌رسد در بعضی از موارد عناوین فرار (Escape) تومور و تهاجم (Evasion) تومور نام‌های درستی برای این انتخاب نیستند چون هر دو بر یک روند کاملاً فعالانه دلالت دارند در حالی‌که واقعیت چنین نیست [۱].

#### مکانیسم‌های "Tumor escape":

از دست دادن یا کاهش بیان HLA-I. سلول‌های توموری میزان بیان MHC را کاهش می‌دهند که آن‌ها را از اثرات سلول‌های ایمنی محافظت می‌کند [۴۳]. اهمیت این موضوع با توجه به این‌که سلول‌های NK سلول‌های دچار کمبود HLA را شناسایی می‌کنند، بیش‌تر می‌شود.

تغییر فنوتیپ MHC کلاس I در تومور. بررسی‌های انجام شده با تکنیک‌هایی مثل ایمونوهیستوشیمی با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال علیه HLA مونومورفیک کلاس I و اختصاصی لوکوس و آلل، نشان داد که در طی تکامل تومور (زمانی که تومور به بافت مجاور تهاجم کرده و متاستاز را شروع می‌کند) فنوتیپ HLA در مراحل مختلف تغییر می‌کند [۴۳]. مکانیسم‌های مختلفی بیان HLA را تحت تاثیر قرار می‌دهند به طوری‌که مولکول‌های HLA در هر یک از مراحل سنتز، انتقال یا بیان سطح سلولی دچار اشکال می‌شوند

[۴۵،۴۴]، مانند موتاسیون در ژن  $\beta 2$ -Microglobulin، تغییر در فاکتورهای تنظیمی که متاثر از حالت سیس و ترانس هستند و تغییرات ضمن گلیکوزیلاسیون و انتقال پروتئین که در ۵ فنوتیپ طبقه‌بندی می‌شوند. فنوتیپ I: از دست دادن کامل HLA به نحوی که سلول توان بیان مولکول‌های سازگاری نسجی را از دست می‌دهد، فنوتیپ II: از دست دادن یک هاپلوتیپ HLA، فنوتیپ III: از دست دادن لوکوس B, HLA, فنوتیپ IV: از دست دادن یک آلل HLA، فنوتیپ V: فنوتیپ مرکب از تمام موارد قبلی [۷۴].

از دست دادن آنتی‌ژن‌ها و غالبیت آنتی‌ژنی. از دست رفتن غالبیت بیان آنتی‌ژنی می‌تواند مستقل از به هم خوردن بیان HLA کلاس I باشد. مشخص شده است که حتی در تومورهای یکسان بیان آنتی‌ژنی با هم متفاوت است [۷۵]. در مطالعه‌ای که بر روی آنتی‌ژن‌های توموری ملانوما (MART1, gp100) صورت گرفت، واکسیناسیون با آنتی‌ژن gp100 بیان این آنتی‌ژن را بعد از واکسیناسیون کاهش داد در حالی‌که بیان آنتی‌ژن MART تغییر چندانی نکرد. علاوه بر این میزان بیان آنتی‌ژن نیز می‌تواند مهم باشد. مکانیسم دقیق کنترل بیان آنتی‌ژن‌های توموری مشخص نیست. پدیده غالبه آنتی‌ژنی احتمالاً مبین تشخیص ایمنی یک اپی‌توپ غالب در بین چند اپی‌توپ بروز یافته بر روی یک هدف باشد. تئوری غلبه ایمنی به فرار (Escape) تومور کمک می‌کند زیرا تصور می‌شود بیان آنتی‌ژن‌های غالب توسط سلول‌های محیط توموری می‌تواند از توجه سیستم ایمنی به تنوع سلولی بکاهد و بروز آنتی‌ژن‌های جدید از این سلول‌ها می‌تواند پاسخ ایمنی نسبت به اپی‌توپ غالب را منحرف کند [۷۶].

نقص در سیگنالینگ رسپتور مرگ. دو لیگاند رسپتور مرگ، در Immune surveillance علیه تومور نقش دارند: Fas لیگاند و TRAIL [۷۷-۷۹]. نقص در سیگنالینگ رسپتور مرگ مکانیسمی است که ممکن است در بقا و پیش‌رفت سلول‌های توموری نقش داشته باشد. جهش و کاهش بیان ژن Fas می‌تواند در مقاومت توموری موثر باشد که عمل‌کرد و سیگنالینگ رسپتور مرگ را مختل خواهد نمود. هم‌چنین

پروستاگلاندین (PGE2) نیز تولید می‌شود که باعث القا تولید IL-10 شده و از تولید IL-12 جلوگیری می‌کند.

TGF- $\beta$  (Transforming Growth Factor  $\beta$ ) تولید شده از سلول‌های در حال آپوپتوز نیز از فعال‌سازی و تکثیر سلول‌های T در *In vivo* جلوگیری می‌کند.

آپوپتوز سلول‌های T فعال شده. یکی از مکانیسم‌های اصلی فرار تومور، بیان لیگاند برای رسیپتورهای مرگ موجود بر سطح سلول‌های ایمنی است، که سلول‌های بیان‌کننده Fas را دچار آپوپتوز می‌کنند. سلول‌های T که آنتی‌ژن‌های توموری را شناسایی کرده‌اند از طریق برهم‌کنش Fas-FasL مرتبط با تومور دچار مرگ می‌شوند (AICD) [۸۴]. یکی دیگر از اعضای خانواده TNF, TRAIL است که به وسیله سلول‌های توموری تولید می‌شود و می‌تواند القاء‌کننده آپوپتوز در سلول‌های T اختصاصی تومور باشد. لیگاند B7-H1 توموری نیز می‌تواند القاگر آپوپتوز سلول‌های T باشد [۸۵، ۸۶].

سلول‌های دندریتیک در محیط توموری. مشاهده شده است که گلیکوپروتئین‌های توموری مانند Mucin 1 و Carcinoembryonic antigen که به وسیله سلول دندریتیک اندوسیتوز می‌شوند در اندوزوم‌های اولیه قرار گرفته و از پردازش کافی و بیان آنتی‌ژن به سلول‌های T جلوگیری می‌کنند. از طرف دیگر تومورها از تمایز سلول‌های دندریتیک که در سرنوشت تومور نقش بسیار مهمی دارد جلوگیری می‌کنند [۸۷]. مکانیسم این عمل تولید IL-10 است که بلوغ سلول‌های دندریتیک را مهار می‌کند و باعث ایجاد آنژی به آنتی‌ژن اختصاصی می‌شود. در ضمن تومورها فاکتورهایی تولید می‌کنند که بلوغ سلول‌های دندریتیک را تغییر داده و سلول‌هایی را ایجاد می‌کنند که باعث رشد تومور [۸۸]، انحراف سلول‌های TCD4 به سمت Th2 و تولید IL-4 و IL-13 می‌شود. این سایتوکاین‌ها از آپوپتوز سلول‌های توموری جلوگیری می‌کنند و به طور غیر مستقیم با تحریک ماکروفاژهای مرتبط با تومور از طریق تولید (EGF) Epidermal Growth Factor، منجر به رشد تومور می‌شوند [۸۹، ۹۰].

ممکن است موتاسیون در ژن‌های موثر در مسیرهای اولیه سیگنالینگ و Fas مثل FADD و Caspase-10 نیز اتفاق افتد. علاوه بر این تومورها با تولید PI-9 و مهارکننده سرین پروتئاز می‌توانند عمل‌کرد پرفورین و گرانزیم B را در لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTLها) مهار کنند. عدم بیان رسیپتور TRAIL به دلیل موتاسیون در ژن‌های کاسپاز ۳، ۸ و FADD، همین‌طور کاهش بیان پس از رونویسی رسیپتور مرگ، می‌تواند آپوپتوز به واسطه TRAIL را در سلول‌های توموری مختل کند [۷۹].

از دست دادن عوامل کمک تحریکی. به نظر می‌رسد که اغلب تومورها در محیط غیر التهابی که مانع فعال شدن سیستم ایمنی می‌شود رشد کرده و در مراحل اولیه رشد خود هیچ آسیبی به بافت نرمال نمی‌رسانند. تشخیص آنتی‌ژن در چنین محیطی به وسیله سلول‌های دندریتیک نمی‌تواند پاسخ ایمنی را تحریک کند، از طرفی از دست دادن بیان مولکول‌های کمک تحریکی، سلول‌های T را دچار آنژی خواهد کرد و فعالیت سلول‌های NK نیز کم‌تر از میزان طبیعی خواهد بود [۸۰].

سایتوکاین‌های ایمونوساپرسیو. فعال شدن یا مهار سلول‌های T بستگی به نوع و میزان سایتوکاین‌های تولید شده در محیط پیرامون توموری دارد. سلول‌های توموری سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های متنوعی تولید می‌کنند که بلوغ و عمل‌کرد سلول‌های ایمنی را تحت تاثیر قرار می‌دهند. این سلول‌ها VEGF تولید می‌کنند که فاکتور رونوشت‌برداری NF-kB را در سلول‌های بنیادی هماتوپوئیتیک غیر فعال می‌کند. در سرطان پستان و ریه سلول‌های دندریتیک تعداد و عمل‌کرد محدودی دارند که با افزایش میزان VEGF در ارتباط است [۸۱، ۸۲]. از طرفی میزان تولید IL-10 نیز افزایش می‌یابد، IL-10 با تشدید آپوپتوز سلول‌های دندریتیک، تمایز آن‌ها را کاهش می‌دهد و آن‌ها را مستعد لیز با NK می‌کند. IL-10 به واسطه کاهش HLA کلاس I و II و ICAM-1، سلول سرطانی را از اثرات CTL محافظت می‌کند. این سایتوکاین از تولید IL-12 و عرضه آنتی ژنی و تحریک پاسخ TH1 جلوگیری می‌کند [۸۳]. از سلول‌های توموری

دو گروه T reg طبیعی (Natural- nTreg) و قابل القا (Inducible-iTreg) تقسیم می‌شوند و تکثیر سلول‌های T کارگزار را مهار می‌کنند، سلول‌های nTreg بیش‌تر به واسطه اتصال مستقیم و سلول‌های iTreg از طریق تولید سایتوکاین این کار را انجام می‌دهند. اثر مهاري این سلول‌ها به واسطه مولکول‌های محلول مانند IL-10, TGF- $\beta$ , IL-35، بیان بالای CD25، تخریب ATP با تولید اکتونوکلوئیداز و بیان CTLA4 صورت می‌گیرد. پس به نظر می‌رسد این سلول‌ها فعالیت ضد توموری سلول‌های کارگزار T CD4 را مهار کنند. حذف این سلول‌ها منجر به بروز بیماری‌های اتوایمیون مختلف می‌شود و مهار این سلول‌ها و CTLA-4 با آنتی‌بادی اختصاصی می‌تواند پاسخ به آنتی‌ژن‌های توموری را به‌وسیله سلول‌های ایمنی را بیش‌تر کند، اما برای ریشه‌کنی سلول‌های توموری کافی نیست. آنتی‌بادی علیه TNFRSF18 (Glucocorticoid-induced TNF receptor family-related gene) بر سطح سلول‌های CD25+ T CD4 تنظیم‌کننده، از فعالیت مهاري آن‌ها جلوگیری می‌کند. در اصل نقش سلول‌های T reg CD4+ مهار پاسخ‌های ایمنی‌تولوژیک در طی التهاب‌های ناخواسته و بیماری‌های اتوایمیون است [۹۷،۹۶] ولی حضور سلول‌های T reg در محیط تومور با پیش‌آگهی ضعیف و پیش‌رفت تومور همراه است [۹۷]. T reg ها با بیان CCR4 (CCL22, CCL17) و CCR5 (CCL5) به ناحیه توموری مهاجرت می‌کنند [۹۸]. هر چند نقش سلول‌های T reg در محیط توموری مورد بحث است اما مشخص شده است که زیرگروه‌های مختلف این سلول‌ها در محیط توموری بسته به نوع تومور تجمع می‌یابند [۹۹]. پس از ورود سلول‌های T reg به محیط تومور، نقش آن‌ها حفظ هموستاز سلول‌های Th1, Th2, Th17 می‌باشد. برای ایجاد هموستاز در این سلول‌ها، T reg ها به انواع متفاوتی متمایز می‌شوند [۴۷]. با این‌که نقش هموستازی انواع Treg ها بر سلول‌های کارگزار به طور دقیق مشخص نشده است اما به نظر می‌رسد که این سلول‌ها می‌توانند فعالیت پیش‌توموری یا ضد توموری سلول‌های کارگزار را تحت تاثیر قرار دهند [۱۰۰].

تنها سلول‌های دندریتیک میلوئید در پیش‌رفت تومور موثر نیستند چرا که سلول‌های دندریتیک پلاسما سیتوئید وارد شده به محل تومور نیز در تماس با رسپتورهای شبه Toll میزان کمی از IFN $\alpha$  تولید می‌کنند [۹۱]. سلول‌های دندریتیک پلاسما سیتوئید سبب تولید IL-10 از سلول‌های T CD4+ می‌شوند که عمل‌کرد سرکوب‌کننده ایمنی دارند. مهار ترشح IFN- $\alpha$  ممکن است تولید CTL های Effector را تحت تاثیر قرار دهد. دلیل این تاثیرگذاری نیاز سلول‌های دندریتیک به سیگنالینگ IFN I برای عرضه مقاطع آنتی‌ژن‌ها است. هر چند این مکانیسم‌ها پیش‌آگهی ضعیف سلول‌های دندریتیک پلاسما سیتوئید را توجیه می‌کند اما مکانیسم دقیق آن کاملاً روشن نیست. از طرف دیگر سلول‌های دندریتیک پلاسما سیتوئید به طور مستقیم باعث بقاء و کلونیزه شدن سلول‌های توموری مالپیل‌مایلوما می‌شوند. این سلول‌ها در سرطان تخمدان نیز با تولید سایتوکاین‌های پرو‌آنژیوژنیک منجر به رگ‌زایی بیش‌تر توموری می‌شوند [۹۲،۹۱].

سلول‌های دندریتیک نابالغ با بیان CCR7 به بافت‌های لنفاوی مهاجرت می‌کنند و سطح بیان پائین مولکول‌های کمکی در آن‌ها منجر به حذف یا تولرانس سلول‌های اختصاصی و گسترش سلول‌های T reg یا سرکوب‌کننده می‌شود [۹۳]. سلول‌های توموری با تولید کمکاین‌هایی مثل CCL20 و CXCL12 سلول‌های دندریتیک نابالغ را به ناحیه توموری فرا می‌خوانند. این سلول‌ها در تماس با فاکتورهای تولید شده از محیط توموری مثل Thymic stromal lymphopoietin (TSLP) به سمت سلول‌های دندریتیک بالغ سوق‌دهنده T cell به Th2 تمایز می‌یابند (نوع التهابی). در این شرایط سلول‌های Th2 به صورت مستقیم یا به واسطه ماکروفاژها باعث پیش‌رفت تومور می‌شوند [۹۴].

نقش سلول‌های T تنظیمی (Regulatory). سلول‌های T تنظیمی CD4+CD25+ (Regulatory) یکی از زیرگروه‌های سلول‌های T CD4 هستند که سلول‌های Treg و Th3, TR1 نیز نامیده می‌شوند. این سلول‌ها مسئول حفظ تولرانس ایمنی نسبت به آنتی‌ژن‌های خودی هستند [۹۵]. سلول‌های Treg به

را سرکوب نمایند [۱۰۴]. MDSCها در پاسخ به فاکتورهای تولید شده از تومورها مانند G-CSF, IL-6, GM-CSF, IL-1B, TNF- $\alpha$ , E2, VEGF و در مغز استخوان تولید و به واسطه CXCL12, CCL2 و CXCL5 به محیط تومور جذب می‌شوند [۱۰۵]. فاکتورهای رونوشت‌برداری موثر در تمایز این سلول‌ها، STAT1, STAT3, STAT6 و NF-KB هستند [۱۰۴]. همانند سلول‌های T reg این سلول‌ها با تولید آرژیناز ۱، IDO, NADPH, oxidase و سایتوکاین‌های مهارکننده ایمنی می‌توانند لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک (CTL)، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) را در محیط توموری را مهار کنند [۱۰۶]. تومور با جذب این سلول‌ها یک حفاظ ایمنولوژیک برای خود ایجاد می‌کند. حتی سطح MDSC های خون محیطی نیز با پیش‌آگهی بد تومور ارتباط مستقیم دارد [۱۰۷]. پژوهش‌ها نشان می‌دهد حذف MDSC ها در مدل‌های موشی می‌تواند اثربخشی ایمونوتراپی را تقویت نماید [۱۰۸] (شکل ۲ و جدول ۱).

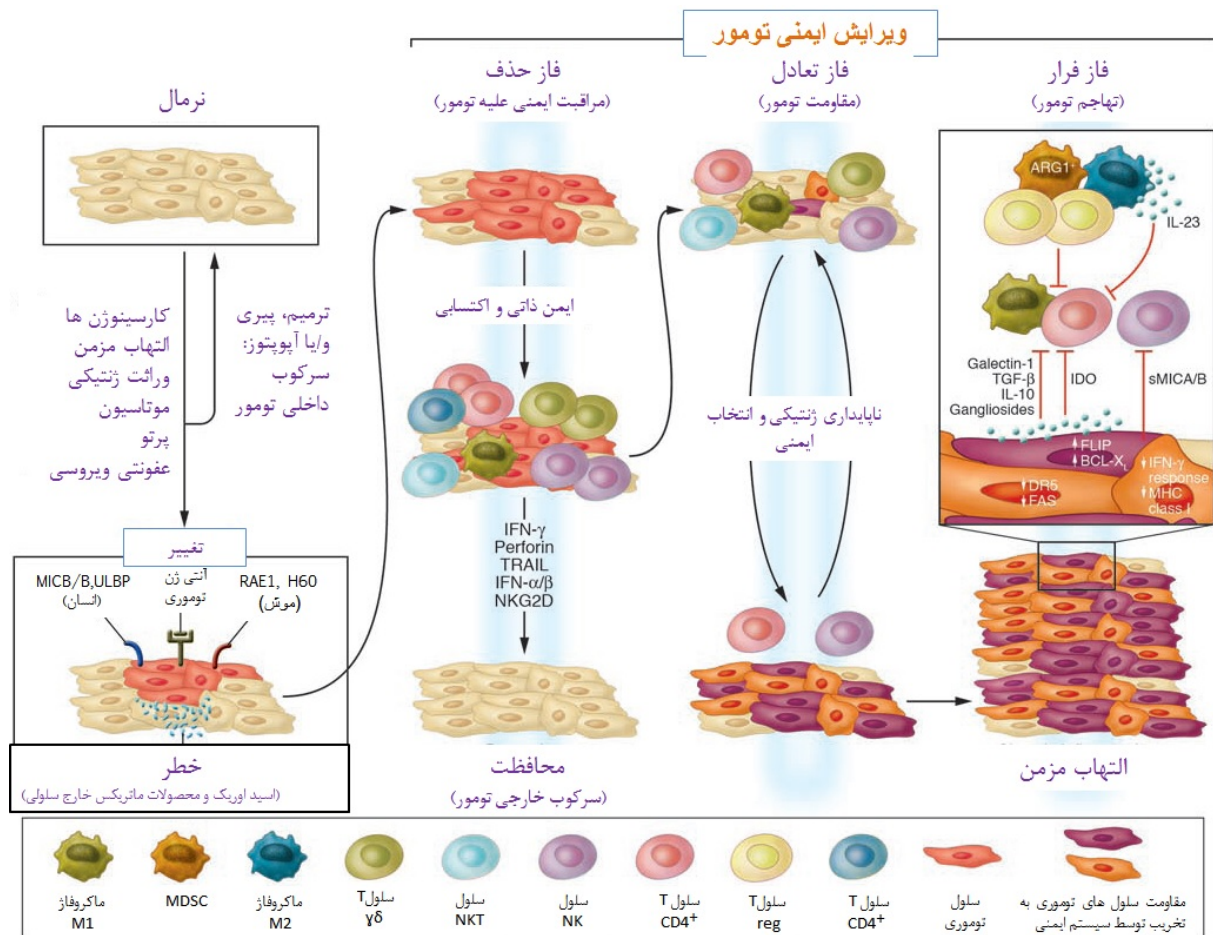
البته شواهدی موجود است که نشان می‌دهد سلول‌های T reg می‌توانند میزان بیان Foxp3 را کاهش داده و به همین تناسب فعالیت تنظیمی آن‌ها کاهش یافته و به سمت فعالیت سلول‌های T CD4 کارگزار تمایل یابند و IFN $\gamma$  و/یا IL-17 تولید کنند [۱۰۲، ۱۰۱]. با این‌که انعطاف‌پذیری و تبدیل سلول‌های Treg به سلول‌های کارگزار طرفداران و مخالفان زیادی دارد اما مشخص شده است که ویژگی انواع سلول‌های T reg جذب شده به محیط تومور به میزان زیادی متأثر از خود این محیط است [۹۹].

از طرف دیگر سلول‌های NKT از طریق تولید سایتوکاین IL-13 با مسیر انتقال سیگنال – Interleukin 4 receptor و STAT6 می‌تواند عمل‌کرد ضد توموری CTLها را مهار کنند [۱۰۳].

سلول‌های سرکوب‌گر با منشأ میلوئید (Myeloid Derived Suppressor Cells, MDSC) این سلول‌ها گروهی از سلول‌های میلوئید اولیه هستند که در انواع بیماری‌ها از جمله سرطان توسعه یافته و می‌توانند پاسخ ایمنی

جدول ۱. مکانیسم‌های فرار تومور

از دست دادن یا کاهش بیان HLA-I	سلول‌های توموری میزان بیان MHC را کاهش می‌دهند.
تغییر فنوتیپ MHC کلاس I در تومور	مولکولهای HLA در هر یک از مراحل سنتز، انتقال یا بیان سطح سلولی دچار اشکال می‌شوند.
از دست دادن آنتی ژن‌ها و غالبیت آنتی ژنی	بروز آنتی ژن‌های جدید از سلول‌های توموری می‌تواند پاسخ ایمنی نسبت به اپی‌توپ غالب را منحرف کند.
نقص در سیگنالینگ ریسپتور مرگ	جهش و کاهش بیان ژن Fas می‌تواند در مقاومت توموری موثر باشد.
از دست دادن عوامل کمک تحریکی	از دست دادن بیان مولکول‌های کمک تحریکی، سلول‌های T را دچار آنرزی و فعالیت سلول‌های NK را دچار کاهش خواهد کرد.
سایتوکاین‌ها و مدیاتورهای ایمنوساپرسیو	IL-10 به واسطه کاهش HLA کلاس I و II و ICAM-I، سلول‌های سرطانی را از اثرات CTL محافظت می‌کند پروستاگلاندین E2 (PGE2) باعث القا تولید IL-10 شده و از تولید IL-12 جلوگیری می‌کند TGF- $\beta$ از فعال‌سازی و تکثیر سلول‌های T جلوگیری می‌کند.
آپوپتوز سلول‌های T فعال شده	بیان لیگاند Fas, TRAIL و لیگاند B7-H1 توسط سلول‌های توموری باعث مهار سلول‌های T می‌شود.
سلول‌های دندریتیک در محیط توموری	Mucin 1 و Carcinoembryonic antigen از سلول‌های توموری تولید می‌شود و بیان آنتی ژن بوسیله سلول دندریتیک را مهار می‌کند. IL-10 تولید شده از تومور از بلوغ سلول‌های دندریتیک جلوگیری می‌کند.
سلول‌های T تنظیمی (Regulatory) در محیط توموری	این سلول‌ها می‌توانند فعالیت پیش‌توموری یا ضد توموری سلول‌های کارگزار را تحت تأثیر قرار دهند.
سلول‌های سرکوبگر با منشأ میلوئید (Myeloid Derived Suppressor Cells, MDSC)	با تولید آرژیناز ۱، IDO, NADPH oxidase و سایتوکاین‌های مهارکننده ایمنی می‌توانند لنفوسیت‌های سایتوتوکسیک (CTL)، سلول‌های دندریتیک و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) را در محیط توموری مهار کنند.



شکل ۲. سرکوب تومور به وسیله سیستم ایمنی. سلول‌های توموری که از کنترل مسیرهای داخلی (Intrinsic tumor suppression) مهار تومور عبور می‌کنند توسط مسیر خارجی (Extrinsic tumor suppression) مهار تومور یعنی سیستم ایمنی مهار می‌شوند. این دو مسیر می‌بایست تومورها را قبل از بروز در مرحله بالینی حذف کنند در حالی که مشاهدات نشان می‌دهد که سیستم ایمنی هم در جهت مهار تومور و هم در جهت پیش‌رفت تومور عمل می‌کند. ویرایش ایمنی شامل سه فاز است: حذف یا مراقبت ایمنی سرطان، تعادل یا فازی که تومور در حالت نهفته قرار دارد، فرار یا حالتی که تومور ایمنی زایی خود را کاهش داده یا میزان مهارکننده‌های ضد ایمنی به حدی رسیده است که سیستم ایمنی قادر به مهار رشد تومور نیست [۱۰۹].

اکنون ما می‌دانیم که نقش سیستم ایمنی در مهار تومور بسیار حائز اهمیت است چرا که مصرف داروهای ایمونوساپرسیو در افراد پیوندی ریسک ابتلا به تومور را به شدت بالا می‌برد. افق آینده این علم نقش هر یک از سلول‌های ایمنی را در مهار تومور مشخص خواهد کرد. در حال حاضر پروفایل‌های ژنی و پروتئینی در محیط توموری مشخص‌کننده پیش‌رفت مثبت و منفی تومور می‌باشد ما به دانش زیادی در مورد مکانیسم‌های القا سیستم ایمنی برای مهار فرار تومور نیازمندیم. ترسیم نقش هر یک از سلول‌های ایمنی در محیط تومور در ایمونوتراپییک پیش‌نیاز اساسی برای ایمونولوژیست‌ها در این حوزه می‌باشد. پیش‌بینی می‌شود ایمونوترابی با همکاری سایر راه‌کارهای

## نتیجه‌گیری و چشم‌انداز آینده

توانایی فرار سلول‌های توموری از پاسخ ایمنی میزبان و سازگاری آن‌ها با شرایط مختلف از یک طرف و از طرف دیگر استفاده این سلول‌ها از بیومولکول‌های پیرامونی در جهت تامین مواد و سیگنال‌های مورد نیاز رشد خود، سرطان را به‌عنوان یکی از چالش‌های پیچیده و قدیمی سلامت انسان مطرح کرده است.

در بعضی از موارد ریزمحیط پیرامون تومور دارای مواد بیولوژیک و سلول‌های ایمنی می‌باشد که نقش حامی رشد و انتشار توده توموری را ایفا می‌کند. این عناصر در انواع تومورها، نقش‌های متفاوت و گاهی متضادی را پیدا می‌کند.



- [14] Theoharides TC, Conti P. Mast cells: the Jekyll and Hyde of tumor growth. *Trends Immunol* 2004; 25:235-241.
- [15] Conti P, Castellani ML, Kempuraj D, Salini V, Vecchiet J, Tetè S, et al. Role of mast cells in tumor growth. *Ann Clin Lab Sci* 2007; 37:315-322.
- [16] Parrish-Novak J, Dillon SR, Nelson A, Hammond A, Sprecher C, Gross JA, et al. Interleukin 21 and its receptor are involved in NK cell expansion and regulation of lymphocyte function. *Nature* 2000; 408: 57-63.
- [17] Brady J, Hayakawa Y, Smyth MJ, Nutt SL. IL-21 induces the functional maturation of murine NK cells. *J Immunol* 2004; 172:2048-2058.
- [18] Hamerman JA, Ogasawara K, Lanier LL. NK cells in innate immunity. *Curr Opin Immunol* 2005; 17: 29-35.
- [19] Ferlazzo G, Munz C. NK cell compartments and their activation by dendritic cells. *J Immunol* 2004; 172: 1333-1339.
- [20] Cooper MA, Fehniger TA, Fuchs A, Colonna M, Caligiuri MA. NK cell and DC interactions. *Trends Immunol* 2004; 25: 47-52.
- [21] Glas R, Franksson L, Une C, Eloranta ML, Ohlen C, Orn A, Kärre K. Recruitment and activation of natural killer (NK) cells in vivo determined by the target cell phenotype. An adaptive component of NK cell-mediated responses. *J Exp Med* 2000 ; 191: 129-138.
- [22] Trinchieri G. Interleukin-12 and the regulation of innate resistance and adaptive immunity. *Nat Rev Immunol* 2003; 3: 133-146.
- [23] Weidmann E, Logan TF, Yasumura S, Kirkwood JM, Trucco M, Whiteside TL. Evidence for oligoclonal T-cell response in a metastasis of renal cell carcinoma responding to vaccination with autologous tumor cells and transfer of in vitro-sensitized vaccine-draining lymph node lymphocytes. *Cancer Res* 1993; 53:4745-4749.
- [24] Hayday AC. [gamma][delta] cells: a right time and a right place for a conserved third way of protection. *Annu Rev Immunol* 2000;18:975-1026.
- [25] Kunzmann V, Bauer E, Feurle J, Weißinger F, Tony HP, Wilhelm M. Stimulation of  $\gamma\delta$  T cells by aminobisphosphonates and induction of antiplasma cell activity in multiple myeloma. *Blood* 2000; 96:384-392.
- [26] Ferrarini M, Ferrero E, Dagna L, Poggi A, Zocchi MR. Human  $\gamma\delta$  T cells: a nonredundant system in the immune-surveillance against cancer. *Trends immunol* 2002; 23:14-18.
- [27] Hampl J, Schild H, Litzenberger C, Baron M, Crowley MP, Chien Yh. The specificity of a weak  $\gamma\delta$  TCR interaction can be modulated by the glycosylation of the ligand. *J Immunol* 1999; 163:288-294.
- [28] Ferrarini M, Heltai S, Pupa SM, Menard S, Zocchi R. Killing of laminin receptor-positive human lung cancers by tumor-infiltrating lymphocytes bearing  $\gamma\delta$  T-cell receptors. *J Natl Cancer Inst* 1996; 88:436-441.
- [29] Nelson BH. CD20+ B cells: the other tumor-infiltrating lymphocytes. *J Immunol* 2010; 185:4977-4982.
- [30] Linnebacher M, Maletzki C. Tumor-infiltrating B cells: The ignored players in tumor immunology. *Oncimmunology* 2012; 1:1186-1188.
- [31] Pardoll DM, Topalian SL. The role of CD4+ T cell responses in antitumor immunity. *Curr Opin Immunol* 1998; 10: 588-594.
- [32] Martin-Orozco N, Muranski P, Chung Y, Yang XO, Yamazaki T, Lu S, et al. T helper 17 cells promote cytotoxic T cell activation in tumor immunity. *Immunity* 2009; 31:787-798.
- [33] Lazarevic V, Glimcher LH. T-bet in disease. *Nat immunol* 2011; 12:597-606.
- [34] Jenner RG, Townsend MJ, Jackson I, Sun K, Bouwman RD, Young RA, et al. The transcription factors T-bet and GATA-3 control alternative pathways of T-cell differentiation through a shared set of target genes. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2009; 106: 17876-17881.
- [35] Ochi A, Nguyen AH, Bedrosian AS, Mushlin HM, Zerbakhsh S, Barilla R, et al. MyD88 inhibition amplifies dendritic cell capacity to promote pancreatic carcinogenesis via Th2 cells. *J Exp Med* 2012; 209:1671-1687.
- [36] Dash R, Richards JE, Su ZZ, Bhutia SK, Azab B, Rahmani M, et al. Mechanism by which Mcl-1 regulates cancer-specific apoptosis triggered by mda-7/IL-24, an IL-10-related cytokine. *Cancer Res* 2010; 70: 5034-5045.

درمانی از طریق تشدید مرگ سلول‌های توموری، تغییر ریز محیط توموری، تقلیل مکانیسم‌های تولوژنیک و تحریک پاسخ سیستم ایمنی بتواند رشد تومور را مهار کند [۱۱۰] و [۱۱۱]. گسترش فهم ما از ایمونوبیولوژی ویرایش تومور و مفهوم مولکولی تغییر شکل تومور به ما کمک خواهد کرد تا از ایمونوتراپی به نحو کارتری در ترکیب با سایر راه‌کارهای درمانی برای مهار، کنترل و حذف تومور استفاده کنیم.

## تشکر و قدردانی

با تشکر از حمایت معاونت محترم پژوهشی دانشگاه

علوم پزشکی سمنان که ما را در تدوین این مقاله پشتیبانی نمودند.

## منابع

- [1] Garzon R, Marcucci G, Croce CM. Targeting microRNAs in cancer: rationale, strategies and challenges. *Nat Rev Drug Discov* 2010; 9: 775-789.
- [2] Blankenstein T, Coulie PG, Gilboa E, Jaffee EM. The determinants of tumour immunogenicity. *Nat Rev Cancer* 2012; 12:307-313.
- [3] Steinman RM. Decisions about dendritic cells: post, present and future. *Ann Rev Immunol* 2011; 30: 1-22.
- [4] Kokhaei P, Choudhury A, Mahdian R, Lundin J, Moshfegh A, Osterborg A, Mellstedt H. Apoptotic tumor cells are superior to tumor cell lysate, and tumor cell RNA in induction of autologous T cell response in B-CLL. *Leukemia* 2004; 18:1810-1815.
- [5] Kokhaei P, Rezvany MR, Virving L, Choudhury A, Rabbani H, Osterborg A, Mellstedt H. Dendritic cells loaded with apoptotic tumour cells induce a stronger T-cell response than dendritic cell-tumour hybrids in B-CLL. *Leukemia* 2003; 17:894-899.
- [6] Quail DF, Joyce JA. Microenvironmental regulation of tumor progression and metastasis. *Nat Med* 2013; 19: 1423-1437.
- [7] Finn OJ. Cancer immunology. *N Eng J Med* 2008; 358:2704-2715.
- [8] Ravichandran KS. Beginnings of a good apoptotic meal: the find-me and eat-me signaling pathways. *Immunity* 2011; 35:445-455.
- [9] Chao MP, Alizadeh AA, Tang C, Myklebust JH, Varghese B, Gill S, et al. Anti-CD47 antibody synergizes with rituximab to promote phagocytosis and eradicate non-Hodgkin lymphoma. *Cell* 2010; 142:699-713.
- [10] Murray PJ, Wynn TA. Obstacles and opportunities for understanding macrophage polarization. *J leukocbiol* 2011; 89:557-563.
- [11] Mantovani A, Sozzani S, Locati M, Allavena P, Sica A. Macrophage polarization: tumor-associated macrophages as a paradigm for polarized M2 mononuclear phagocytes. *Trends immunol* 2002; 23:549-555.
- [12] Balkwill F, Charles KA, Mantovani A. Smoldering and polarized inflammation in the initiation and promotion of malignant disease. *Cancer Cell* 2005; 7: 211-217.
- [13] Verollet C, Charriere GM, Labrousse A, Cougoule C, Le Cabec V, Maridonneau-Parini I. Extracellular proteolysis in macrophage migration: losing grip for a breakthrough. *Eur J Immunol* 2011; 41:2805-2813.

- lymphocyte and antibody-dependent immune memory. *J Immunol* 1995; 155:3112-3123.
- [60] Annunziato F, Romagnani S. The transient nature of the Th17 phenotype. *Eur J Immunol* 2010; 40: 3312-3316.
- [61] Wilke CM, Bishop K, Fox D, Zou W. Deciphering the role of Th17 cells in human disease. *Trends Immunol* 2011; 32:603-611.
- [62] Kawakami Y, Tomimori Y, Yumoto K, Hasegawa S, Ando T, Tagaya Y, et al. Inhibition of NK cell activity by IL-17 allows vaccinia virus to induce severe skin lesions in a mouse model of eczema vaccinatum. *J Exp Med* 2009; 206:1219-1225.
- [63] Takahashi H, Numasaki M, Lotze MT, Sasaki H. Interleukin-17 enhances bFGF-, HGF- and VEGF-induced growth of vascular endothelial cells. *ImmunolLett* 2005; 98: 189-193.
- [64] Muranski P, Boni A, Antony PA, Cassard L, Irvine KR, Kaiser A, et al. Tumor-specific Th17-polarized cells eradicate large established melanoma. *Blood* 2008; 112: 362-373.
- [65] Chen JG, Xia JC, Liang XT, Pan K, Wang W, Lv L, et al. Intratumoral expression of IL-17 and its prognostic role in gastric adenocarcinoma patients. *Int J BiolSci* 2011; 7: 53-60.
- [66] Frederiksen KS, Lundsgaard D, Freeman JA, Hughes SD, Holm TL, Skrumager BK, et al. IL-21 induces in vivo immune activation of NK cells and CD8+ T cells in patients with metastatic melanoma and renal cell carcinoma. *Cancer ImmunolImmunother* 2008; 57:1439-1449.
- [67] Jovanovic DV, Di Battista JA, Martel-Pelletier J, Jolicoeur FC, He Y, Zhang M, et al. IL-17 stimulates the production and expression of proinflammatory cytokines, IL- $\beta$  and TNF- $\alpha$ , by human macrophages. *J Immunol* 1998; 160:3513-3521.
- [68] Nistala K, Adams S, Cambrook H, Ursu S, Olivito B, de Jager W, et al. Th17 plasticity in human autoimmune arthritis is driven by the inflammatory environment. *ProcNatlAcadSci USA* 2010; 107:14751-14756.
- [69] Bending D, De La Peña H, Veldhoen M, Phillips JM, Uytendhoe C, Stockinger B, Cooke A. Highly purified Th17 cells from BDC2.5NOD mice convert into Th1-like cells in NOD/SCID recipient mice. *J Clin Invest* 2009; 119:565-572.
- [70] Sato N, Hirohashi Y, Tsukahara T, Kikuchi T, Sahara H, Kamiguchi K, et al. Molecular pathological approaches to human tumor immunology. *PatholInt* 2009; 59:205-217.
- [71] Shresta S, Pham CT, Thomas DA, Graubert TA, Ley TJ. How do cytotoxic lymphocytes kill their targets? *CurrOpinImmunol* 1998; 10:581-587.
- [72] Nagata S. Fas-mediated apoptosis. *AdvExp Med Biol* 1996;406:119-124.
- [73] Burgess DJ. Tumour immunology: Editorial selection demystified. *Nat Rev Immunol* 2012; 12: 233.
- [74] Restifo NP, Esquivel F, Kawakami Y, Yewdell JW, Mulé JJ, Rosenberg SA, Bannink JR. Identification of human cancers deficient in antigen processing. *JExp Med* 1993; 177:265-272.
- [75] de Vries TJ, Fourkour A, Wobbles T, Verkroost G, Ruiter DJ, van Muijen GN. Heterogeneous expression of immunotherapy candidate proteins gp100, MART-1, and tyrosinase in human melanoma cell lines and in human melanocytic lesions. *Cancer Res* 1997; 57:3223-3229.
- [76] Schreiber H, Wu TH, Nachman J, Kast WM. Immunodominance and tumor escape. *Semin Cancer Biol* 2002; 12: 25-31.
- [77] Straus SE, Jaffe ES, Puck JM, Dale JK, Elkon KB, Rösen-Wolff A, et al. The development of lymphomas in families with autoimmune lymphoproliferative syndrome with germline Fas mutations and defective lymphocyte apoptosis. *Blood* 2001; 98:194-200.
- [78] Davidson WF, Giese T, Fredrickson TN. Spontaneous development of plasmacytoid tumors in mice with defective Fas-Fas ligand interactions. *J Exp Med* 1998; 187:1825-1838.
- [79] Takeda K, Hayakawa Y, Smyth MJ, Kayagaki N, Yamaguchi N, Kakuta S, et al. Involvement of tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand in surveillance of tumor metastasis by liver natural killer cells. *Nat Med* 2001; 7:94-100.
- [80] Schwartz RH. A cell culture model for T lymphocyte clonalanergy. *Science* 1990; 248:1349-1356.
- [81] Toi M, Taniguchi T, Yamamoto Y, Kurisaki T, Suzuki H, Tominaga T. Clinical significance of the determination of angiogenic factors. *Eur J Cancer* 1996; 32:2513-2519.
- [82] Pyakurel P, Pak F, Mwakigonja AR, Kaaya E, Heiden T, Biberfeld P. Lymphatic and vascular origin of Kaposi's sarcoma spindle cells during tumor development. *Int J Cancer* 2006; 119:1262-1267.
- [37] Sonnenberg GF, Fouser LA, Artis D. Border patrol: regulation of immunity, inflammation and tissue homeostasis at barrier surfaces by IL-22. *Nat Immunol* 2011; 12: 383-390.
- [38] Wilhelm C, Turner JE, Van Snick J, Stockinger B. The many lives of IL-9: a question of survival? *Nat Immunol* 2012; 13:637-641.
- [39] Jabeen R, Kaplan MH. The symphony of the ninth: the development and function of Th9 cells. *CurrOpinImmunol* 2012; 24: 303-307.
- [40] Purwar R, Schlapbach C, Xiao S, Kang HS, Elyaman W, Jiang X, et al. Robust tumor immunity to melanoma mediated by interleukin-9-producing T cells. *Nat Med* 2012; 18: 1248-1253.
- [41] Trapani JA, Smyth MJ. Functional significance of the perforin/granzyme cell death pathway. *Nat Rev Immunol* 2002; 2: 735-747.
- [42] Green DR, Ferguson TA. The role of Fas ligand in immune privilege. *Nat Rev Mol Cell Biol* 2001; 2: 917-924.
- [43] Hirschhorn-Cymerman D, Budhu S, Kitano S, Liu C, Zhao F, Zhong H, et al. Induction of tumoricidal function in CD4+ T cells is associated with concomitant memory and terminally differentiated phenotype. *J Exp Med* 2012; 209: 2113-2126.
- [44] Qui HZ, Hagymasi AT, Bandyopadhyay S, St Rose MC, Ramanarasimhaiah R, Menoret A, et al. CD134 plus CD137 dual costimulation induces Eomesodermin in CD4 T cells to program cytotoxic Th1 differentiation. *J Immunol* 2011; 187: 3555-3564.
- [45] Nishikawa H, Sakaguchi S. Regulatory T cells in tumor immunity. *Int J Cancer* 2010; 127: 759-767.
- [46] Duhon T, Duhon R, Lanzavecchia A, Sallusto F, Campbell DJ. Functionally distinct subsets of human FOXP3+ Treg cells that phenotypically mirror effector Th cells. *Blood* 2012; 119: 4430-4440.
- [47] Hall BM, Verma ND, Tran GT, Hodgkinson SJ. Distinct regulatory CD4+ T cell subsets; differences between naive and antigen specific T regulatory cells. *CurrOpinImmunol* 2011; 23: 641-647.
- [48] Strutt TM, McKinsty KK, Kuang Y, Bradley LM, Swain SL. Memory CD4+ T-cell-mediated protection depends on secondary effectors that are distinct from and superior to primary effectors. *ProcNatlAcadSci U S A* 2012; 109:E2551-E2560.
- [49] Fridman WH, Mlecnik B, Bindea G, Pages F, Galon J. Immunosurveillance in human non-viral cancers. *CurrOpinImmunol* 2011; 23: 272-278.
- [50] Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pages C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006; 313: 1960-1964.
- [51] Rotondi M, Lazzeri E, Romagnani P, Serio M. Role for interferon-gamma inducible chemokines in endocrine autoimmunity: an expanding field. *J Endocrinol Invest* 2003; 26: 177-1780.
- [52] Caretto D, Katzman SD, Villarino AV, Gallo E, Abbas AK. Cutting edge: the Th1 response inhibits the generation of peripheral regulatory T cells. *J Immunol* 2010; 184:30-34.
- [53] Zaidi MR, Merlino G. The two faces of interferon- $\gamma$  in cancer. *Clin Cancer Res* 2011; 17:6118-6124.
- [54] Mellor AL, Munn DH. Creating immune privilege: active local suppression that benefits friends, but protects foes. *Nat Rev Immunol* 2008; 8:74-80.
- [55] Cole KE, Strick CA, Paradis TJ, Ogborne KT, Loetscher M, Gladue RP, et al. Interferon-inducible T cell Alpha chemoattractant (I-TAC): a novel non-eLR CXC chemokine with potent activity on activated T cells through selective high affinity binding to CXCR3. *JExp Med* 1998; 187:2009-2021.
- [56] Bollard CM, Gottschalk S, Leen AM, Weiss H, Straathof KC, Carrum G, et al. Complete responses of relapsed lymphoma following genetic modification of tumor-antigen presenting cells and T-lymphocyte transfer. *Blood* 2007; 110:2838-2845.
- [57] Dobrzanski MJ, Rewers-Felkins KA, Quinlin IS, Samad KA, Phillips CA, Robinson W, et al. Autologous MUC1-specific Th1 effector cell immunotherapy induces differential levels of systemic TReg cell subpopulations that result in increased ovarian cancer patient survival. *ClinImmunol* 2009; 133:333-352.
- [58] O'Garra A, Murphy KM. From IL-10 to IL-12: how pathogens and their products stimulate APCs to induce TH1 development. *Nat Immunol* 2009; 10:929-932.
- [59] Giovarelli M, Musiani P, Modesti A, Dellabona P, Casorati G, Allione A, et al. Local release of IL-10 by transfected mouse mammary adenocarcinoma cells does not suppress but enhances antitumor reaction and elicits a strong cytotoxic

cancer: a critical review of the literature. *Clin Cancer Res* 2012; 18:3022-3029.

[98] Tan MC, Goedegebuure PS, Belt BA, Flaherty B, Sankpal N, Gillanders WE, et al. Disruption of CCR5-dependent homing of regulatory T cells inhibits tumor growth in a murine model of pancreatic cancer. *J Immunol* 2009; 182:1746-1755.

[99] Hamann A. Regulatory T cells stay on course. *Immunity* 2012; 36:161-163.

[100] Miyao T, Floess S, Setoguchi R, Luche H, Fehling HJ, Waldmann H, et al. Plasticity of Foxp3(+) T cells reflects promiscuous Foxp3 expression in conventional T cells but not reprogramming of regulatory T cells. *Immunity* 2012; 36: 262-275.

[101] Gavin MA, Rasmussen JP, Fontenot JD, Vasta V, Manganiello VC, Beavo JA, Rudensky AY. Foxp3-dependent programme of regulatory T-cell differentiation. *Nature* 2007; 445: 771-775.

[102] Miyao T, Floess S, Setoguchi R, Luche H, Fehling HJ, Waldmann H, et al. Plasticity of foxp3 T cells reflects promiscuous expression in conventional T cells but not reprogramming of regulatory T cells. *Immunity* 2012; 36:262-275.

[103] Suttmuller RP, van Duivenvoorde LM, van Elsas A, Schumacher TN, Wildenberg ME, Allison JP, et al. Synergism of cytotoxic T lymphocyte-associated antigen 4 blockade and depletion of CD25+ regulatory T cells in antitumor therapy reveals alternative pathways for suppression of autoreactive cytotoxic T lymphocyte responses. *J Exp Med* 2001; 194:823-832.

[104] Gabrilovich DI, Nagaraj S. Myeloid-derived suppressor cells as regulators of the immune system. *Nat Rev Immunol* 2009; 9: 162-174.

[105] Sawanobori Y, Ueha S, Kurachi M, Shimaoka T, Talmadge JE, Abe J, et al. Chemokine-mediated rapid turnover of myeloid-derived suppressor cells in tumor-bearing mice. *Blood* 2008; 111: 5457-5466.

[106] Ko JS, Zea AH, Rini BI, Ireland JL, Elson P, Cohen P, et al. Sunitinib mediates reversal of myeloid-derived suppressor cell accumulation in renal cell carcinoma patients. *Clin Cancer Res* 2009; 15: 2148-2157.

[107] Montero AJ, Diaz-Montero CM, Kyriakopoulos CE, Bronte V, Mandruzzato S. Myeloid-derived suppressor cells in cancer patients: a clinical perspective. *J Immunother* 2012; 35:107-115.

[108] Mundy-Bosse BL, Lesinski GB, Jaime-Ramirez AC, Benninger K, Khan M, Kuppusamy P, et al. Myeloid-derived suppressor cell inhibition of the IFN response in tumor-bearing mice. *Cancer Res* 2011; 71:5101-5110.

[109] Swann JB, Smyth MJ. Immune surveillance of tumors. *J Clin Invest* 2007; 117: 1137-1146.

[110] Choudhury A, Derkow K, Daneshmanesh AH, Mikaelsson E, Kiaii S, Kokhaei P, et al. Silencing of ROR1 and FMO3 with siRNA results in apoptosis of CLL cells. *British journal of haematology*. 2010 Nov;151(4):327-35. PubMed PMID: 20813009. Epub 2010/09/04. eng.

[111] Kokhaei P, Palma M, Mellstedt H, Choudhury A. Biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. *Ann oncol*. 2005;16(suppl 2):113-23

[83] de Smedt T, Van Mechelen M, De Becker G, Urbain J, Leo O, Moser M. Effect of interleukin-10 on dendritic cell maturation and function. *Eur J Immunol* 1997; 27:1229-1235.

[84] Chappell DB, Zaks TZ, Rosenberg SA, Restifo NP. Human melanoma cells do not express Fas (Apo-1/CD95) ligand. *Cancer Res* 1999; 59:59-62.

[85] Dong H, Strome SE, Salomao DR, Tamura H, Hirano F, Flies DB, et al. Tumor-associated B7-H1 promotes T-cell apoptosis: a potential mechanism of immune evasion. *Nat Med* 2002; 8:793-800.

[86] Kiaii S, Kokhaei P, Mozaffari F, Rossmann E, Pak F, Moshfegh A, et al. T cells from indolent CLL patients prevent apoptosis of leukemic B cells in vitro and have altered gene expression profile. *Cancer Immunol Immunother* 2013; 62: 51-63.

[87] Hiltbold EM, VladAM, Ciborowski P, Watkins SC, Finn OJ. The mechanism of unresponsiveness to circulating tumor antigen MUC1 is a block in intracellular sorting and processing by dendritic cells. *J Immunol* 2000; 165:3730-3741.

[88] Aspod C, Pedroza-Gonzalez A, Gallegos M, Tindle S, Burton EC, Su D, et al. Breast cancer instructs dendritic cells to prime interleukin 13-secreting CD4+ T cells that facilitate tumor development. *J Exp Med* 2007; 204:1037-1047.

[89] De Monte L, Reni M, Tassi E, Clavenna D, Papa I, Recalde H, et al. Intratumor T helper type 2 cell infiltrate correlates with cancer-associated fibroblast thymic stromal lymphopoietin production and reduced survival in pancreatic cancer. *J Exp Med* 2011; 208:469-478.

[90] Samadi-Foroushani M, Vahabpour R, Memarnejadian A, Namdar A, Khamisabadi M, Sadat SM, et al. Immune responses regulation following antitumor dendritic cell-based prophylactic, concurrent, and therapeutic vaccination. *Med Oncol* 2011; 28: S660-666.

[91] Cao W, Bover L, Cho M, Wen X, Hanabuchi S, Bao M, et al. Regulation of TLR7/9 responses in plasmacytoid dendritic cells by BST2 and ILT7 receptor interaction. *J Exp Med* 2009; 206:1603-1614.

[92] DeNardo DG, Barreto JB, Andreu P, Vasquez L, Tawfik D, Kolhatkar N, Coussens LM. CD4(+) T cells regulate pulmonary metastasis of mammary carcinomas by enhancing protumor properties of macrophages. *Cancer Cell* 2009; 16:91-102.

[93] Liu K, Nussenzweig MC. Origin and development of dendritic cells. *Immunol Rev* 2010; 234:45-54.

[94] Fiorentino DF, Zlotnik A, Vieira P, Mosmann TR, Howard M, Moore KW, O'Garra A. IL-10 acts on the antigen-presenting cell to inhibit cytokine production by Th1 cells. *J Immunol* 1991; 146:3444-3451.

[95] McHugh RS, Shevach EM. Cutting edge: depletion of CD4+ CD25+ regulatory T cells is necessary, but not sufficient, for induction of organ-specific autoimmune disease. *J Immunol* 2002; 168:5979-5983.

[96] Tosolini M, Kirilovsky A, Mlecnik B, Fredriksen T, Mauger S, Bindea G, et al. Clinical impact of different classes of infiltrating T cytotoxic and helper cells (Th1, th2, treg, th17) in patients with colorectal cancer. *Cancer Res* 2011; 71:1263-1271.

[97] deLeeuw RJ, Kost SE, Kakal JA, Nelson BH. The prognostic value of FoxP3+ tumor-infiltrating lymphocytes in

## Rewive Article

# Tumor immunology and tumor escape mechanisms from immune response

Fatemeh Pak (Ph.D)<sup>1</sup>, Mahdi Barati (M.Sc)<sup>1,2</sup>, Mahdiah Shokrollahi Barough (M.Sc)<sup>1,2</sup>, Parviz Kokhaei (Ph.D)<sup>\*1</sup>

1 – Dept. of Immunology, Faculty of Medicine, Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

2 - Student's Research Committee Semnan University of Medical Sciences, Semnan, Iran

(Received: 4 Feb 2014 ; Accepted: 11 Mar 2014)

Over the past decade, tumor immunology as a main topic of cellular and molecular immunology has achieved a great progress. Malignant tumor is defined by proliferation of the cells which loss proliferation control and invade host tissue causing metastasis. The most important characteristics of tumor cells are high proliferation capacity and invasion. Based on "Immune surveillance" theory, physiologic recognition and distraction of transformed cells is the main function of the immune system. Nowadays according to "Cancer immunoediting" framework theory, the immune system can play a dual role in protection against cancer as well as promoting cancer growth. In the immunoediting process, the immune system checks the normal cells by all surface antigen changes constantly. Immune response can recognize and remove the cancerous cells before they can develop into tumor ("elimination" of cancer). Surviving cancer cells continue to divide rapidly, providing a balance between the immune system and tumor growth (equilibrium phase). Over the time, tumor cells can eventually enter into the third and final phase which is called "tumor escape". The switch from equilibrium to escape phase can be due to either changes in tumor cells in response to immune editing function or because of immune system changes in response to tumor induced immunosuppression. In escape phase tumor microenvironment consists of immune suppressor cells such as Treg and Myeloid Derived Suppressor Cells and immune suppress biomolecules such as IL-10, Indoleamine-pyrrole 2, 3-dioxygenase (IDO) and TGF- $\beta$ . Deep knowledge on the complexity and mechanisms of immunomodulation in tumor microenvironment is a prerequisite for development of an effective cancer immunotherapy regiment. In an effective cancer treatment strategy immune effector cells and molecules in tumor microenvironment need to be activated whiel tumor induced immunosuppression has to be inhibited.

**Keywords:** Tumor immunology, Tumor antigens, Immune surveillance, Tumor escape

\* Corresponding author: Fax: +98 2833354362; Tel +98 23 33354161

p\_kokha@yahoo.com

## How to cite this article:

Pak F, Barati M, Shokrolahi M, Kokhaei P. Tumor immunology and tumor escape mechanisms from immune response. koomesh. 2014; 15 (4): 412-430

URL [http://koomeshjournal.semums.ac.ir/browse.php?a\\_code=A-10-972-2&slc\\_lang=fa&sid=1](http://koomeshjournal.semums.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-972-2&slc_lang=fa&sid=1)