

درمان سرطان باسلول‌های بنیادی

مترجم: الهام زنده‌دل

کارشناس ارشد بیوفیزیک

چکیده

برای درمان سرطان یک گزینه درمانی نوآورانه وجود دارد: استفاده از توانایی ویروس‌های سرطان‌کش. این ویروس‌ها گونه‌هایی طبیعی یا اصلاح شده ژنتیک هستند که به شکل برنامه‌ریزی شده و به‌طور انتخابی سلول‌های سرطانی را از بین می‌برند. این توانایی در تحقیقات بالینی و پیش‌بالینی آشکار شده است. بررسی‌های بالینی نشان داده است که درمان به این روش توسط بیمار به خوبی قابل تحمل است.

با این حال، موفقیت بالینی درمان به کمک ویروس‌های سرطان‌کش به‌طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافته است. این امر به علت ناتوانی در هدف قرار دادن متاستازهای سیستمی است که دلیل آن ناتوانی ویروس برای زنده ماندن در گردش خون بیمار است و همچنین به علت عدم توانایی در هدف قرار دادن تومورها در محل‌های دوردست است. مطالعات اولیه آزمایشگاه‌های مختلف نشان داده است که سلول‌های آلوده شده به ویروس‌های سرطان‌کش از دستگاه ایمنی میزبان محافظت می‌کنند و از آن به‌عنوان کارخانه برای تولید ویروس و افزایش اثر درمانی ویروس‌های سرطان‌کش استفاده می‌کنند. این در حالی است که روی انواع سلول‌هایی که می‌توانند به‌عنوان سلول‌های حامل استفاده شوند، تحقیقات گسترده‌ای در حال انجام است.

سلول‌های بنیادی یکی از حامل‌های سلولی بسیار قابل توجه برای درمان با ویروس‌های سرطان‌کش هستند. سلول حامل آرمانی، تمایل به پذیرش ویروس و همچنین حمایت از آلودگی ویروسی را دارد. همچنین حفظ خواص سرکوب‌کننده ایمنی برای محافظت از ویروس‌های بارگذاری شده در سلول حامل در برابر دستگاه ایمنی میزبان بیشترین اهمیت را دارد. داشتن توانایی ورود به داخل تومور برای ارائه ویروس‌های بارگذاری شده به شکل مستقیم نیز حائز اهمیت است.

در این تحقیق به بررسی درمان سرطان به کمک ویروس سرطان‌کش و با تمرکز بر اینکه چرا سلول‌های بنیادی به‌عنوان حامل سلولی مناسب محسوب می‌شوند، می‌پردازیم.

کلیدواژه‌ها: تومور، ویروس سرطان‌کش، سلول بنیادی

سلول‌های
بنیادی یکی از
حامل‌های سلولی
بسیار قابل توجه
برای درمان با
ویروس‌های
سرطان‌کش
هستند

درمان تومورهای بدخیم به کمک ویروس‌های سرطان‌کش نوعی پیشرفت علمی محسوب می‌شود. این درمان با استفاده از ویروس‌هایی که مهندسی ژنتیک روی آن‌ها انجام شده، یا ویروس‌های طبیعی با جهت‌دهی به سمت سلول‌های سرطانی شده برای ایجاد تخریب هدفمند سلول‌های تومور صورت می‌گیرد (۱،۲)؛ اما مهم‌ترین خصلت این ویروس‌ها آن است که توانایی تشخیص بین بافت‌های طبیعی و سرطانی را دارند. در آزمایش‌های بالینی فعالیت‌های ضد توموری متوسط تا شدید در مدل‌های آزمایشی حیوانی دیده شده است (۳). متاسفانه، اثربخشی درمان، بسیاری از ویروس‌های سرطان‌کش مورد آزمایش قرار گرفته و در آزمایش‌های بالینی با توجه به موانع مختلف ایمونولوژیک، فیزیولوژیک محدود شده است (۴،۵). اکثر سرطان‌هایی که گزینه‌های درمانی ندارند، معمولاً با متاستاز منتشر می‌شوند و به این ترتیب نیاز به درمان سیستمی دارند. در شرایط آرمانی درمان برای بیماران مبتلا به سرطان متاستاتیک باید به گونه‌ای باشد که دستگاه ایمنی، به ویروس‌های تزریق شده اجازه دهد تا سلول‌های تومور را در مکان‌های دور هدف قرار دهند و در عین حال ویروس‌ها را از بین نبرند و روی بافت‌های سالم نیز بی‌تأثیر باشند. با این حال، چالش‌های مهمی در هدف قرار دادن بیماری سیستمی با «ذرات ویروس برهنه» وجود دارد، از جمله اینکه خنثی‌سازی توسط دستگاه ایمنی بدن میزبان طی هفته اول درمان به وجود می‌آید و تأثیر تجویز ویروس‌های درمانی برهنه را کاهش می‌دهد (۶). علاوه بر این، موانع داخل تومور شرایطی مانند هیپوکسی، بخش‌های بافت همبند و گسترش سریع و رشد غیرهدفمند تومورها مشکلاتی ایجاد می‌کنند که توانایی درمانی ویروس‌های سرطان‌کش را کاهش می‌دهد (۷،۸). در فرایند طبیعی آلودگی سلول‌ها به ویروس، هنگامی که ویروس به گردش

خون میزبان وارد می‌شود، اکثر ویروس‌های آلوده‌کننده معمولاً توسط دستگاه ایمنی میزبان حذف می‌شوند. با این حال، تعداد بسیار کمی ویروس می‌توانند در سلول‌های بدن تولید مثل کنند و از خنثی‌سازی توسط دستگاه ایمنی بدن محفوظ بمانند. به‌عنوان مثال، ویروس نقص ایمنی اکتسابی بدن انسان می‌تواند به سلول‌های دندریتیک حمله و با کمک آن‌ها وارد گره‌های لنفاوی شود و سلول‌های CD4⁺ T_H را آلوده کند. محققان بر این باورند که آلودگی ویروسی نشان می‌دهد که می‌توان از سلول به‌عنوان وسیله برای ویروس‌درمانی استفاده کرد (۹،۱۰،۱۱). این مشاهدات منجر به یک تحقیق ده ساله برای توسعه یک حامل مبتنی بر سلول برای ژن ضد سرطان ویروس درمانی شده است. در چنین شرایطی سلول به‌عنوان یک وسیله نقلیه برای تحویل بار درمانی به محل تومورهای دور از دسترس با محافظت از آنها در برابر دستگاه ایمنی میزبان و همچنین جلوگیری از جذب توسط عضو غیرهدف می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. بسیاری از انواع سلول‌های مختلف به‌عنوان وسایل نقلیه برای درمان با ویروس‌های سرطان‌کش مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در این بررسی، ما در مورد ویژگی‌های یک سلول آرمانی بحث خواهیم کرد.

دلایل استفاده از سلول‌های بنیادی برای درمان سرطان به کمک ویروس سرطان‌کش

سلول‌های بنیادی گزینشی ذاتی نسبت به تومورهای بدخیم و مهاجم دارند (۱۲،۱۳)؛ هر چند مکانیسم مولکولی و هدف همچنان در حال بررسی است؛ ولی کشف توانایی سلول‌های بنیادی در دنبال کردن و پذیرش تومورها یکی از راه‌های جدید برای توسعه درمان هدفمند بدخیمی‌های مهاجم و متاستاتیک است (۱۴،۱۵). در سال‌های اخیر، مطالعات متعدد نشان داده است که امکان حمل و نقل سلول‌های بنیادی با جفت

شدن آن‌ها با عوامل مختلف بیولوژیک، اعم از ژن‌های خودکشی سلول وجود دارد. به نظر می‌رسد تنوع در ساختار سلول‌های بنیادی به خوبی در مطالعات گذشته مستند شده است؛ این مشخصه خاص باعث می‌شود که سلول‌های بنیادی بیشترین تأثیر را نسبت به همه دستگاه‌های حامل برای استفاده در درمان ویروسی سرطان‌کش داشته باشند. از سلول‌های بنیادی مختلف می‌توان به‌عنوان سلول‌های حامل استفاده کرد. این سلول‌ها از منابع مختلف استخراج می‌شوند، از جمله سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSC)، سلول‌های بنیادی عصبی (NSCs) و سلول‌های بنیادی حاصل از چربی بررسی شده‌اند. هر یک از این موارد، مزایا و معایب خاص خود را دارد. در اینجا بر دو نوع سلول بنیادی که بیشتر مورد استفاده قرار می‌گیرند متمرکز می‌شویم. MSCها و NSCها که به‌طور گسترده مورد آزمایش قرار گرفته‌اند تا اثربخشی آن‌ها را به‌عنوان سلول‌های حامل برای ویروس درمانی تعیین کنند. MSCs سلول‌های بنیادی چندگانه هستند که می‌توانند از بسیاری از بافت‌های مختلف استخراج شوند و ظرفیت ایجاد انواع سلول‌ها را داشته باشند. MSCsها توانایی مهاجرت به بافت‌های توموری را دارند و توانایی انتشار و حمایت از تکثیر ویروس‌های سرطان‌کش را نیز دارند (۱۷،۱۶).

نتیجه‌گیری

ایجاد یک سیستم حامل مبتنی بر سلول‌های بنیادی با توانایی ورود به تومور، به ما امکان می‌دهد تا با کمک آن بتوانیم به درمان بیماری‌های سیستمی بپردازیم و همچنین سلول‌های سرطانی مهاجم که محل‌های اصلی خود را ترک کرده‌اند با ایجاد یک سیستم حامل با خواص سرکوب‌کننده دستگاه ایمنی بدن، به ما این امکان را می‌دهد که مقدار بار درمانی را در جریان خون بیمار قرار دهیم. ظرفیت آن‌ها برای هدایت محموله‌های درمانی به سمت

در سال‌های اخیر، مطالعات متعدد نشان داده است که امکان حمل و نقل سلول‌های بنیادی با جفت شدن آن‌ها با عوامل مختلف بیولوژیک، اعم از ژن‌های خودکشی سلول وجود دارد

تومور در محل‌های دور، به ما اجازه می‌دهد تا به‌طور مؤثر متاستاز سیستمی را هدف قرار دهیم. همان‌طور که در این تحقیق مورد بحث قرار گرفته است، نتایج اولیه مطالعات مسرت‌بخش بوده است.

و ما شاهد پیشرفت‌های خاصی در آینده خواهیم بود که کلیدی برای تجربه موفقیت آمیز ویروس درمانی مبتنی بر سلول‌های بنیادی در کلینیک‌هاست. اولین مسئله‌ای که باید مورد توجه قرار گیرد، توانایی محدود کردن سلول‌های تومور توسط سلول‌های بنیادی موجود است. درک ماز مکانیسم‌های مولکولی حاکم بر توانایی سلول‌های بنیادی درون تومور، محدود است و بنابراین باید این سلول‌ها از بین بروند. دانش این مسئله از طریق مطالعات پیشرفته، سلول‌های حامل مبتنی بر سلول‌های بنیادی توسعه می‌یابد و توانایی ردیابی تومور را افزایش می‌دهد. در مرحله دوم، مسمومیت ناشی از ویروس درمانی است که با توجه به گرایش ذاتی سلول‌های بنیادی به سلول‌های بدخیم توموری نیازمند بررسی‌های دقیق‌تری است. برای دستیابی به دوز درمانی ویروسی در محل‌های توموری دور از دسترس که می‌تواند با اثربخشی درمان بالینی مرتبط باشد، نیاز به بررسی‌های بیشتری داریم. یک سیستم القایی باید در نظر گرفته شود تا سلول‌های حامل تکثیر شوند، به میزانی که تعداد قابل توجهی از مقادیر محموله درمانی بتوانند به محل‌های توموری دور منتقل شوند. در نهایت، تأثیرپذیری گیرنده سلول باید بهبود یابد. استفاده از سلول‌های بنیادی اتولوگ که سلول‌های تولیدشده توسط خود بیمار است، نسبت به استفاده از

سلول‌های بنیادی آلوژنیک که ممکن است پس از لانه‌گزینی بسیار سریع رد شوند، بهتر است. با این حال، برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های بنیادی در دوران کودکی وجود دارد و این برنامه‌ریزی باید به‌منظور آماده شدن برای مصارف بالینی بهینه شود. با این پیشرفت‌ها، ممکن است در آینده نزدیک دانشمندان سرطان‌شناس قادر به پیشگیری از بیماری‌های مبتلایان به بیماری‌های متاستاتیک باشند.

منابع

1. Yang, X.; Chen, E.; Jiang, H.; Muszynski, K.; Harris, R.D.; Giardina, S.L.; Gromeier, M.; Mitra, G.; Soman, G. Evaluation of ires-mediated, cell-type-specific cytotoxicity of poliovirus using a colorimetric cell proliferation assay. *J. Virol. Methods* 2009, 155, 44–54.
2. Melcher, A.; Parato, K.; Rooney, C.M.; Bell, J.C. Thunder and lightning: Immunotherapy and oncolytic viruses collide. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* 2011, 19, 1008–1016.
3. Ayala-Breton, C.; Barber, G.N.; Russell, S.J.; Peng, K.W. Retargeting vesicular stomatitis virus using measles virus envelope glycoproteins. *Hum. Gene Ther.* 2012, 23, 484–491.
4. Russell, S.J.; Peng, K.W.; Bell, J.C. Oncolytic virotherapy. *Nat. Biotechnol.* 2012, 30, 658–670.
5. Willmon, C.; Harrington, K.; Kottke, T.; Prestwich, R.; Melcher, A.; Vile, R. Cell carriers for oncolytic viruses: Fed ex for cancer therapy. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* 2009, 17, 1667–1676.
6. Power, A.T.; Wang, J.; Falls, T.J.; Paterson, J.M.; Parato, K.A.; Lichty, B.D.; Stojdl, D.F.; Forsyth, P.A.; Atkins, H.; Bell, J.C. Carrier cell-based delivery of an oncolytic virus circumvents antiviral immunity. *Mol. Ther. J. Am. Soc. Gene Ther.* 2007, 15, 123–130.
7. Wong, H.H.; Lemoine, N.R.; Wang, Y. Oncolytic viruses for cancer therapy: Overcoming the obstacles. *Viruses* 2010, 2, 78–106.
8. Suarez-Alvarez, B.; Rodriguez, R.M.; Calvanese, V.; Blanco-Gelaz, M.A.; Suhr, S.T.; Ortega, F.; Otero, J.; Cibelli, J.B.; Moore, H.; Fraga, M.F.; et al. Epigenetic mechanisms regulate mhc and antigen processing molecules in human embryonic and induced pluripotent stem cells. *PLoS ONE* 2010, 5, e10192.
9. Harrington, K.; Alvarez-Vallina, L.; Crittenden, M.; Gough, M.; Chong, H.; Diaz, R.M.; Vassaux, G.; Lemoine, N.; Vile, R. Cells as vehicles for cancer gene therapy: The missing link between targeted vectors and systemic delivery? *Hum. Gene Ther.* 2002, 13, 1263–1280.
10. Chester, J.; Ruchatz, A.; Gough, M.; Crittenden, M.; Chong, H.; Cosset, F.L.; Diaz, R.M.; Harrington, K.; Alvarez-Vallina, L.; Vile, R. Tumor antigen-specific induction of transcriptionally targeted retroviral vectors from chimeric immune receptor-modified t cells. *Nat. Biotechnol.* 2002, 20, 256–263.
11. Cole, C.; Qiao, J.; Kottke, T.; Diaz, R.M.; Ahmed, A.; Sanchez-Perez, L.; Brunn, G.; Thompson, J.; Chester, J.; Vile, R.G. Tumor-targeted, systemic delivery of therapeutic viral vectors using hitchhiking on antigen-specific t cells. *Nat. Med.* 2005, 11, 1073–1081.
12. Aboody, K.S.; Brown, A.; Rainov, N.G.; Bower, K.A.; Liu, S.; Yang, W.; Small, J.E.; Herlinger, U.; Ourednik, V.; Black, P.M.; et al. Neural stem cells display extensive tropism for pathology in adult brain: Evidence from intracranial gliomas. *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* 2000, 97, 12846–12851.
13. Studeny, M.; Marini, F.C.; Dembinski, J.L.; Zompetta, C.; Cabreira-Hansen, M.; Bekele, B.N.; Chamlou, R.E.; Andreeff, M. Mesenchymal stem cells: Potential precursors for tumor stroma and targeted-delivery vehicles for anticancer agents. *J. Natl. Cancer Inst.* 2004, 96, 1593–1603.
14. Zhao, D.; Najbauer, J.; Annala, A.J.; Garcia, E.; Metz, M.Z.; Gutova, M.; Polewski, M.D.; Gilchrist, M.; Glackin, C.A.; Kim, S.U.; et al. Human neural stem cell tropism to metastatic breast cancer. *Stem Cells* 2012, 30, 314–325.
15. Ahmed, A.U.; Thaci, B.; Tobias, A.L.; Auffinger, B.; Zhang, L.; Cheng, Y.; Kim, C.K.; Yunis, C.; Han, Y.; Alexiades, N.G.; et al. A preclinical evaluation of neural stem cell-based cell carrier for targeted antiglioma oncolytic virotherapy. *J. Natl. Cancer Inst.* 2013, 105, 968–977.
16. Ahmed, A.U.; Tyler, M.A.; Thaci, B.; Alexiades, N.G.; Han, Y.; Ulasov, I.V.; Lesniak, M.S. A comparative study of neural and mesenchymal stem cell-based carriers for oncolytic adenovirus in a model of malignant glioma. *Mol. Pharm.* 2011, 8, 1559–1572.
17. Mader, E.K.; Maeyama, Y.; Lin, Y.; Butler, G.W.; Russell, H.M.; Galanis, E.; Russell, S.J.; Dietz, A.B.; Peng, K.W. Mesenchymal stem cell carriers protect oncolytic measles viruses from antibody neutralization in an orthotopic ovarian cancer therapy model. *Clin. Cancer Res. Off. J. Am. Assoc. Cancer Res.* 2009, 15, 7246–7255.
18. Komarova, S.; Kawakami, Y.; Stoff-Khalili, M.A.; Curiel, D.T.; Pereboeva, L. Mesenchymal progenitor cells as cellular vehicles for delivery of oncolytic adenoviruses. *Mol. Cancer Ther.* 2006, 5, 755–766.
19. Mader, E.K.; Butler, G.; Dowdy, S.C.; Mariani, A.; Knutson, K.L.; Federspiel, M.J.; Russell, S.J.; Galanis, E.; Dietz, A.B.; Peng, K.W. Optimizing patient derived mesenchymal stem cells as virus carriers for a phase I clinical trial in ovarian cancer. *J. Transl. Med.* 2013, 11, 1–14.
20. Dembinski, J.L.; Spaeth, E.L.; Fueyo, J.; Gomez-Manzano, C.; Studeny, M.; Andreeff, M.; Marini, F.C. Reduction of nontarget infection and systemic toxicity by targeted delivery of conditionally replicating viruses transported in mesenchymal stem cells. *Cancer Gene Ther.* 2010, 17, 289–297.
21. Sonabend, A.M.; Ulasov, I.V.; Tyler, M.A.; Rivera, A.A.; Mathis, J.M.; Lesniak, M.S. Mesenchymal stem cells effectively deliver an oncolytic adenovirus to intracranial glioma. *Stem Cells* 2008, 26, 831–841.