



(درمان سرطان با استفاده از ایمونوتراپی تومور و هایپرترمیا مبتنی بر نانوذرات)

محمد رضا بابائی

عضو هیات علمی گروه مهندسی مکانیک دانشگاه آزاد اسلامی واحد بادرود

چکیده

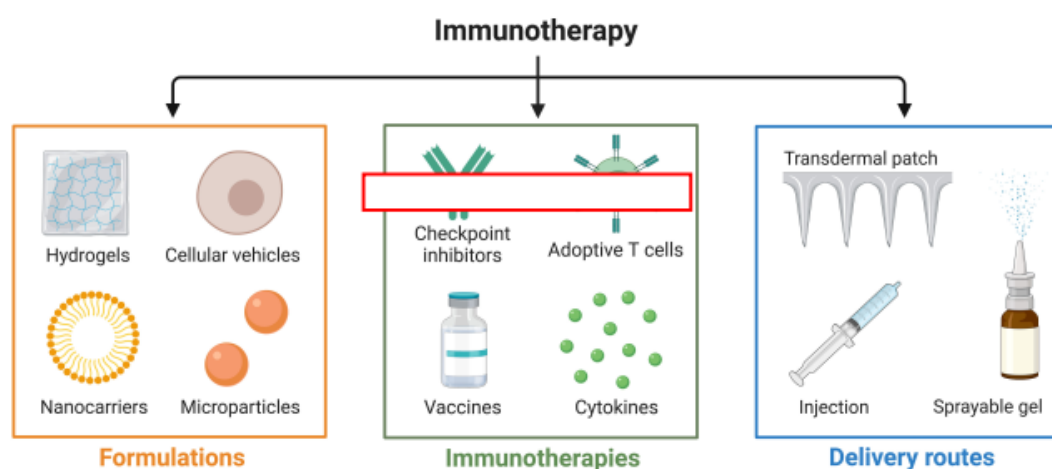
امروزه در جستجوی روشهای درمان سرطان با اثربخشی بیشتر، ترکیب ایمونوتراپی تومور و هایپرترمیای مبتنی بر نانوذرات (گرمادرمانی) به عنوان یک دانش امیدوار کننده ظاهر شده است. در تحقیق حاضر یک بررسی جامع از پیشرفت‌های اخیر و تحقیقات نوین در این زمینه انجام می‌گیرد و اینکه چگونه ادغام این دو استراتژی درمانی می‌تواند در فرایند درمان سرطان تاثیرگذار باشد مورد بررسی قرار می‌گیرد. ایمونوتراپی که نوعی درمان سرطان است و از قدرت سیستم ایمنی بدن برای پیشگیری، کنترل و از بین بردن سرطان استفاده می‌کند نتایج قابل توجهی را نشان داده است. همزمان، هایپرترمیای مبتنی بر نانوذرات که از فناوری نانو برای ایجاد مرگ سلول‌های انتخابی با افزایش دمای سلول‌های تومور استفاده می‌کند به عنوان یک رویکرد درمانی نوین ظاهر شده است. نتایج نشان می‌دهد در حالی که هر یک از دو استراتژی به صورت جداگانه پتانسیل خود را در از بین بردن سلول‌های سرطانی دارند، ترکیب این دو روش ممکن است با نتایج بهبود یافته و کاهش عوارض جانبی و تقویت پاسخ‌های ضد تومور همراه باشد.

واژگان کلیدی: سرطان، ایمونوتراپی، هایپرترمیا، نانوذرات



1. مقدمه

سرطان یک نگرانی جهانی است که تاثیر قابل توجهی بر سلامت انسان دارد. ایمونوتراپی (ایمنی‌درمانی) نوعی روش برای درمان سرطان است که بر سیستم ایمنی بیمار اثر می‌گذارد و آن را به منظور مبارزه‌ی راحت‌تر با سرطان تقویت می‌کند. این روش نوعی درمان بیولوژیک است؛ یعنی برای کمک به سیستم ایمنی از آن دسته مواد و داروهای زیستی استفاده می‌کند که توسط سامانه‌های زنده ساخته شده‌اند. در این درمان، هدف افزایش قدرت سیستم ایمنی و بهره‌مندی از آن برای پیشگیری، کنترل و مبارزه با سرطان است. ایمونوتراپی پتانسیل درمانی امیدوارکننده‌ای را در در تومورهای سیتو و متاستاتیک (Paggio, 2014). تکنیک درمانی به نام محاصره نقاط بازرسی ایمنی (Wieder et al, 2014)، سلول درمانی (Zhang, 2014) و واکسن های سرطان (Wang, 2014) نتایج بالینی خوبی در درمان تومورهای مختلف به دست آورده‌اند که در شکل 1 نشان داده شده است.



شکل 1. پیشرفت های اخیر در سیستم‌های تحویل محلی برای ایمونوتراپی سرطان شامل: محاصره نقطه بازرسی ایمنی، سلول درمانی و واکسن‌های سرطان

ایمونوتراپی که به اسم بیولوژی‌تراپی هم در برخی از متون شناخته می‌شود، یک فرایند درمانی مهم برای بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان به حساب می‌آید. به طور کلی در ایمونوتراپی، دستگاه ایمنی بدن انسان سرکوب یا در برخی از سناریوها فعال‌تر می‌شود. با این حال، معمولاً در ایمونوتراپی‌های متداول در سراسر جهان، پزشکان در تلاش هستند با بهره‌گیری از استراتژی صحیح، دستگاه ایمنی بدن بیمار را به طور موقت سرکوب کرده تا داروهای مورد نظر توان اثرگذاری داشته باشند. برای درمان انواع و اقسام سرطان‌ها از ایمونوتراپی استفاده می‌شود. ایمونوتراپی به روش‌های مختلف به بیمار سود می‌رساند. برخی از پروسه‌های درمانی به منظور تقویت سیستم دفاعی دستگاه ایمنی بدن مورد استفاده قرار می‌گیرند. در حالی که سایر روش‌های ایمونوتراپی به این منظور اجرا می‌شوند تا به دستگاه ایمنی در شناسایی و حمله به سلول‌های سرطانی کمک کنند. دستگاه ایمنی شامل مجموعه‌ای از اندام‌ها، سلول‌های تخصص‌یافته و مولکول‌هایی است که بدن موجود زنده را در برابر عفونت‌های خارجی و عوامل بیماری‌زا محافظت می‌کند. ایمونوتراپی یک فرایند به شدت پیچیده تلقی می‌شود زیرا برخی از عوامل بیماری‌زا و سلول‌های سرطانی این قدرت را دارند تا خود را از دید اجزای دستگاه ایمنی بدن مخفی کنند. این ویژگی رفتاری سلول‌ها موجب می‌شود تا دستگاه ایمنی بدن تصور کند که عوامل بیماری‌زا، سلول‌های خودی بوده و به همین دلیل، به آنها حمله نمی‌کند (خردمندی، 1401).

2. ایمونوتراپی

سیستم ایمنی سازوکارهای مختلفی برای سرکوب سلول‌های سرطانی دارد. روزانه در بدن همه‌ی ما، جهش ژنتیکی رخ داده و سلول‌هایی تولید می‌شوند که سرطانی هستند؛ اما دستگاه ایمنی برای حفظ سلامت ما، آن‌ها را شناسایی کرده و از بین می‌برد. گاهی به هر دلیلی، تولید سلول‌های سرطانی در بدن افزایش می‌یابد به‌طوری‌که سلول‌های ایمنی نمی‌توانند به اندازه کافی با آن‌ها مقابله کنند. در این صورت سرطان رخ می‌دهد. سلول‌های ایمنی ممکن است در اطراف و درون تومورها یافت شوند. به سلول‌های ایمنی موجود در تومور، TIL گفته می‌شود. توموری که حاوی TIL باشد، شانس بیشتری برای بهبودی دارد. حتی اگر سیستم ایمنی برای جلوگیری از پیشرفت سرطان راهی پیدا کند، سلول‌های سرطانی ممکن است خود را تغییر داده و از تخریب خود توسط دستگاه ایمنی جلوگیری کنند (مرتضوی، 1401). سلول‌های سرطانی قادرند:

- با ساخت پروتئین‌هایی بر روی سطح خود، سلول‌های ایمنی را غیرفعال کرده و مانع پاسخ دادن آن‌ها شوند.
- سلول‌های سالم نزدیک تومور را تغییر داده و در نحوه‌ی واکنش سیستم ایمنی مشکل ایجاد کنند. (تضعیف پاسخ سیستم ایمنی)
- تغییر ژنتیکی بدهند تا دستگاه ایمنی آن‌ها را سخت‌تر شناسایی کند. در این حالت، سلول‌های سرطانی وجود دارند، اما سیستم ایمنی بدن آن‌ها را شناسایی نمی‌کند؛ بنابراین سرطان با گذر زمان پیشرفت می‌کند بدون اینکه تحت حمله‌ی دستگاه ایمنی باشد.

با این توصیفات، سیستم ایمنی برای مقابله با بیماری سرطان به کمکی جدی نیاز دارد. امروزه از ایمونوتراپی برای افزایش دقت و قدرت سیستم ایمنی استفاده می‌شود. ایمنی‌درمانی قادر است:

- مواد لازم بدن را تهیه کند تا دستگاه ایمنی پاسخ قوی‌تری بدهد
- سلول‌های ایمنی را فعال‌تر کند تا بتوانند سرطان را راحت‌تر سرکوب کنند
- شناسایی و حمله به سلول‌های سرطانی را به سیستم ایمنی آموزش دهد

2-1. انواع ایمونوتراپی

درمان سرطان از طریق ایمنی‌درمانی روش‌های مختلفی دارد. برخی از انواع ایمونوتراپی به شرح زیر می‌باشد (مرتضوی، 1401):

2-1-1. تعدیل‌کننده‌های سیستم ایمنی

داروهایی هستند که پاسخ سیستم ایمنی را نسبت به سرطان بیشتر می‌کنند. برخی از این داروها روی بخش‌های خاصی از دستگاه ایمنی اثر دارند و برخی دیگر از تعدیل‌کننده‌ها تأثیر کلی‌تری می‌گذارند.

2-1-2. انتقال سلول‌های تی (T-Cell Transfer Therapy)

در این روش، سلول‌های T که در ناحیه‌ی تومور قرار دارند، برداشته شده و آن‌هایی که در مقابل سرطان خوب عمل کرده‌اند، در محیط آزمایشگاه تغییر داده می‌شوند تا قدرتش‌ان افزایش یابد. سپس در محیط آزمایشگاه رشد می‌یابند و تکثیر می‌شوند. درنهایت به‌صورت وریدی به بدن تزریق می‌شوند تا قوی‌تر از قبل، با سرطان مبارزه کنند. طی این شیوه، قدرت طبیعی سلول‌های T در محیط آزمایشگاه بهبود می‌یابد.

2-1-3. پادتن‌های مونوکلونال (Monoclonal Antibodies)

پادتن‌هایی هستند که در آزمایشگاه توسط دسته‌ای از سلول‌ها و کلون‌ها ساخته می‌شوند و با اهداف متفاوتی به سلول‌های سرطانی اتصال می‌یابند. برای مثال، برخی از این آنتی‌بادی‌ها با وصل شدن به سلول‌های سرطانی، آن‌ها را علامت‌گذاری می‌کنند تا توسط سلول‌های ایمنی راحت‌تر شناسایی و نابود شوند. آنتی‌بادی، ایمونوگلوبولین یا پادتن، یک جزء مهم در

دستگاه ایمنی است که وظیفه‌ی شناسایی و خنثی‌سازی عوامل خارجی مثل باکتری‌های بیماری‌زا و ویروس‌ها را برعهده دارد. به عوامل بیماری‌زا به زبان ایمنی‌شناسی، آنتی‌ژن (Antigen) گفته می‌شود. در حقیقت آنتی‌بادی‌ها جایگاهی برای شناسایی آنتی‌ژن‌ها در ساختار خود دارند. لازم به ذکر است هر آنتی‌بادی، تنها آنتی‌ژن‌های خاصی را می‌تواند شناسایی کند. پس از اتصال آنتی‌ژن به جایگاه خود در آنتی‌بادی‌ها، در مرحله‌ی بعد آنتی‌بادی‌ها سلول‌های دیگری را فراخوانی کرده تا به سلول‌های غیر طبیعی یا عوامل بیماری‌زا حمله کنند. محققین می‌توانند آنتی‌بادی‌های شبیه به یکدیگر و همسان را در محیط آزمایشگاهی خلق کرده و برای درمان بیماران سرطانی از آنها استفاده کنند. این نوع آنتی‌بادی‌ها را آنتی‌بادی‌های مونوکلونال (Monoclonal antibodies) می‌نامند. آنتی‌بادی‌های مونوکلونال می‌توانند به منظور مسدودسازی عواملی به اسم مولکول‌های چک‌پوینت نظیر PD-1، CTLA-4 و PD-L1 مورد استفاده قرار گیرند. این پروسه در آنتی‌بادی‌های مونوکلونال موجب می‌شود تا سلول‌ها خیلی قوی‌تر از حالت طبیعی سلول‌های توموری را از بین ببرند. سایر مولکول‌های آنتی‌بادی مونوکلونال به آنتی‌ژن‌ها متصل شده و آنها را بلوکه می‌کنند. این دسته از آنتی‌ژن‌ها برای رشد و گسترش سلول‌های سرطانی حیاتی هستند. برخی دیگر از آنتی‌بادی‌های مونوکلونال یک ماده‌ی رادیواکتیو، دارو یا یک سم مهلک را در خود داشته که می‌توانند از این طریق، سلول‌های سرطانی را تخریب کنند (خردمندی، ۱۴۰۱).

2-1-4. مهارکننده‌های سلول‌های نظارتی

سلول‌های نظارتی بررسی می‌کنند که سلول‌های ایمنی بیش از حد طبیعی واکنش دفاعی نشان ندهند. مهارکننده‌ها، داروهایی هستند که با اثر بر سلول‌های نظارتی، آنها را مسدود کرده و اجازه می‌دهند تا سیستم ایمنی فراتر از حد طبیعی و نرمال عمل کند؛ با این اتفاق، سیستم ایمنی می‌تواند با قدرت بیشتری به سرطان پاسخ دهد.

2-1-5. واکسن‌های درمانی

واکسن‌هایی به بیماران تزریق می‌شود تا جلوی پیشرفت سرطان در بدن این دسته از بیماران تا حد به‌سزایی گرفته شود. این دسته از واکسن‌ها همچنین با تقویت و بهینه‌سازی پاسخ دستگاه ایمنی بدن به برخی از تومورها برای درمان سرطان سودمند خواهند بود. مثال‌هایی از واکسن‌های این چنینی برای مقابله با پیشرفت سرطان، واکسن‌هایی است که جلوی عفونت ناشی از ویروس پاپیلوما‌ی انسانی (HPV) را می‌گیرد. ویروس HPV این قدرت را دارد تا سرطان گردن رحم و سایر سرطان‌ها مثل حلق و دهان را در بدن فرد بیمار ایجاد کند. اولین واکسن سرطانی در حیطه‌ی ایمونوتراپی تحت عنوان پروونج (Provenge) در سال ۲۰۱۰ میلادی توسط سازمان غذا و داروی کشور ایالات متحده‌ی آمریکا (FDA) مورد تایید قرار گرفت. واکسن پروونج با این هدف طراحی شد تا پاسخ دستگاه ایمنی علیه سرطان پروستات متاستازی تحریک شود. از نکات مهم درباره این واکسن می‌توان به منحصر به فرد بودن واکسن برای هر بیمار اشاره کرد. به زبان بسیار ساده، واکسن پروونج برای هر بیمار به شیوه‌های مختلف شخصی‌سازی می‌شود. بنابراین، در آینده نزدیک می‌توان انتظار داشت که برای هر بیمار سرطانی، یک نوع خاصی از واکسن سرطان تهیه شود. محققین در سراسر جهان در تلاش هستند تا واکسن‌های مختلفی را برای درمان سرطان‌های مختلف نظیر تومورهای مغزی، ملانوما، سرطان سینه، کلیه، لوکمی و سایرین مورد بررسی قرار دهند. واکسن‌های سرطان در کنار سایر پروسه‌های درمانی می‌توانند نسبت به سایر روش‌های ایمونوتراپی، اثرگذاری به مراتب بیشتری برای درمان سرطان داشته باشد (خردمندی، ۱۴۰۱).

2-1-6. سلول درمانی

در این روش، سلول‌های انسانی سالم به سلول‌های بیمار انتقال یافته تا کارکرد آنها حفظ شود یا اگر فعالیت سلولی دچار نقص شده، با این روش بهبود یابد. پیوند سلول‌های بنیادی و پروسه درمانی تحت عنوان CAR T-Cell therapy از نمونه‌های بارز در این روش است. سلول‌های T توانایی مبارزه با سلول‌های سرطانی را به واسطه‌ی ایجاد ایمنی سلولی دارد. همچنین در یکی دیگر از استراتژی‌های جدید می‌توان سلول‌های بنیادی را به بافت آسیب دیده پیوند زد تا پروسه‌ی ترمیم صورت گیرد. سلول



درمانی از قرن نوزدهم آغاز شد؛ درست زمانی که محققین روی مدل‌های حیوانی متمرکز شده بودند تا جلوی ابتلا به یک بیماری گرفته یا حتی یک اختلال درمان شود. با وجود این که در ابتدای امر هیچ تاثیر مثبتی از بابت مطالعات حاصل نشد، تحقیقات بیشتر در اواسط قرن بیستم موجب شد تا از سلول‌های انسانی به شیوه‌ای بهتر استفاده شود. در این زمان، از سلول‌های انسانی بهره‌برداری شد تا جلوی رد پیوند اعضا پس از عمل جراحی گرفته شود. خوشبختانه با موفقیت‌های پیرامون پیوند مغز استخوان، از سلول درمانی به منظور بهبود وضعیت حال بیمار در بسیاری از بیماری‌های مختلف خودایمنی و همچنین سرطان بیشتر استقبال شد.

2-2. مزایای ایمونوتراپی

به جز ایمونوتراپی، سایر روش‌های درمانی و کم‌دردرستر دیگر برای درمان سرطان وجود دارد. با این حال، یکی از مهم‌ترین مزیت‌های ایمونوتراپی، عوارض جانبی اندک آن است. از طرفی دیگر، ماندگاری آثار ایمونوتراپی در بدن فرد بیمار به مراتب بالاتر از سایر شیوه‌ها می‌باشد. حتی در برخی پرونده‌های پزشکی به این موضوع اشاره شده که بیمار به یک سرطان بسیار پیشرفته دچار شده اما با انجام ایمونوتراپی، تومورها به طور کامل نابود شده‌اند. هرچند هدف اصلی از انجام ایمونوتراپی، مبارزه با سلول‌های سرطانی است، اما این فرایند درمانی همچنین برای درمان و بهبود وضعیت بیماری و اختلال‌های خودایمنی دیگر هم مورد استفاده قرار می‌گیرد. محققین در تلاش هستند تا از این فرایند درمانی برای اختلال‌های ژنتیکی، عفونت و التهاب‌ها، دیابت، بیماری‌های قلبی و عروقی و همچنین پزشکی ترمیمی هم بهره ببرند.

2-3. معایب ایمونوتراپی

ایمونوتراپی نسبت به سایر روش‌های درمانی از عوارض جانبی کمتری برخوردار است زیرا در این روش، تنها دستگاه ایمنی بدن مورد هدف قرار گرفته و پروسه درمانی روی سلول‌های دستگاه‌های دیگر اثرگذار نیست اما همچنان عوارض جانبی متعددی را بیماران در حین پروسه ایمونوتراپی گزارش کرده‌اند. این عوارض می‌تواند روی هر بافت یا اندامی داخل بدن اثرگذار باشد. همچنین وخامت عوارض جانبی می‌تواند از ملایم تا شدید هم باشد. در برخی از شرایط ممکن است آثار جانبی ایمونوتراپی جان بیمار را هم به خطر بیندازد. اگر بتوان اختلال و عوارض جانبی ایمونوتراپی را در اسرع وقت متوجه شد، می‌توان با روش‌های متداول نظیر تجویز داروهای مختلف جلوی پیشرفت عوارض را گرفت. برای مثال در بسیاری از پرونده‌ها داروهای سرکوب‌کننده ایمنی نظیر استروئیدها تجویز می‌شود. بنابراین، هر بیماری که ایمونوتراپی را تجربه می‌کند باید توسط پزشک به صورت دائمی رصد شود تا مبادا عوارض جانبی یا واکنش‌هایی نسبت به درمان، در بدن فرد بیمار بروز پیدا کند. با وجود این که ایمونوتراپی در بسیاری از مواقع سودمند است، در برخی از انواع تومورها این روش کارایی لازم را ندارد؛ چراکه قرار نیست سرطان‌ها دقیقاً از لحظ فاکتورهای محیطی، زیستی و ژنتیکی دقیقاً شبیه به یکدیگر باشند. بنابراین، ایمونوتراپی در افراد مختلف، پیامدهای مختلفی هم به دنبال دارد. اما نکته مهم‌تر این است که تومورهای جامد موانعی برای تحویل دارو در این روش ایجاد می‌کنند و با یک محیط پیچیده تومور (TMC) برخورد می‌شود که منجر به نفوذ ناکارآمد سلول‌های ایمنی و نرخ پایین پاسخ ایمنی می‌شود که به شدت موجب محدودیت بالینی کاربرد ایمونوتراپی در تومورهای جامد می‌شود (Li, 2020). آنکولوژیست‌ها تشخیص داده‌اند که ایمونوتراپی به تنهایی قادر به مقابله با سیستم پیچیده ایمنی بدن نیست و باید این روش با دیگر روش‌های درمان سرطان از قبیل رادیوتراپی، شیمی درمانی و ژن درمانی ترکیب شود تا نتایج بهتری نشان دهد. اما نتایج نشان داده است ترکیب ایمونوتراپی با روش‌های نامبرده شده موجب ایجاد سمیت در بدن بیمار، اثرات نامطلوب شدید و مقاومت درمانی شده است (Wargo, 2020). اما در مقابل، ترکیبی از روش ایمونوتراپی و هایپرترمیا در درمان سرطان بهبود نتایج بالینی را در بیماران نشان داده است که در ادامه روش هایپرترمیا به اختصار شرح داده می‌شود.

3. هایپرترمیا

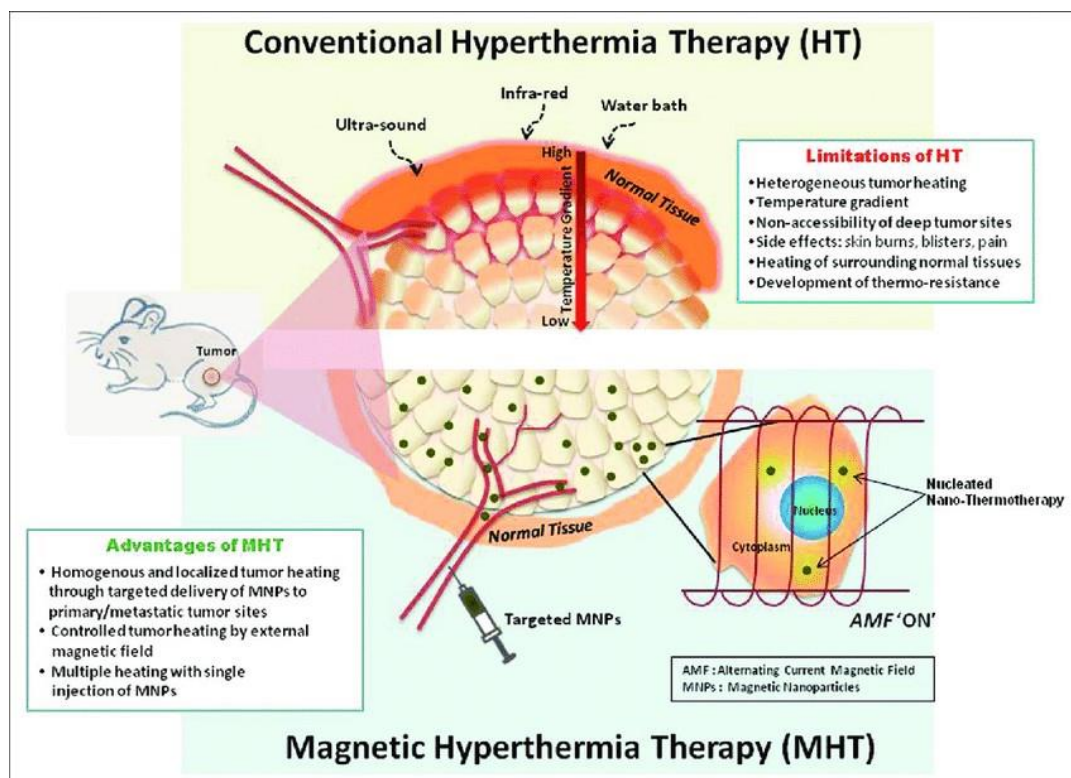
هایپرترمیا به صورت کلی به معنای افزایش دمای بدن به بیش از میزان طبیعی آن است. دمای بالای بدن به طور معمول باعث بیماری می شود، مثل تب یا شوک گرمایی، اما افزایش کنترل شده دما در بعضی از موارد، برای درمان بیماری ها به ویژه سرطان به کار می رود. گرما درمانی، فرآیندی شامل افزایش دمای بافت های حاوی تومور معمولاً تا بیش از 42 سانتی گراد است و هدف آن از بین بردن سلول های سرطانی است. این فرآیند درمانی به طور معمول با سایر روش های درمان سرطان مثل پرتودرمانی و شیمی درمانی همراه می شود. توانایی کنترل توزیع انرژی در داخل بافت های زنده با گسترش ابزارهای الکترونیک و سیستم های مدل سازی در دهه های گذشته بسیار مورد توجه بوده و پیشرفت قابل ملاحظه ای داشته است. از هایپرترمیا به دو شکل کلی موضعی و منطقه ای برای درمان سرطان استفاده می شود. عدم توزیع حرارت در تمامی سلول های توموری، ناکافی بودن مقدار گرمای تولیدی و نیز تیمار حرارتی ناخواسته سلول های سالم، مهم ترین چالش های روش های فعلی هایپرترمیا است. نانوفناوری افق های جدیدی را جهت حل این مشکلات پیش روی محققان قرار داده است. نانوذرات با توانایی تجمع اختصاصی در بافت تومور، توزیع در تمام نواحی تومور و همچنین توانایی ایجاد گرمای بیشتر، درمان مؤثرتری را نوید می دهند. نانوذرات اکسید آهن و نانوذرات مغناطیسی از مهم ترین نانوذرات مورد استفاده در هایپرترمیا هستند. از هایپرترمیا به دو شکل کلی برای درمان سرطان استفاده می شود. در روش اول از ایجاد دمای بسیار بالا برای از بین بردن قسمت کوچکی از سلول ها یا بافتی مانند تومور استفاده می شود. این نوع هایپرترمیا به طور معمول هایپرترمیای موضعی (local hyperthermia) نامیده می شود. در روش دوم دمای قسمتی از بدن یا حتی کل بدن چند درجه بیشتر از دمای طبیعی بدن بالا برده می شود، این نوع تیمار باعث بهبود عملکرد سایر درمان های سرطان مانند رادیودرمانی و شیمی درمانی می شود. این شکل هایپرترمیا، هایپرترمیای منطقه ای (Regional hyperthermia) یا هایپرترمیای کل بدن (Whole-body hyperthermia) نامیده می شود (Glazer, 2011).

3-1. مکانیسم هایپرترمیا در از بین بردن تومور و محدودیت های روش های فعلی هایپرترمیا

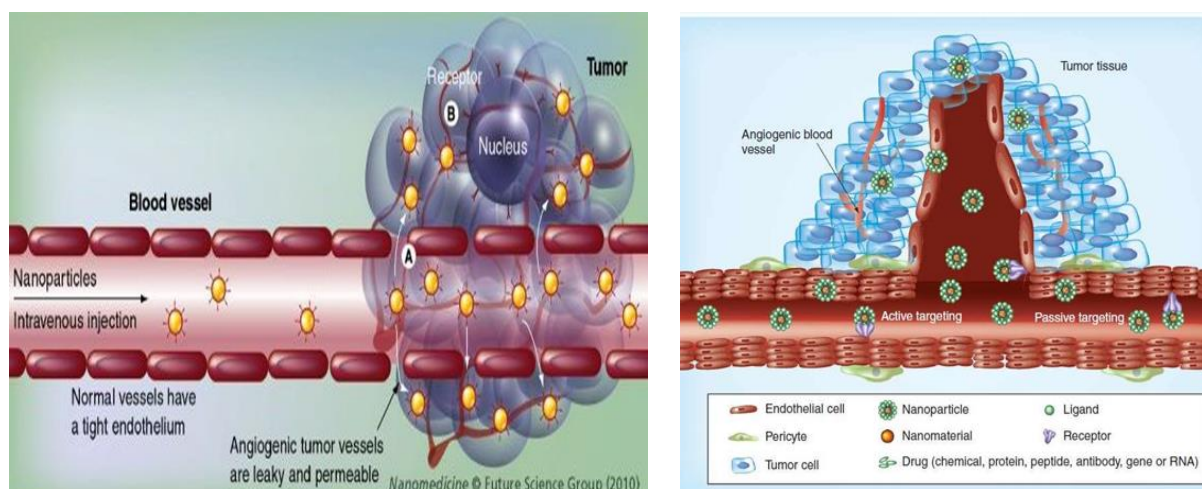
بررسی های بالینی جدید، دید نوینی نسبت به مکانیسم هایپرترمیا در درمان سرطان را ایجاد کرده است. به نظر می رسد که حساسیت توموری بیشتر به علت عواملی مانند pH و فشار اکسیژن باشد. یکی از فرضیه های مطرح در مؤثر بودن درمان هایپرترمیا این است که نواحی هیپوکسیک (کم اکسیژن) عمقی تومور که معمولاً مقاوم به دارو هستند، در این درمان بیشتر از بین می روند، زیرا این نواحی فاقد گردش خون مناسب هستند که بتوانند گرما را دور کنند. البته این فرض تحت سؤال است زیرا هیپوکسی مزمن به مقاومت تومور نیز منجر می شود و توزیع واقعی دما در سطح سلول های بافتی به علت عدم وجود عروق منظم در این نواحی، نامشخص است. در مقابل این نظریه، مطالعاتی هستند که نشان می دهند نواحی از تومورها که دارای خون رسانی بهتر هستند، نه تنها دارای ورود بیشتری از داروهای کشنده به داخل سلول های توموری هستند، بلکه بیشتر در معرض اکسیژنه شدن مزمن (افزایش فشار اکسیژن در بافت توموری) هستند. به نظر می رسد که در دماهای بالای 40 درجه سلسیوس این پروسه بهتر در سلول های توموری اتفاق می افتد و در نتیجه شاهد بهبود عملکرد شیمی درمانی با به کارگیری همزمان هایپرترمیا هستیم. در هایپرترمیای تمام بدن، دمای سیستمی برای یک ساعت در دمای 42 درجه سلسیوس باقی می ماند. علاوه بر این که این روش با عوارض سیستمی و موضعی همراه است و میزان کارایی آن نیز کاملاً مشخص نیست، بایستی توجه داشت که تمامی سلول های سالم نیز تیمار مشابه را دارند و ممکن است مقدار بیشتری از داروهای کشنده شیمی درمانی را دریافت کنند که منجر به ناکارآمدی درمان شود. هایپرترمیای منطقه ای و ناحیه ای دارای عملکرد بهتری نسبت به هایپرترمیای تمام بدن است و دارای عوارض جانبی قابل قبول تری نیز هست. در بعضی از اندیکاسیون ها مانند سرطان های سر و گردن، استفاده از یک برنامه رادیوتراپی به همراه هایپرترمیای منطقه ای و ناحیه ای دارای اثربخشی بالا است. مطالعات چندگانه نیز نشان داده اند که این نوع از درمان ها تنها برای تومورها و زخم های کوچک کاربرد دارد. به هر صورت عدم توزیع حرارت در تمامی سلول های توموری چالشی است که انواع روش های هایپرترمیا منطقه ای و ناحیه ای با آن مواجه است. علاوه بر این موارد، نیاز به کنترل دقیق حرارت و شرایط فیزیولوژیک بیمار در درمان های هایپرترمیا مانع بزرگی برای گسترش بیشتر این



روش‌ها است. با معرفی نانوساختارها در سال‌های اخیر و توانایی آن‌ها در تولید حرارت متمرکز در ناحیه خاص هایپرترمیای ناحیه‌ای (Local) و نیز توانایی آن‌ها در تجمع به صورت اختصاصی در سلول‌های سرطانی، به نظر می‌رسد این مشکلات قابل حل باشند. از جمله روش‌های پیشرو در نانوفناوری برای هایپرترمیا می‌توان به فوتوترمال‌تراپی (نورگرما درمانی) با نانوساختارهای طلا و هایپرترمیای مغناطیسی با نانوساختارهای مغناطیسی اشاره کرد. شکل 2 مقایسه شماتیک هایپرترمیای معمولی و نانو ترموتراپی مبتنی بر نانوذرات مغناطیسی را نشان می‌دهد (Shetake, 2019). همچنین شکل 3 هدف‌گیری فعال و غیر فعال تومور سرطانی را نمایش می‌دهد (بابائی و 1396).



شکل 2. مقایسه شماتیک هایپرترمیای معمولی و نانو ترموتراپی مبتنی بر نانوذرات مغناطیسی (Shetake, 2019)



شکل 3. هدف‌گیری فعال و غیر فعال تومور سرطانی در روش هایپرترمیای مغناطیسی (بابائی و 1396)



هایپرترمیای مغناطیسی (MH) یک روش درمان حرارتی است که با استفاده از نانوذرات مغناطیسی (MNPs) در یک میدان مغناطیسی با فرکانس متناوب (AMF) برای ایجاد آپوتوز سلول های تومور با تبدیل انرژی مغناطیسی به گرما از طریق مکانیسم آسایش نیل و براونی منجر به افزایش دمای بافت در محل ضایعه و ایجاد آپوتوز در سلول های تومور می شود (Rodriguez, 2021). پس از اعمال میدان مغناطیسی خارجی، نانوذرات مغناطیسی می توانند از طریق گردش خون وارد منطقه مرتبط با تومور شود یا توسط سیستم فاگوسیتیک در کبد، طحال و شبکه لنفاوی بدن شناخته شده و از ارگانیسم حذف شوند. در مقایسه با سایر درمان های حرارتی مانند تکنیک فرکانس رادیویی و مایکروویو، درمان هایپرترمیای مغناطیسی دارای مزایایی مانند درجه ایمنی بالا، عوارض جانبی کمتر و توانایی گرم کردن تومور به اندازه کافی را دارا می باشد. بنابراین، هایپرترمیای مغناطیسی یک استراتژی جدید برای درمان تومورهای بدخیم و امکان درمان حرارتی دقیق در سطح مولکولی را فراهم می کند (Fatima, 2021) و (Spirou, 2018). جدول 1 برخی از مطالعات انجام شده را در زمینه هایپرترمیای مغناطیسی در حضور نانوذرات نشان می دهد.

جدول 1. برخی از مطالعات انجام شده را در زمینه هایپرترمیای مغناطیسی در حضور نانوذرات

مرجع	موضوعات	نوع تومور	ایمونوتراپی	نانوذرات
(Hu, 2016)	Lewis, C57/BL6 mice	سرطان ریه	IA (IL-2)	IONs
(Ito, 2003)	B16, C57BL/6 mice	سرطان پوست	IA (IL-2)	MCLs
(Chao, 2019)	4T1, Balb/c mice	سرطان سینه	ICI (Anti-PD-L1)	PEG-FVIOs
(Tanaka, 2005)	4T1, CT26, Balb/C mice	سرطان روده بزرگ، سرطان سینه	IA (R848) + ICI (Anti-CTLA-4)	PEG-FeNPs
(Pan, 2020)	B16, EL4, C57BL/6 mice	سرطان پوست	ACT (DCs)	MCLs



4. جمع بندی و نتیجه‌گیری

ایمونوتراپی استراتژی‌های جدیدی برای درمان طیف گسترده‌ای از تومورهای سرطانی ایجاد کرده است. با این حال، چندین چالش باقی می‌ماند، از جمله نرخ پایین بهبود بیمار و محدود بودن دوز اعمالی. نانومواد به طور بالقوه روش نوآورانه‌ای برای ترموتراپی دقیق به دلیل خواص فیزیکی و شیمیایی منحصر به فرد آن به علم پزشکی و درمان سرطان معرفی کردند. امروزه ترکیب روشهای درمانی مانند ایمونوتراپی و هایپرترمیای مغناطیسی نتایج و افقهای نوینی را در علم پزشکی و درمان سرطان ایجاد کرده است به همراه اثربخشی بالا و کمترین آثار مخرب بر بیماران.



5. مراجع

- Del Paggio JC. (2018) .Immunotherapy: Cancer immunotherapy and the value of cure. *Nat Rev Clin Oncol* 15(5):268–70.
- Wieder T, Eigentler T, Brenner E, Röcken M. (2018) Immune checkpoint blockade therapy. *J Allergy Clin Immunol* 142(5):1403–14.
- Zhang E, Gu J, Xu H. (2018) Prospects for chimeric antigen receptor-modified T cell therapy for solid tumors. *Mol Cancer*. 17(1):1–12.
- Wang J, Mamuti M, Wang H. (2020) .Therapeutic vaccines for cancer immunotherapy. *ACS Biomaterials SciEngineering*. 6(11):6036–52.
- خردمندی، 1401، ایمونوتراپی چیست و چه فایده‌ای در علوم پزشکی دارد؟، برگرفته از سایت:
<https://www.digikala.com/mag/what-is-immunotherapy/>
مرتضوی، سید حسن، 1401، ایمونوتراپی، برگرفته از سایت:
<https://www.homeca.ir/mag/physical-health/internal/immunotherapy>
- Li S, Zhang Z, Lai W-F, Cui L, Zhu X. (2020).How to overcome the side effects of tumor immunotherapy. *Biomedicine Pharmacotherapy*. 130:110639.
- Wargo JA, Reuben A, Cooper ZA, Oh KS, Sullivan RJ. (2015) .Immune effects of chemotherapy, radiation, and targeted therapy and opportunities for combination with immunotherapy. In: *Semin Oncol*. 42(4):601–16.
- Shetake, Neena & Pandey, Badri. (2019). Hyperthermia therapy of cancer: Need for deeper biological insights for improved therapeutic outcome. *Journal of Radiation and Cancer Research*.
- Glazer ES, Curley SA. (2011) .The ongoing history of thermal therapy for cancer. *Surgical oncology clinics of North America*;20(2):229-35.
- Rubia-Rodriguez I, Santana-Otero A, Spassov S, Tomba''cz E, Johansson C, de la Presa P, et al. (2021) .Whither magnetic hyperthermia? A tentative roadmap. *Materials*. 14(4):706.
- Fatima H, Charinpanitkul T, Kim K-S. (2021) .Fundamentals to apply magnetic nanoparticles for hyperthermia therapy. *Nanomaterials*. 11(5):1203.
- Spirov SV, Basini M, Lascialfari A, Sangregorio C, Innocenti C. (2018) .Magnetic hyperthermia and radiation therapy: radiobiological principles and current practice. *Nanomaterials*. 8(6):401.
- Hu R, Ma S, Ke X, Jiang H, Wei D, Wang W. (2016) .Effect of interleukin-2 treatment combined with magnetic fluid hyperthermia on Lewis lung cancer-bearing mice. *Biomed Rep* 4(1):59–62.
- Ito A, Tanaka K, Kondo K, Shinkai M, Honda H, Matsumoto K, et al. (2003) .Tumor regression by combined immunotherapy and hyperthermia using magnetic nanoparticles in an experimental subcutaneous murine melanoma. *Cancer science*. 94(3):308–13.
- Chao Y, Chen G, Liang C, Xu J, Dong Z, Han X, et al. (2019) .Iron nanoparticles for low-power local magnetic hyperthermia in combination with immune checkpoint blockade for systemic antitumor therapy. *Nano letters*. 19(7):4287–96.
- Tanaka K, Ito A, Kobayashi T, Kawamura T, Shimada S, Matsumoto K, et al. (2005) .Intratumoral injection of immature dendritic cells enhances antitumor effect of hyperthermia using magnetic nanoparticles. *Int J cancer*. 116(4):624–33.
- Pan J, Hu P, Guo Y, Hao J, Ni D, Xu Y, et al. (2020) .Combined magnetic hyperthermia and immune therapy for primary and metastatic tumor treatments. *ACS nano*. 14(1):1033–44.



Cancer treatment using tumor immunotherapy and nanoparticle-based hyperthermia

Mohammad Reza Babaei¹

Faculty Member-Department of Mechanical Engineering at Islamic Azad University Badroud Branch

Abstract

Today, in the search for more effective cancer treatment methods, the combination of tumor immunotherapy and nanoparticle-based hyperthermia (thermotherapy) has emerged as a promising knowledge. In this research, a comprehensive review of recent advances and new research in this field is done and how the integration of these two treatment strategies can be effective in the process of cancer treatment is investigated. Immunotherapy, which is a type of cancer treatment that uses the power of the body's immune system to prevent, control and destroy cancer, has shown significant results. At the same time, nanoparticle-based hyperthermia, which uses nanotechnology to induce selective cell death by increasing the temperature of tumor cells, has emerged as a novel therapeutic approach. The results show that while each of the two strategies individually has its potential in killing cancer cells, the combination of these two methods may be associated with improved outcomes and reduced side effects and enhanced anti-tumor responses.

Keywords: Cancer, immunotherapy, hyperthermia, nanoparticles

1-Corresponding Author