

مسائل و مکانیسم‌های ایمنی در سرطان

IMMUNOLOGICAL ASPECTS OF CANCER

دکتر رضا سلطانی نسب *

بررسی تومورهای تجربی در حیوانات و مشاهدات بالینی ثابت کرده‌اند که از بین رفتن تومورهای سرطانی و یا سلولهای سرطانی موجود در خون در اثر دفاع ایمنولوژیک بدن است. بر عکس افرادی که سالها توموری با رشد کند و یا خاموش داشته‌اند و بعلمتی تحت اثر رادیاسیون و یا مواد ایمنوسوپرسیو قرار گرفته‌اند و یا سیستم لنفوتیکولر آنها بیمار شده است، تومور آنها یکدفعه فعال شده بطور سریع پیشرفت کرده و متاستازهای منتشر داده است. علاوه در چنین افرادی تومورهای پیوند شده خوب گرفته است. شیوع سرطانها در افرادی که ارگانهای پیوندی دریافت کرده‌اند و یا کودکان دچار نارسائی های ایمنولوژیک مادرزادی، این موضوع را بخوبی ثابت میکند.

از مطالعه تومورهای تجربی و بررسی پیوند های سرطانی در حیوانات نیز همین نتایج بدست آمده است. حاصل این مشاهدات و تجربیات این است که یک سیستم ایمنولوژیک کامل از رشد سرطان جلوگیری میکند و از هم گسیختگی سیستم نامبرده موجب رشد سریع سرطان و مرگ بیمار میگردد.

یک سلول سرطانی چه خود بخود بوجود آمده باشد و چه با عوامل سرطانزا (یعنی بطور تجربی ایجاد شده باشد) و چه پیوند شده باشد، برای بدن بیگانه است و مکانیسمهای ایمنولوژیک که برضد آن بسیج میشوند همان مکانیسم‌هایی هستند که بر ضد هر جسم بیگانه فعالیت میکنند. سلولهای سرطانی دارای آنتی‌ژنهایی هستند که

امروزه مسلم شده که سرطان یک رشد خود مختار و مستقل (AUTONOMOUS) نیست بلکه تا حدود زیادی تابع اصول و مکانیسم‌هایی است که این مکانیسم‌ها تعادل رشد بافتی را در یک بدن سالم کنترل میکنند. یکی از این مکانیسم‌ها اثر هورمون‌ها بر روی رشد بعضی از تومورها مانند تومورهای پروستات - پستان و غدد مترشحه داخلی است.

به چنین تومورهایی،
Hormone - Dependent Tumors
میگویند. مهم‌تر از مکانیسم هورمونی، مکانیسم‌های ایمنولوژیک هستند که هم بر روی تومورهای HORMONE-DEPENDENT و هم بر روی بقیه تومورها مؤثرند.

بطوریکه میدانیم بعضی از تومورهای بدخیم خود بخود محو میشوند. اولین مورد رگرسسیون خود بخود سرطان معده در نزد یک زن ۵۸ ساله در سال ۱۹۶۳ به وسیله

FULLERTON & HILL

گزارش شد و بعد از آن از بین رفتن خود بخود ملانومهای بدخیم - کوریوکارسینوم (با متاستازهای ریوی) لنفوم‌های بدخیم و مخصوصاً " لنفوم بورکیت - کارسینوم کولون - و نوروبلاستوم انتشار یافته است.

بعلاوه بسیاری از تومورهاییکه - از بیماران گرفته شده و بخود آنها پیوند میشوند - نمیگیرند و نیز از هزارها سلول سرطانی که در جریان خون رها میشوند فقط تعداد بسیار کمی میتوانند در جای دیگر کاشته شده و متاستاز بوجود آورند.

این آنتی ژن‌ها برای هر تومور و یا برای هر گروه تومور اختصاصی هستند. آنتی ژن‌ها اغلب در سطح سلولهای سرطانی قرار دارند و بنام TUMOR SPECIFIC ANTIGEN نامیده میشوند. این آنتی ژن‌ها چنانچه به یک حیوان یا انسان تزریق شوند بر ضد آنها آنتی کورهای خاص بوجود می آیند. آنتی کور باعث توقف رشد و تخریب سلول سرطانی حاوی آنتی ژن میشود، بنابراین جواب بدن در مقابل یک تومور شبیه جوابی است که بدن به یک پیوند هوموگرافت میدهد (البته هوموگرافتی که آنتی ژنش ضعیف باشد). چنانچه بین دو موش که از نظر ژنتیک کاملا مشابه باشند پیوند پوست رد و بدل کنیم، خوب خواهد گرفت ولیکن اگر پیوند تومور را بین آنها رد و بدل کنیم به علت وجود آنتی ژنهای اختصاصی (TSA) سطح سلولهای تومورال بافت پیوند شده یکی از سه سرنوشت زیر را خواهد داشت:

۱- تومور بعد از ۱۰ تا ۲۰ روز رد میشود (در اثر راکسیون ایمنی که بین میزبان و تومور صورت میگیرد). چنانچه حیوان قبلا هم از این نوع تومور دریافت کرده باشد، تخریب و رد پیوند سریعتر بوده و در ظرف ۳ تا ۶ روز صورت میگیرد.

۲- تومور پذیرفته میشود و خوب رشد میکند (در اثر فنومن تشدید پارادوکس که بنام ENHANCEMENT نامیده میشود) و این در مواردیست که حیوان قبلا از آن تومور دریافت کرده باشد و آنتی بادیهای هومورال بر ضد تومور بوجود آمده باشند این آنتی بادیها آنتی ژنهای سطح سلولهای تومور را بلوکه کرده و نمیگذارد که لئوسیت‌های حساس شده حیوان به سلولهای پیوند بر خورد کرده، آنها را تخریب نمایند.

۳- تومور نمیگیرد و این عدم پذیرش در اثر عوامل استیولیتیک غیر اختصاصی بدن است که بنام ALLOGENEIC INHIBITION نامیده میشود زیرا چنانچه قبل از پیوند سلولهای تومورال را در لوله آرمایش با سلولهای طبیعی حیوان دریافت کننده پیوند مخلوط کنیم در اثر راکسیون غیر اختصاصی بین دو نوع سلول قدرت حیاتی سلولهای تومورال از بین میرود و پیوند نمیگیرد.

چنانچه تومور بین دو حیوان که از نظر ژنتیک مشابه نباشند رد و بدل شود، زودتر از بین میرود و شانس پذیرش آن بسیار کم است. زیرا در این صورت دو نوع آنتی ژن عدم تجانس داریم. یکی آنتی ژن HISTOCOMPATIBILITY بافت طبیعی و دیگری آنتی ژن اختصاصی تومور (در انتقال

تومورها، همیشه مقداری بافت طبیعی نیز منتقل میشود). در حالیکه در پیوند تومور بین حیوانات SYNGENEIC فقط یک نوع آنتی ژن وجود دارد و آن آنتی ژن تومورال است. ولیکن باید دانست که در انتقال تومورها در انسان پیدا کردن افراد SYNGENEIC بسیار مشکل است و بنابراین طبیب همیشه با اثرات و راکسیونهای ALLOGENEIC پیوند سر و کار دارد.

بطوریکه میدانیم عوامل سرطانزا در سلول، موتاسیون ایجاد میکنند یعنی یک یا چند ژن سلول را تغییر میدهند. ژن تغییر یافته مسئول ساختن آنتی ژن سطح سلول سرطانی است و بنا بر این بر حسب نوع ژن تغییر یافته و یا نوع عامل کارسینوژن آنتی ژن سطح سلولی فرق میکند، ولی برای هر سلول موتاسیون یافته و برای سلولهاییکه از آن به وجود می آیند این آنتی ژن اختصاصی است. باید دانست که اگر یک ماده شیمیایی سرطانزا چند جور سرطان بوجود آورد هر سرطان دارای آنتی ژن اختصاصی است و نیز اگر چند ماده شیمیایی یک نوع سرطان ایجاد کنند، آنتی ژنهای آن سرطان، برای هر ماده شیمیایی اختصاصی است. مثلا "متیل کلانترن: METHYLCHOLANTHRENE در سلولها، آنتی ژنی بوجود می آورد که با آنتی ژن سرطان حاصله از BENZOPYREN فرق دارد. عوامل فیزیکی نیز دارای همین خصوصیات میباشد. بطوریکه اگر اشعه گاما چندین نوع سرطان بوجود آورد هر سرطان آنتی ژن اختصاصی خود را خواهد داشت "بر حسب اینکه ماده شیمیایی و یا اشعه گاما بر روی چه قسمتی از ملکول DNA و بر روی چه ژنهایی اثر کرده باشد".

بنابر این اگر سرطان اپیدرموئید پوست در اثر متیل کلانترن ایجاد شده باشد یک نوع آنتی ژن دارد و چنانچه بعلت بنزوپیرن بوجود آمده باشد آنتی ژنی دیگر. و نیز سرطان اپیدرموئید ایجاد شده در اثر رادیاسیون گاما یک نوع آنتی ژن دارد و بعلت اشعه بتا آنتی ژنی دیگر. ولی شکل سلولهای سرطانی در تمام اینها ممکن است کاملا یکسان باشد. هر چه اثر سرطان زائی یک عامل شدیدتر باشد، تغییرات ژنتیک واضحتر بوده و بنا بر این آنتی ژن حاصله قویتر است.

مکانیسم اثر عوامل شیمیایی و فیزیکی بدرستی روشن نیست ولی اغلب محققین آنرا از طریق DEREPRESSION OF DNA میدانند (شکل ۱ و ۲).

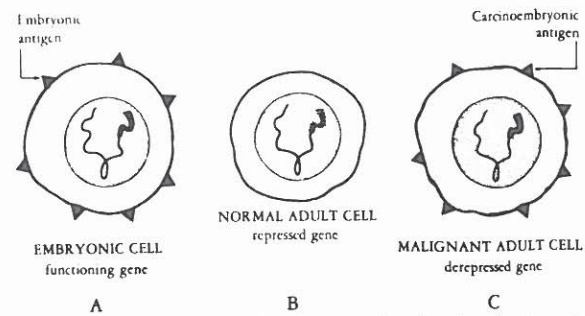
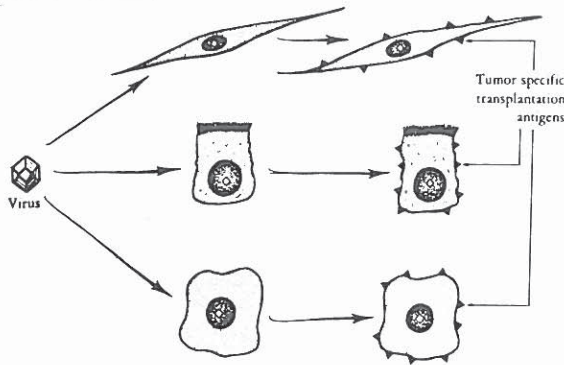
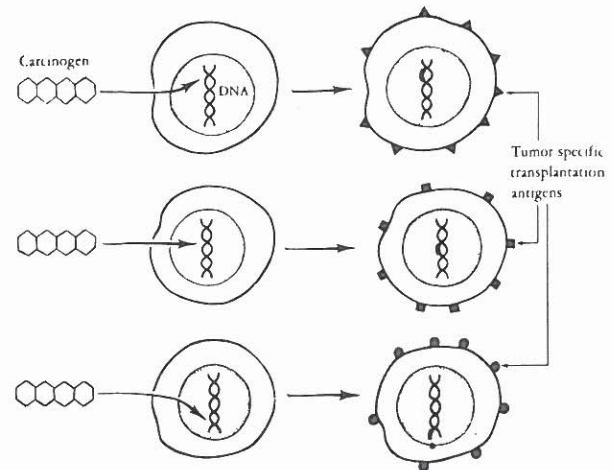


Figure 14-3. Postulated mechanism of emergence of carcinoembryonic antigens. A.

شکل (۱) نمایش تشکیل آنتی ژن تومورال در اثر یک ماده شیمیائی سرطان زا . با اینکه سلولها مشابهند ، تحت اثر یک نوع کارسینوژن هر تومور جدید آنتی ژن بخصوص پیدا میکند .



شکل (۲) - مکانیسم پیدایش آنتی ژن کارسینو آمبریونیک (CEA) .

زیر آنتی بادی ایجاد شده برضد این سرطانها با آنتی ژنهای جنینی راکسیون میدهد . دو نوع آنتی ژن جنینی که خوب شناخته شده اند عبارتند از : CARCINO EMBRYONIC ANTIGEN (CEA) که در سلولهای سرطانهای روده و لوزالعمده دیده میشود و آلفا FETOPROTEIN که در هیپاتومها قابل کشف است . در تومورهای ایجاد شده بوسیله ویروسها این وضعیت فرق میکند . بدین معنی که مثلاً " اگر یک ویروس ، فیبروسارکوم و آدنوکارسینوم معده و هیپاتوم ایجاد کند با اینکه این سه سرطان از نظر شکل سلولی و منشاء کاملاً " متفاوتند دارای یک نوع آنتی ژن میباشند و بنابر این آنتی بادی ایجاد شده برضد فیبروسارکوم - برضد آدنوکارسینوم معده و برضد هیپاتوم مؤثر است (شکل ۳) . یا عبارت دیگر بین

شکل ۳ - نمایش یک آنتی ژن اختصاصی تومور ایجاد شده بوسیله ویروس . بطوریکه دیده میشود با اینکه شکل سلولها متفاوت است آنتی ژن ایجاد شده بوسیله یک ویروس ثابت است .

این سه تومور مصونیت متقابل وجود دارد . این کیفیت هم در تومورهای حاصله از ویروسهای DNA و هم در تومورهای حاصله از ویروسهای RNA دیده میشود .

البته اثر تومورزائی ویروسهای DNA از ویروسهای RNA متفاوت است .

ویروسهای DNA (مانند ویروس SV-40 و یا ویروس POLYOMA)

جزء ژنهای سلول میشوند و از داخل هسته سلول تشکیل آنتی ژن سطح سلول را دیکته میکنند و در حقیقت یک عفونت INTEGRATED بوجود میآورند . چون ویروس در داخل هسته محصور است بخارج راه نمی یابد و چنانچه وارد بدن جنین یا نوزاد شده باشد ایجاد تحمل ایمنولوژیک نخواهد کرد و با رشد نوزاد حیوان (مثلاً "نوزادها مستر) ویروس میتواند تومور ایجاد کند و چون آنتی ژن سطح سلول ناچیز است ، آنتی بادی ایجاد شده برضد تومور نیز ناچیز است .

در حیوانات بالغ ، آلودگی با ویروسهای DNA موجب ایجاد مصونیت میشود و در نتیجه ویروس از بین میرود و تومور ایجاد نمیشود . حیوانات بالغی که در دوره نوزادی تیموس آنها را برداشته اند اگر در دوره بلوغ هم با ویروس DNA آلوده شوند مبتلا به تومور میگردند . از این مشاهدات چنین نتیجه میگیریم که اگر در انسان در دوره نوزادی و یا در دوره جنینی ویروسهای DNA وارد بدن شوند ایجاد تحمل ایمنولوژیک و ایجاد آنتی کور نکرده و بعداً " بدخیمی بوجود میآورند .

سرطان پستان و ارتباطات ویولوژیک سرطان پستان انسان و موش ثابت میشود .

برعکس ویروسهای DNA چنانچه به حیوانات بالغی - که تیموس آنها را در دوره نوزادی برداشته اند - ویروسهای RNA تزریق کنیم موجب پیدایش تومور نخواهد شد زیرا سلولهای تومور ایجاد شده بوسیله ویروس RNA آنتی ژن سطحی زیاد داشته و با آنتی بادیهای هومورال از بین میروند .

اخیرا "چنین پیشنهاد شده که ویروسهای RNA نیز میتوانند جزء آنها شده و با ژنهای سلولهای میزبان یکی شوند و بعدا" تحت اثر محرکهائی مانند اشعه گاما و یا خود بخود فعال شده ، تومور ایجاد نمایند .

جوابهای ایمنوولوژیک بدن برای مقابله با تومورها

بدن هم بطور اختصاصی و هم بطور غیر اختصاصی برای دفع تومور مبارزه میکند . عبارت دیگر برای دفع تومور و یا جلوگیری از رشد آن در بدن هم فاکتورهای اختصاصی و هم فاکتورهای غیر اختصاصی وجود دارند .

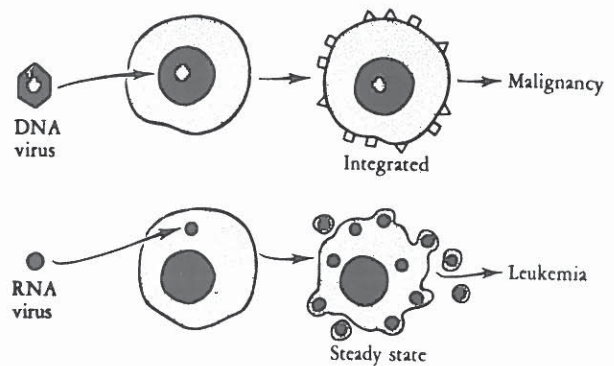
I - فاکتورهای اختصاصی دفع تومور عبارتند از :

الف - فاکتورهای سلولی : مهمترین عامل دفع سرطان در بدن ایمنیته سلولی و لنفوسیت های حساس شده هستند . چنانچه لنفوسیت های حساس شده را در لوله آزمایش با سلولهای سرطانی مخلوط کنیم باعث تخریب سلولهای نامبرده میشوند و با انتقال لنفوسیت های حساس شده از یک حیوان مصون به حیوانیکه فاقد مصونیت سلولی است ، میتوان مصونیت را به او منتقل کرد . حیواناتی که تیموس آنها برداشته شده و یا افرادی که نقص ایمنولوژیک مربوط به آتروفی و فقدان تیموس دارند و همچنین کسانی که بافت لنفاوی آنها بوسیله عوامل ایمنوسوپرسیو مورد تخریب قرار گرفته همه مستعد ابتلا به تومورهای بدخیم هستند . در بیماران مبتلا به ملانوم بدخیم لنفوم بورکیت و هوچکین در موارد شدت بیماری راکسیون های جلدی CELL-MEDIATED (مثلا " راکسیون نسبت به توبر کولین) کاملا " خفیف بوده و یا از بین رفته اند ولیکن در موارد بهبود راکسیونهای سلولی (DELAYED HYPERSENSITIVITY REACTIONS)

برگشت میکنند و این نشان میدهد که در مواقعی که سیستم مصونیت سلولی خوب کار میکند ، تومورها رگرسیون یافته و یا از رشدشان جلوگیری میشود .

اخیرا " چنین تصور شده که ویروسهای DNA گربه در دوره جنینی و یا نوزادی وارد بدن شده و بر طبق همین مکانیسم ، در انسان ایجاد لوسمی مینماید .

در مورد اثر تومور زائی ویروسهای RNA (مثلا " ویروس سارکوم ROUS و ویروس کارسینوم BITTNER) وضع متفاوتست . بدین معنی که این ویروسها یک عفونت دائمی ایجاد میکنند و بطور دائم در سطح سلول تکامل می یابند و غلافی از سیتوپلاسم در اطراف خود گرفته و بخارج رها میشوند (شکل ۴) .



شکل ۴ - نمایش انواع تومورهائی که تحت اثر ویروسهای سرطانزا بوجود میآیند .

بنابراین یک ویرمی شدید ایجاد میکنند و در بدن نوزاد یک حالت تحمل ایمنولوژیک بوجود میآورند . این ویروسها معمولا " از مادر به جنین میرسند و بنابراین ویرمی طولانی و یا دائمی است . تومور ایجاد شده بوسیله این ویروسها هم آنتی ژن اختصاصی ویروس و هم آنتی ژن اختصاصی تومور را خواهد داشت . تزریق ویروسهای RNA به حیوان بالغی که سیستم مصونیت او تکامل یافته است ، موجب ایجاد مصونیت فعال شده ، ویروس از بین میرود و تومور ایجاد نمیشود . لذا از این نظر ویروسهای RNA با ویروسهای DNA مشابهند .

DMECHOWSKI & BOWEN با آزمایشهای ایمنوفلورسانت دریافته اند که در سیتوپلاسم سلولهای سرطان پستان انسان ذراتی شبیه ویروسهای RNA مولد سرطان پستان در موش وجود دارد و نیز در سرم خون مبتلایان به سرطان پستان آنتی بادی ضد ویروس نامبرده وجود دارد که با سلولهای سرطانی خود بیمار یا بیمار دیگر و همچنین با ذرات سیتوپلاسمیک سرطان پستان موش (ویروس RNA نوع B) راکسیون میدهد . بنابراین وجود یک آنتی ژن اختصاصی در

سطح سلول از اثر سیتولیتیک لنفوسیت های حساس شده بر روی تومور جلوگیری مینماید و لذا تومور برشد خود ادامه میدهد .

C - IMMUNOSELECTION یا ESCAPE MECHANISM

سلولهای تومورال که آنتی ژنیسته سطحی بیشتری دارند با فاکتورهای ایمنولوژیک هومورال از بین میروند (مانند تومورهای ایجاد شده بوسیله ویروس RNA) و سلولهایی که آنتی ژنیسته سطحی کم دارند (مانند تومورهای ایجاد شده بوسیله ویروس DNA) برشد خود ادامه میدهند یعنی انتخاب (SELECT) میشوند. این کیفیت چنین پیشنهاد میکند که بعضی از سلولهای نئوپلاستیک انسان که آنتی ژنیسته ضعیف دارند از اثر آنتی بادیهای هومورال محفوظ مانده و برشد خود در بدن ادامه میدهند. و یا این سلولها بزودی با مقدار کمی آنتی بادی هومورال ماسکه شده به سیستم لنفورتیکولر برخورد نمیکند و باعث حساسیت لنفوسیت ها نمیشوند و یا اگر لنفوسیت های حساس شده وجود دارند بعلت ماسکه بودن سطح سلولهای سرطانی بر روی آنها اثر سیتوتوکسیک اعمال نمیکند یعنی فنوم IMMUNOSELECTION به فنوم ENHANCEMENT منجر میشود .

II - فاکتورهای غیر اختصاصی دفع تومور

از آنجا که عفونت های ویروس های DNA و RNA در نوزاد حیوانات ایجاد تومور میکنند و در حیوانات بالغ چنین اتفاقی کمتر رخ میدهد، چنین تصور میشود که سیستم ایمنولوژیک نوزاد نارسا و ناکامل است. زیرا علاوه بر کمبود آنتی بادیها شیمیوناکسی فاگوسیتوز و راکسیون های التهابی در حیوان جوان و در نوزاد انسان خوب صورت نمیگیرند. بنابراین در انسان نیز ارتباطی بین عفونت های ویروسی دوران جنینی و یانوزادی و بدخیمی هائیکه بعداً پیدا میشوند وجود دارد .

بعضی مواد مانند (DNCB) DINITROCHLORO BENZEN و یا (TEIB) TRIETHYLE IMINO BENZOQUINON راکسیونهای غیر اختصاصی ایمنولوژیک بدن را بر میانگینند، بدین معنی که این مواد بصورت HAPTEN بدن را حساس میکنند و بدینی که نسبت باین مواد حساس شدن نسبت به سلولهای سرطانی نیز حساس است و لذا در بکار بردن مجدد مواد نامبرده راکسیون ایمنولوژیک که برضد این مواد است تومورهای سرطانی را نیز از بین میبرد. بکار بردن باسیل کالمت و گرن (BCG) و توکسین بعضی از باکتریها در درمان لوسمی ها و

مکانیسم از بین بردن سلولهای سرطانی بوسیله لنفوسیت های حساس شده بخوبی روشن نبوده و با احتمال قوی بعلت اثر سیتوتوکسیک لنفوسیت هاست. لنفوسیت های حساس شده از منشاء تیموس بوده و بنام T-CELLS خوانده میشوند .

ب - فاکتورهای هومورال : انواع مختلف آنتی بادیهای هومورال در برابر آنتی ژنهای سرطانی ممکن است ایجاد شود. بعضی از این آنتی بادیها اختصاصی هستند. از میان آنتی بادیهای هومورال که با آنتی ژن سطح سلولهای سرطانی راکسیون میدهند دو نوع زیر مهم است .

CYTOTOXIC ANTIBODY-a

این نوع آنتی بادی در حضور کمپلمان موجب پرفوراسیون غشاء سلولهای سرطانی شده و ایجاد سیتولیز میکند .

بسیاری از آنتی بادیهای سیتوتوکسیک از جنس گاما گلوبولینها هستند (باید دانست که عده زیادی از سلولهای سرطانی که در لوله آزمایش با آنتی بادی سیتوتوکسیک و کمپلمان لیز میشوند، در داخل بدن از بین نمیروند) .

بطور کلی هر چه آنتی ژنیسته سطح سلولی بیشتر باشد آنتی بادی هومورال بیشتر تشکیل شده و جواب تومور به آنتی بادی بیشتر است .

بطوریکه میدانیم آنتی بادیهای هومورال بوسیله پلاسماوسیت ها ساخته میشوند که بنام B-Cells خوانده میشوند .

ENHANCING ANTIBODY - b

ممکن است که آنتی بادی هومورال اختصاصی موجب رشد تومور گردد. این کیفیت پارادوکس بنام تشدید یا ENHANCEMENT نامیده شده است. برای تشدید، دو مکانیسم پیشنهاد شده که عبارتند از .

۱ - آنتی بادی هومورال روی بازوی AFFERENT مصنوعیت اثر میکند. بدین معنی که با آنتی ژنهای مخصوص تومور ترکیب میشود و نمیگذارد که این آنتی ژنها به سیستم SURVEILLANCE میزبان برخورد کرده و یک آنتی بادی برضد تومور درست شود .

این مکانیسم اجازه میدهد که تومور بدون دفاع میزبان برشد خود ادامه دهد .

۲ - آنتی بادی هومورال با آنتی ژن روی سلولهای تومورال ترکیب میشود یعنی روی EFFERENT LIMB OF IMMUNITY اثر میکند و با پوشاندن جاهای آنتی ژنیک

۴ - IMMUNOLOGIC DEFICIENCY DISEASES

کسانیکه فاقد گاماگلوبولین هستند و مخصوصاً " بیمارانیکه لنفوسیت های تیموسی ندارند، دفاع آنها در مقابل تومور ناچیز است. و بنابراین انواع تومورها با رشد سریع در نزد آنان دیده میشوند.

کمبود و یا فقدان HELPER MOLECULES از قبیل کمبود کمپلمان - آنترفرون و MIF نیز جزء IMMUNE DEFICIENCY است و باعث رشد تومورها میشود.

۵ - IMMUNOSUPPRESSION

در کسانیکه پیوند دریافت کرده اند و به آنها مواد ایمنوسوپرسیو داده شده است بعلت عدم راکسیون میزبان در مقابل تومور است.

((ایمنوتراپی یا مصون درمانی سرطان))

از بررسی مسائل فوق میتوان نتیجه گرفت که با طریق ایمنولوژیک میتوان تومورها را معالجه کرد و یا لااقل تا حدود زیادی جلوی پیشرفت آنها را گرفت.

ایمنوتراپی سرطان از سال ۱۹۶۰ شروع شده و تا با امروز نتایج رضایت بخشی داده است. کارهائیکه تا کنون انجام شده بر سه اصل زیر استوار بوده است.

۱ - ایمنیزاسیون حیوان یا انسان از طریق واکسیناسیون

که به آن ACTIVE IMMUNIZATION میگویند. در این نوع ایمنیزاسیون سلولهای سرطانی و یا شیره آنها را که حاوی آنتیژن اختصاصی است از بیمار مبتلا به سرطان گرفته و بعد از تخفیف دادن اثر سرطان زائی آنها بخود بیمار در چند نوبت تزریق میکنند و بدین ترتیب سیستم آنتی کور ساز بیمار تحریک شده و آنتی کورهای بیشتری بر ضد تومور میسازد. اثر آنتی کور ساز این واکسن را میتوان با اضافه کردن BCG افزایش داد. در درمان تومورهای سطحی پوست

مانند BASAL CELL CARCINOMA

و MALIGNANT MELANOMA

و Solar Keratosis میتوان از مواد اختصاصی که اثر

هائپتن دارند مانند DNCB و TEIB استفاده کرد و بعد از حساس کردن پوست نسبت باین مواد محلولهای رقیق آنها را در سطح تومورهای پوستی بکار برد و نتیجه بسیار مطلوب گرفت.

۲ - ایمنیزاسیون با بکار بردن آنتیبادیهای هومورال

سیتوتوکسیک که به آن PASSIVE IMMUNIZATION میگویند. برای تهیه این آنتیبادیها از سرم اشخاص و یا حیواناتیکه

تومورهای پیوندشده در حیوانات بر همین اساس استوار است. از عوامل غیر اختصاصی دفع تومور میتوان

INTERFERON

(MIGRATION INHIBITION FACTOR) MIF

و

TRANSFER FACTOR را نام برد که مجموعاً " بنام

HELPER MOLECULES نامیده میشوند.

کمپلمان باعث میشود که یک گلوبولین آنتی کوری سلول سرطانی را بکشد و حل کند. آنترفرون از اثر تومورزائی و ویروسها جلوگیری میکند. MIF از مهاجرت ماکروفاژها جلوگیری کرده، آنها را در محل سرطان جمع میکند و فاکتور ترانسفر که دارای وزن ملکولی ۱۰۵۰۰۰ است اثر سیتوتوکسیک لنفوسیت های حساس را تشدید میکند. با این فاکتور میتوان مصونیت سلولی را بفردی غیر حساس منتقل کرد. بطوریکه افراد با تست پوستی منفی با تزریق این ماده در ظرف ۶ ساعت تست پوستی مثبت پیدا کرده و میتوانند راکسیونهای مصونیت سلولی خود را اعمال کنند.

ترانسفر فاکتور از سطح لکوسیت های حساس شده جدا میشود و کاملاً به IMMUNERNA (بدون آنتیژن) شباهت دارد. از آنجاکه ترانسفر فاکتور فاقد اثر آنتیژنیک است میتوان بدفعات مکرر آنرا در درمان بیماریهای حاصله از نقص ایمنولوژیک سلولی (مانند سندرم WISKOTT-ALDRICH و کاندیدیا مخاطی پوستی) و یا در درمان سرطانها مصرف کرد بدون اینکه ایجاد راکسیونهای آلرژیک کند. و از آنجا که به همراه این فاکتور لنفوسیتی به بیمار منتقل نمیشود خطر راکسیون GRAFT VERSUS HOST نیز وجود ندارد. بنابراین ترانسفر فاکتور در انتقال مصونیت از فرد حساس به شخص غیر حساس که مبتلا به سرطان و یا دچار بیماریهای میکروبی و قارچی حاصله از نقص ایمنیته سلولی است، اهمیت خاصی دارد.

بطور کلی رشد تومور در بدن بعلت یکی از علل زیر است:

۱ - ایمن TOLERANCE: که بعلت سن پائین و عفونت های ویرال در دوره زندگی جنینی یا نوزادی است (و این بیشتر در تومورهای ایجادشده بوسیله ویروس RNA دیده میشود).

۲ - IMMUNOSELECTION: که مخصوصاً " در تومورهای

حاصله از ویروسهای DNA دیده میشود.

۳ - ENHANCEMENT: که مهمترین عامل جلوگیری از اثر

سیتوتوکسیک لنفوسیت های میزبان بر روی تومور است.

تزریق لنفوسیت های حساس شده ، به حیوان ویانسان مبتلا به تومور ، موجب تخریب سلولهای تومورال و رگرسیون تومور میشود . پیوند بافت لنفورتیکولر (طحال - عقده های لنفاوی و مغز استخوان) فرد مصون به فرد بیمار نیز - هم از راه ساختن آنتی کورهای هومورال و هم از طریق ایجاد لنفوسیت های حساس - از رشد تومور جلوگیری میکند . در حیوانات بالغ پیوند بافت های آنتی کور ساز تاکنون نتایج رضایت بخشی داده است . درحالیکه در نوزاد حیوانات چنین پیوندی ممکن است به بیماری RUNT منجر شده و باعث مرگ حیوان گردد .

در انسان نیز مصونیت ADOPTIVE خالی از اشکال نیست زیرا :

سلولهای پیوند شده برضد بافت های سالم شخص مبتلا به سرطان نیز آنتی کور میسازند و در کبد - کلیه - ریه - قلب و عروق و مغز راکسیون التهابی ایجاد میکنند .

باقیمانده تومور سرعت رشد کرده متاستاز بدهد . بنابراین در مواردیکه جراحی و رادیوتراپی نمیتوانند تومور را بطور - کلی ریشه کن کنند ، بهتر است بحد اقل برداشت و یا تخریب بافت لنفاوی اکتفا شود .

و در مورد شیمیوتراپی بایستی کاملاً محتاط و محافظه کار بود . بدین معنی که اولاً " حتی المقدور از بکار بردن آنها خودداری کرد و ثانیاً " در مواردیکه راهی دیگر وجود ندارد آنها را با مقدار متناسب تجویز نمود . بطور کلی بایستی سیستم ایمنولوژیک بیمار سرطانی را تقویت کرد و در مورد هر بیمار سرطانی علاوه بر جراحی ، رادیوتراپی و شیمیوتراپی ، امکان ایمنوتراپی را نیز مورد توجه قرار داد .

برضد سرطان بخصوصی واکنش داده اند و یا سرم افرادی که نسبت به تومور مورد نظر مقاومند ، استفاده میشود . سرمهای سیتوتوکسیک در مورد لنفوماها و ملانوماهای بدخیم انسان مورد استفاده قرار گرفته و نتایج مطلوب داده است . در این طریق ایمنیزاسیون میتوان با تزریق لنفوسیت های لوسمی لنفوئید به حیوانات ، سرم ضد لنفوسیتی بدست آورد و آنرا برای درمان لوسمی لنفوئید بکاربرد . در لوسمی لنفوئید انسان تزریق اینگونه سرمها دوره های بهبود طولانی بوجود آورده است . اخیراً " در بیماران متعدد با تزریق TRANSFER FACTOR تعدادی از ملانوماها و سرطانهای نازوفارنکس و سارکومهای عضلانی را معالجه کرده اند .

۳- ایمنیزاسیون از طریق انتقال لنفوسیت های حساس - شده و یا سلولهای آنتی کور ساز فرد یا حیوانیکه در برابر یک نوع سرطان واکنش داده و یا نسبت بآن سرطان مقاوم است که باین طریق ADOPTIVE IMMUNIZATION میگویند .

بطور خلاصه : تا کنون بسیاری از مکانیسم های ایمنولوژیک بدن برای رد تومورها و جلوگیری از رشد آنها شناخته شده و از این شناسائی هم برای کشف علت بعضی از سرطانها استفاده شده و هم راههای ایمنوتراپی سرطان مشخص شده است . بطوریکه امروزه ایمنوتراپی سرطان بعنوان چهارمین طریق درمان سرطان مورد قبول همه قرار گرفته است .

مسئله ایکه فوق العاده اهمیت دارد این است که طبیب و جراح حتی المقدور بایستی از فلج کردن سیستم دفاعی بیمار سرطانی احتراز کنند . بطوریکه میدانیم هم جراحیهای وسیع تومورهای سرطانی ، هم رادیوتراپی و هم شیمیوتراپی باعث از بین بردن سلولهای آنتی کور ساز شده و سبب میشوند که



SUMMARY

The immunologic defense mechanism is well demonstrated in neoplasia of animals and human. Spontaneous regression of many human tumors such as malignant melanomas, lymphosarcomas, neuroblastomas, choriocarcinomas, adenocarcinomas and leukemias is due to the defense mechanism of lymphoreticular system. The discovery of carcinoembryonic antigen in carcinoma of gastrointestinal tract and the alpha-fetoprotein in hepatomas as well as recovery of antibodies against these antigens, prevalence of malignancies in immunodeficient

patients who have received allografts and immunosuppressive agents; are all in favor of such defence mechanism

On the basis of the immunological reaction of the host against tumors many tests are developed for diagnosis of neoplasia; these tests include flocculations, precipitations, tanned red cell agglutinations, immunofluorescence, and radioimmunoassay.

Many kinds of malignancies are treated successfully

These means include; active, passive and adoptive immunizations. In active immunization the cells, the cell extracts and the viruses are used as vaccins for the patient who is suffering from cancer.

In passive immunization the humoral antibodies, mainly cytotoxic antibodies are used and in adoptive immunization the sensitized lymphocytes and the narrow cells are transferred to the patient. In general the cell mediated response must be stimulated in the patient with malignant diseases. Unfortunately all existing

therapeutic measures, such as extensive surgery, radiotherapy and chemotherapy, suppress the immunological defense mechanism. So the physician must be cautious to minimize the noxious effects of the therapeutic modalities. The impact of immunology on the cancer problem has been so great that immunotherapy already has been recognized as a fourth therapeutic approach in addition to the established modalities of surgery, radiotherapy and chemotherapy. In summary immunization against cancer looks very prosperous and is going to be the best way for prophylaxis and treatment of malignant diseases.

REFERENCES:

1. Alpert, M.E., Ureil J. and Neyhaud, B. Alpha – I Fetoglobulin in the diagnosis of human hepatoma, New Eng. J. 278: 984, 1968.
2. Ashbel, C. and Williams, K. chemotherapy and Immunotherapy in premalignant and Malign Skin Lesions, Cancer J. Feb. 1970.
3. Bach, F.H. Normal Histocompatibility antigens, as a model for tumors, Am. J. Cl. Path, Aug. 1974 Page 173,
4. Bellanti, J.A. Book of Immunology; Protective mechanism concerning neoplasia. Saunders Co. 1971.
5. Cerilli, J. and Derothy, Hatton; Immunosuppression and oncogenesis; Am. J. Cl. Path. Aug. 1974, Page 218.
6. Dmochowski, L. and Bowen, J.M; Current trends in basic immunology; Ame. J. Cl. Path, Aug. 1974, Page 167.
7. Gold, P. Freedman; Specific Carcinoembryonic antigens of human digestive tract. J. exp. Med. 122: 1177; 1965.
8. Harris, J. and Bagai, R.C.; Immune deficiency states Associated with malignant Diseases in man; Med. Cl. N. Am. March 1972 P. 501.
9. Hughes et al; A study in clinical cancer immunotherapy; cancer Vol. 26. Aug. 1970.
10. Kline, E. et al. Responses of neoplasm to local immunotherapy; Am. J. Cl. Path; Aug. 1974, P. 281.
11. Lewis, M.G; Circulating Humoral Antibodies in Cancer; Medi. Cl. Am. March 1972, P. 481.
12. Mathe, G: Immunotherapy of Cancer Brit. Med. J. Oct. 4th, 1969.
13. Ottgen H.F. et al. Human Tumor Immunology; Med. Cl. N. Am. Immunology; Med. Cl. N. Am. May 1971, P. 761.
14. Pilch, Y.H. and Golub S.H; Lymphocyte-mediated immune responses in neoplasia; Am. J. Cl. Path, Aug. 1974 P. 184.
15. Russell, W.O; Immunology in Neoplasia, Am. J. of Cl. Path Aug. 1974, p. 165.
16. Shlegel R.J.; Immunodeficiency diseases, Bellanti, Book of Immunology, Saunders. 1971.
17. Shuster, J. et al. Immunologic Diagnosis of Human cancers Am. J. Cl. Path. Aug. 1974 P. 243.
18. Smith, R.T.; Tumor specific immune mechanism, New Engl. J. Med. 278: 1207, 196.
19. Southam chester M.; Areas of relationship between Immunology and chemical oncology; Am. J. Cl. Path. Aug. 1974 page 224.
20. Woodruff, M.F.A. Immunological aspects of cancer; The Lancet; August, 8th 1964, p. 265.
21. Young C.W. Interferon Induction in Cancer; Med. Cl. N. Am. May 1971 p. 721.
22. Zeiglen, C. et al, Immunologic studies in Burkitt's tumor; Cancer March, 1970 p. 734.