

جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

الجمهورية العربية السورية
وزارة التعليم العالي
جامعة المنارة
كلية الصيدلة

العلاج المناعي للسرطان

Cancer immunotherapy

دراسة أعدت لنيل درجة الإجازة في الصيدلة والكيمياء الصيدلانية

إعداد الطالبتين

لجين فواز رومية
سهى معين أسعد

إشراف

أ.د. زهير الشهابي
د. أسامة العنان

MANARA UNIVERSITY

2020 – 2021

الإهداء

الى معلمي الأول وسندي الأوجد

الى السراج الذي لم ينطفئ لينير دربي

الى الملجأ الأمن والكف الذي لا يميل

الى مرساتي الثابتة وشراعي الذي لا يجيد

أبي الحبيب

الى من قالت لي يوما ان الاسم ليس هو من يميز الانسان بل الانسان هو من يجعل اسمه مميذا ، من أمدتي من الحب كثيره وأحاطني بكل ما أوتيت من الدفء والحنان .

امي الغالية

الى الاروع والائقى ، قبرتي البيضاء التي احمد الله على وجودها

الى التي ارتيت معنى الأخت الحنون جليا واضحا ، اليك انت

رشا

الى مهجة القلب والروح ، من تحلو الحياة بوجوده ، الذي شاركني ليالي السهر والاحلام والتطلعات اخي

الغالي

حسان

MANARA UNIVERSITY

الى طيبيتي ، بلسم الأيام والسنين ، نعمة الله من السماء ، من افخر بالقول انها صديقتي ، التي ارتيت انه
يمكن لقطعة من روحك ان تكون في شخص

الى التي أينما كنت وكيفما كنت كانت قريبة مني

الى قطعة السكر ياسمين حلوة

الى طفولتي الجميلة ووردتي اللطيفة ، مصدر القوة الذي لا ينضب ، من كان وجودها بمثابة طبخة على
ثنايا الروح فلا تبث سوى الطمانينة والدفيء . . .

زينة احمد

الى هدية الله التي بظهورها لم يمتلئ طريقي الانورا واشعاعا براقا ، التي امضيت معها اوقاتا مليئة بالافراح وأخرى
بالدموع ، من كانت للخيبات مرممة وفي العثرات مساندة ،

الى شمسي التي لا تغيب . . . نور سخطة

الى مصدر التفاؤل والقلب الأبيض التي نسجت معها بفترة قصيرة الكثير من الذكريات

صاحبة الضحكة اللطيفة . . . بيان شموط

الى رفاق الدرب من معهم وبهم كان طريقي اجمل من شاركوني الحزن قبل الفرح وكانو مصدر من
العبق الزنقي الفواح ، اشخاص لا يسعني الاشكرهم والامتنان لهم لكل اثر جميل تركوه لي

(لجين رومية ، هادي اشقر ، بلسان نعامه ، يارا حسن ، أسماء جروة ، حسناء خوري ، محمد حسين

، خليل حيدر)

الى من لا يسعني شكرها على كونها كما هي

سمر

الى مصدر الحب الكير خالتي الغالية

الى نجمي في السماء من أحب الحياة وعلمي حبها وأول من أشعرتني بأهمية ما سأخوض به ، من رحل
بأكرا ولكنه بقي معي روحا . . .

الشهيد جعفر عابدين

الى من كان مسانداً ومساعداً من وقف الى جانبي ورحب بي بصيدليته

الدكتور عهد خدام

من كان مثالا للصيدلي الناجح

من كان قدوة ومثالا يحتذى به

منارات في طريقي لخمس سنين مضت

(الدكتور محمد هارون ، الدكتور نغمي حسن ، الدكتور ايات عبود ، الدكتور زهير الشهابي ،

الدكتور كارولين بركات ،

الدكتور حلاذيب ، الدكتور أسامة العنان)

أخيرا الى الباب الاورجواني الذي أدخلني الى عالم اشخاص كانوا مصدر السعادة والامل ، كانوا المهوز في
أصعب الأوقات ، الى ستة شخصيات احببتها وعشت معها . . .

F.R.I.E.N.D.S

MANARA UNIVERSITY

سهي اسعد

الاهداء

الى من لم أُخَيَّر بوجودي بينهم
الى كل معاني وجود الحياة، أُسرّتي:
ولو خُيِّرْت ما اخترتُ غيرُهم.

أبي كبير المهندسين فواز شفيق رومية
أمي المهندسة رنا أحمد رضوان
أختي الدكتورة ليليان رومية
أخي الواعد رام رومية

جامعة
المنارة

MANARA UNIVERSITY

مصدرُ النور والعلم والتفاني في سبيل العطاء والمعرفة، كنتم على مر السنين القدوة في العلم والرفي لتغدوا رمزاً ذهبياً سيطلُ في ذاكرتي مدى الحياة.
الى اساتذتي الكرام في جامعة المنارة:

العميد الدكتور محمد هارون

الدكتورة نغمى حسن

الدكتورة ديمة محمد

الدكتورة آيات عبود

الدكتور زهير الشهابي

الدكتورة حلا الديب

الدكتورة سوسن أحمد

الدكتورة راما صارم

الدكتورة مرام عباس

الدكتور اسامة العنان

الصدقة زينة درب الحياة، إلى مصدر التفاؤل والأمل الدائم، اصدقائي:
لين بركات، غناء سلطان، سهى أسعد، أسماء جروة، نور سخطة، بيان شموط، حسناء خوري.

كل الشكر للكادر الإداري والتدريسي في جامعة المنارة، ولكل من ساهم في دعمي سواء
بالحضور أو بالكلمة.

لجين رومية

جامعة
المنارة

MANARA UNIVERSITY

فهرس المحتويات

7	فهرس المحتويات
10	الملخص:
13	تعريف السرطان:
14	وبائيات وانتشار السرطان:
15	طرق علاج السرطان
15	فيزيولوجيا الجهاز المناعي:
18	مبدأ العلاج المناعي:
19	العلاج المناعي والسرطان
20	تاريخ العلاج المناعي للسرطان:
23	انواع العلاج المناعي:
24	A-العلاج بالسيتوكينات:
25	B-العلاج المناعي السلبي:
25	Passive cancer immunotherapy
26	C-العلاج المناعي الخلوي: Cellular Immunotherapy
27	D-العلاج المناعي الخلطي Humoral Immunotherapy
28	E-العلاج المناعي التكيفي : Adoptive Immunotherapy
28	F-الاضداد وحيدة النسيلة: Monoclonal antibodies
31	دينوتوكزيماب
31	Dinutuximab
32	ساليوتوكزيماب
32	Salituximab
32	توكيليزوماب
32	Tocilizumab

33	كاتوماكزوماب
33	Catumaxomab
34	بليئاتوموماب
34	Blinatumomab
35	اولاراتوماب
35	Olaratumab
36	داراتوموماب
36	Daratumumab
	G-الخلايا القاتلة الطبيعية NK cells : العوامل المؤثرة الرئيسية للمناعة
37	الفطرية
38	H-مثبطات نقاط التفتيش المناعية:
40	إيبيليموماب
40	Ipilimumab
41	تريميليموماب
41	Tremelimumab
42	نيفولوماب
42	Nivolumab
42	سمية العلاج المناعي:
42	السمية الجلدية dermatology toxicity:
43	السمية الرئوية pulmonary toxicity :
44	السمية الدرقية: Thyroid Toxicity:
	استراتيجيات لزيادة تواتر المستضد الورمي للخلايا التائية: Strategies to
45	increase the frequency of T cells tumor antigen:
45	1- لقاحات السرطان Cancer vaccines
46	2-العلاج بالخلايا التكيفية Adoptive cell therapy
	الجنس كمؤشر على الاستجابة للعلاج المناعي للسرطان: as a Gender
47	predictor of response to cancer immunotherapy

48 العلاج المناعي بالمشاركة مع العلاج الكيميائي:
51 بعض التحديات التي تواجه العلاج المناعي للسرطان
51 تطوير نماذج للتجارب ما قبل السريرية تشابه مناعة الانسان :
51 توضيح فوائد المناعة الذاتية مقابل المناعة الاصطناعية :
53 جدول الاختصارات

جامعة المنارة

MANARA UNIVERSITY

الخلفية: يحتل السرطان المرتبة الثانية كمسبب للموت في الدول الصناعية مثل الولايات المتحدة، في العديد من البلدان النامية يبدو معدل الإصابة بالسرطان اقل بكثير، ويرجع ذلك على الأرجح إلى معدلات الوفيات المرتفعة بسبب الأمراض المعدية، معظم المرضى تتم معالجتهم بمزيج من الجراحة-الأشعة وأو المعالجة الكيميائية، في حين ان الورم البدئي بمعظم الحالات تتم معالجته بشكل فعال بمزيج من هذه العلاجات العيادية، يكون منع انتشار النقائل من الورم السرطاني غالبا غير فعال.

إن المعالجة المناعية للسرطان هي استخدام الجهاز المناعي لمعالجة السرطان. المعالجة المناعية غالبا ما تقسم إلى نشطة أو خاملة أو مركبة (نشطة مع خاملة). هذه المعالجة تظهر حقيقة ان الخلايا السرطانية غالبا ما تملك على سطحها الخارجي جزيئات مختلفة بشكل طفيف عن الخلايا الطبيعية والتي يمكن اكتشافها عبر الجهاز المناعي، وتعرف هذه الجزيئات ب cancer antigen انتيجينات السرطان اغلبها بروتينات أو جزيئات كبيرة.

نهدف من هذا البحث إلى مراجعة أدبية لموضوع العلاج المناعي للسرطان منذ بدايته وحتى تطوره مع تعدد انواعه واصنافه.

المواد والطرائق: تم مراجعة العديد من المقالات والابحاث العلمية التي تتناول موضوع العلاج المناعي للسرطان، تم مقارنة الأفكار الجديدة في تلك الابحاث وترتيب الأفكار التي تدعم اهمية العلاج المناعي ايضا التحديات التي تواجه تطبيق هذا النمط من العلاج في معالجة السرطان.

المناقشة: لقد مكن تطوير مثبطات PD-L1/PD-1 من الاستجابة المناعية الذاتية المضادة للسرطان عالية الفعالية للقضاء على الخلايا السرطانية لدى العديد من المرضى. تعتمد هذه الاستجابة المناعية الذاتية الى حد كبير على $CD8^+$ للخلايا التائية والتي تتعرف على الخلايا السرطانية على وجه الخصوص ، يمكن إعادة تنشيط هذه الخلايا المناعية وتحفيزها عن طريق تثبيط PD-L1/PD-1 مما يؤدي الى التعرف على الخلايا السرطانية وقتلها . ومع ذلك ، لاتقدم جميع أنواع السرطان مستضدات مناعية مناسبة يمكن للخلايا التائية الذاتية التعرف عليها بشكل فعال بالإضافة الى ذلك تستخدم بعض أنواع السرطان اليات لفقدان او تقليل معقد التوافق النسيجي MHC لتجنب التدمير المناعي. إن الاستجابات المناعية الاصطناعية هي نتيجة العلاجات التي تربط الخلايا التائية بشكل مصطنع بالخلايا السرطانية التي لاتفعل ذلك عادة بناء على ارتباط الخلية التائية بمعقد التوافق النسيجي . الفكرة هنا انه على عكس المناعة التكميلية او الذاتية، تعزز المناعة الاصطناعية تكاثر الخلايا التائية او تحفيزها فتصبح اكثر مقاومة للاورام.

الخلاصة: إن العلاج المناعي هو طريق طويل من الأمل بالقدرة على علاج أنواع مختلفة من السرطان وهذا مايزال مرهونا على استمرار الأبحاث في هذا المجال .

Summary

Background: Cancer is the second leading cause of death in industrialized countries such as the United States. In many developing countries, the incidence of cancer appears to be much lower, likely due to higher mortality rates due to infectious diseases. Most patients are treated with a combination of surgery-radiology and/ Or chemotherapy, while in most cases the primary tumor is effectively treated with a combination of these standard treatments, preventing the spread of metastases from the cancerous tumor is often ineffective.

Cancer immunotherapy is the use of the immune system to treat cancer. Immunotherapy is often divided into active, inactive or compound (active with inactive). This treatment highlights the fact that cancer cells often have slightly different molecules on their surface than normal cells that can be detected by the immune system. These molecules are known as cancer antigens. Most of them are proteins or large molecules.

The aim of this research is to review the literature on the topic of cancer immunotherapy from its inception to its development with its various types and varieties.

Materials and Methods: Many articles and scientific researches dealing with the topic of cancer immunotherapy have been referenced. New ideas in those researches have been approached and the ideas that support the importance of immunotherapy have been arranged, as well as the challenges facing the application of this type of treatment in the treatment of cancer.

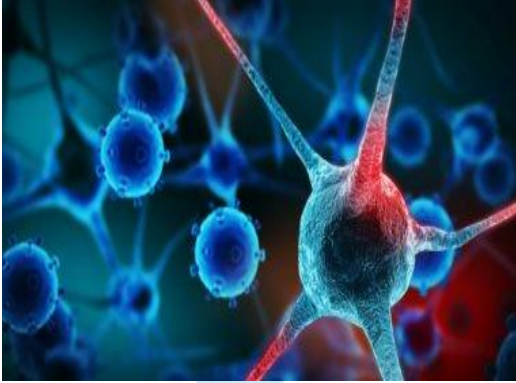
Discussion: The development of PD-1/PD-L1 inhibitors has enabled a highly effective anticancer autoimmune response to eliminate cancer cells in many patients. This autoimmune response is largely dependent on CD8+ T cells that recognize cancer cells in particular. These immune cells can be reactivated and stimulated by inhibiting PD-1/PD-L1 resulting in the recognition and killing of cancer cells. However, not all cancers

present appropriate immune antigens that can be effectively recognized by autologous T cells. Additionally, some cancers use mechanisms to lose or reduce the MHC to avoid immune destruction. Synthetic immune responses are the result of treatments that artificially link T cells to cancer cells that do not normally do so based on the T cell's binding to the histocompatibility complex. The idea here is that in contrast to adaptive or autoimmune immunity, artificial immunity enhances the proliferation of T cells or stimulates them to become more resistant to tumors.

Conclusion: Immunotherapy is a long way from the hope of being able to treat different types of cancer, and this is still subject to continued research in this area.

جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

تعريف السرطان:



مصطلح يشير الى الامراض التي تنقسم فيها الخلايا غير الطبيعية دون سيطرة ويمكن ان تغزو الانسجة المجاورة ، يمكن ان تنتشر الخلايا السرطانية الى أجزاء أخرى من الجسم من خلال الدم و الجهاز اللمفاوي.

وهي عبارة عن تجمع غير طبيعي للخلايا التي لا يستطيع الجسم التحكم في معدلات انقسامها ونموها.

وهناك عدة أنواع رئيسية للسرطان:

- (1) **الكارسينوما**: هو السرطان الذي يبدأ بالجسم او الانسجة التي تغطي الأعضاء الداخلية .
- (2) **الساركوما**: هو السرطان الذي يبدأ بالنسيج العظمي، الغضروفي، الدهني، الوعائي الدموي، او الانسجة الضامة .
- (3) **اللوكيميا**: هو السرطان الذي يبدأ بالانسجة المكونة للدم مثل نقي العظم ويسبب ظهور الكثير من الخلايا الدموية الغير طبيعية.
- (4) **اللمفوما**: هو السرطان الذي يبدأ بخلايا الجهاز المناعي
- (5) **سرطانات الجهاز العصبي المركزي**: هي السرطانات التي تبدأ في انسجة المخ و النخاع الشوكي .

MANARA UNIVERSITY

وبائيات وانتشار السرطان:

يحتل السرطان المرتبة الثانية كمسبب للموت في الدول الصناعية مثل الولايات المتحدة، في العديد من البلدان النامية يبدو معدل الإصابة بالسرطان اقل بكثير، ويرجع ذلك على الأرجح إلى معدلات الوفيات المرتفعة بسبب الأمراض المعدية، معظم المرضى تتم معالجتهم بمزيج من الجراحة-الأشعة وأو المعالجة الكيميائية، في حين ان الورم البدئي بمعظم الحالات تتم معالجته بشكل فعال بمزيج من هذه العلاجات العيارية، يكون منع انتشار النقائل من الورم السرطاني غالبا غير فعال.

يعود سبب أكثر من ثلث وفيات السرطان في جميع أنحاء العالم (حوالي 75-80% من السرطانات في الولايات المتحدة) إلى عوامل خطر يمكن تعديلها.

بعض عوامل الخطر الرئيسية القابلة للتعديل في جميع أنحاء العالم هي:

1- تدخين التبغ المرتبط بشدة بسرطان الرئة وسرطان الفم والحلق.

2- شرب الكحول المرتبط بزيادة طفيفة بسرطانات الفم والمري والثدي والكبد .

3- اتباع نظام غذائي منخفض بالفواكه والخضراوات.

4- الخمول البدني والذي يرتبط بزيادة خطر الإصابة بسرطان القولون والثدي وربما سرطانات أخرى .

5- السممة التي تترافق مع سرطان القولون والثدي وبطانة الرحم.

كل عام يموت ما لا يقل عن 200 ألف شخص في جميع أنحاء العالم بسبب السرطان المرتبط بمكان عملهم.

MANARA UNIVERSITY

- (1) الجراحة
- (2) العلاج الإشعاعي
- (3) العلاج الكيميائي
- (4) العلاجات الموجهة
- (5) العلاج المناعي
- (6) العلاج الهرموني
- (7) مثبطات تكوين الأوعية الدموية
- (8) السيطرة على الأعراض
- (9) العلاجات التكميلية والبديلة
- (10) في الرحم
- (11) في فترة الحمل
- (12) الموجات فوق الصوتية للطاقة

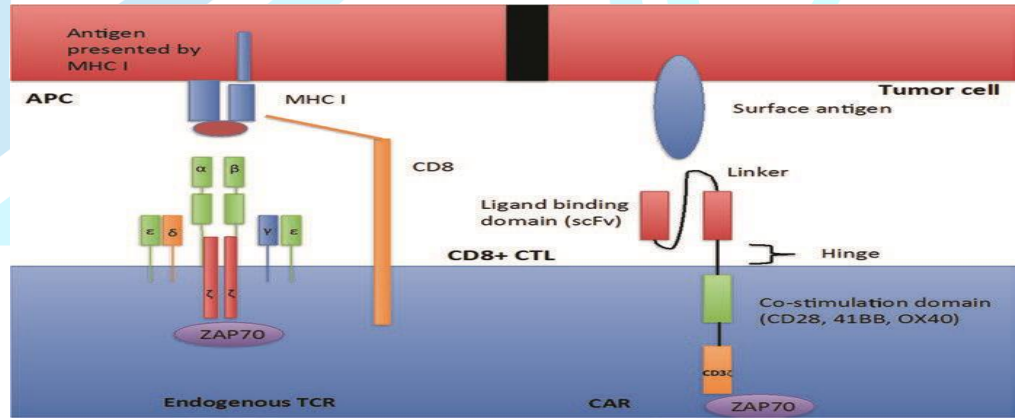
فيزيولوجيا الجهاز المناعي:

تطور الجهاز المناعي لتمييز مكونات الجسم الذاتية عما هو من غير الذات. تواجه الكائنات متعددة الخلايا مشكلة العوامل الغازية المعدية المدمرة (الميكروبات) أو عدم التنظيم الذاتي (الأورام). يتم توفير الحماية من العدوى والمرض من قبل الجهود التعاونية للنظم المناعية الفطرية والتكيفية.

يعد نظام المناعة الفطرية خط الدفاع الأول ضد مسببات الأمراض الغازية (مثل البكتيريا والفيروسات والفطريات والطفيليات) ويتكون من مكونات ميكانيكية وكيميائية حيوية وخلوية. تشمل المكونات الميكانيكية: الجلد والمخاط. تشمل المكونات الكيميائية الحيوية: الببتيدات المضادة للميكروبات، والبروتينات

(defensis)، جملة المتممة، الانزيمات، الانتروفيرونات، وتشمل المكونات الخلوية العدلات، الوحيدات، البالعات، الخلايا القاتلة الطبيعية NK والخلايا التائية القاتلة الطبيعية NKT.

على عكس المناعة التكيفية، فإن الاستجابة المناعية الفطرية موجودة قبل الإصابة ولا تتعزز بالعدوى المتكررة، وهي ليست خاصة بمستضد معين. الجلد السليم أو الغشاء المخاطي هو أول حاجز للعدوى. عندما يتم اختراق هذا الحاجز، يتم استفزاز استجابة "يشار إليها باسم"الالتهاب، مما يؤدي في النهاية إلى تدمير العوامل الممرضة. يمكن تحقيق عملية تدمير العوامل الممرضة من خلال مكونات كيميائية حيوية مثل اليليزومات وجملة المتممة. تعزز جملة المتممة عمل البلاعم والعدلات. يؤدي تنشيط المتممة في النهاية إلى تحليل العوامل المسببة للأمراض.

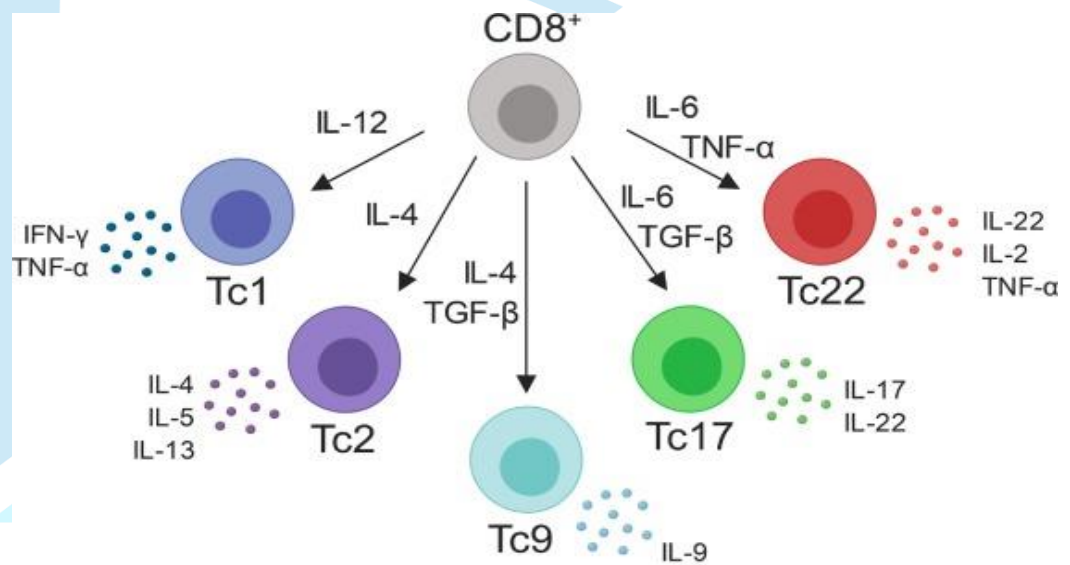


تتحفز المناعة التكيفية adoptive immunity بإشارات من الاستجابة الفطرية عندما تكون العمليات الفطرية غير قادرة على التعامل مع العدوى. وتكون هذه المناعة نوعية لمستضد معين، تعتمد على التعرض لهذا المستضد، ويمكن أن تكون ذات ألفة عالية جدا وتصبح مهيمنة بشكل تدريجي مع الوقت، وتتضمن مكوناتها الخلوية للمفاويات البائية و التائية . تقوم الخلايا للمفاوية البائية بإنتاج الاجسام المضادة، تعمل الخلايا للمفاوية التائية كمساعدة، قاتلة للخلايا، ومنظمة (كابطة) للخلايا. هذه الخلايا مهمة في الاستجابة الطبيعية للعدوى والأورام ولكن أيضا تتوسط رفض الزرع و المناعة الذاتية.

MANARA UNIVERSITY

تتميز أو تعرف أنواع اللمفاويات التي تتوسط الاستجابة المناعية بأنواعها المختلفة بمستضدات سطحية نوعية تُدعى عناقيد التمايز clusters of differentiation (CDs).

فمثلا تمتلك التائية المساعدة TH النمط CD4 اما اللمفاويات القاتلة فتمتلك النمط CD8.



Trends in Cell Biology

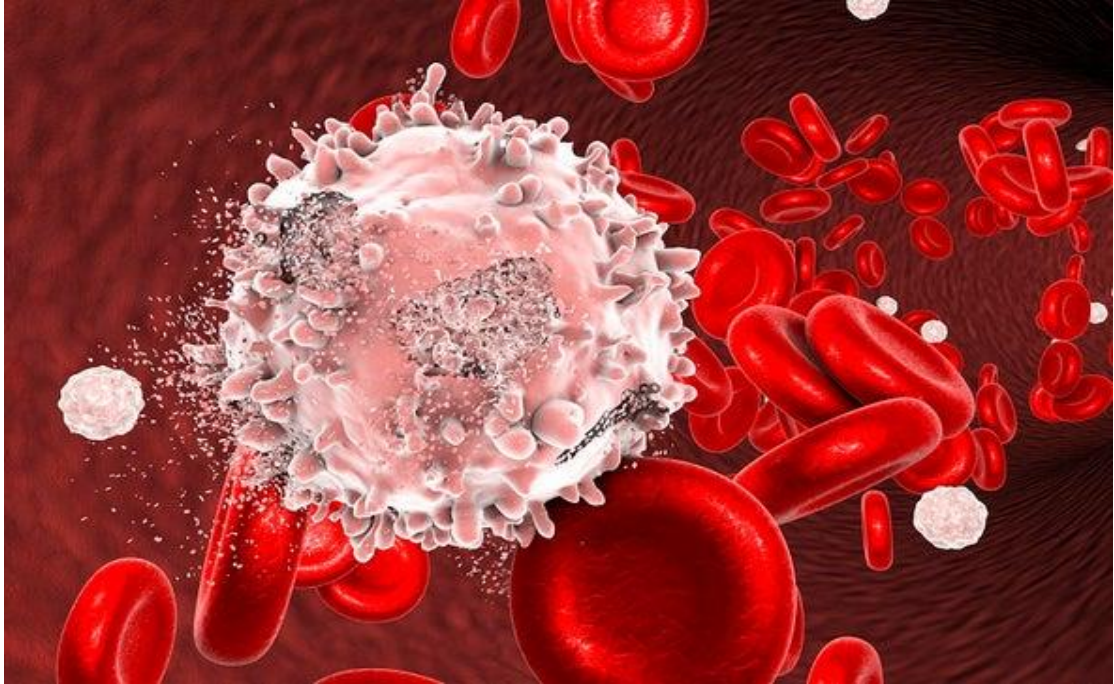
Possible triggering factors in RA	CD4+ T cell subsets	Possible effector function in RA	Evidence for involvement in RA
IL-12 (27), IL-18 (28) IFN γ (18, 19)	Th1 T-bet	• Macrophage activation • B-cell isotype switching	• Th1 cells in SF (18) and in synovial tissue (19) • IgG1 and IgG3-class switched B-cells in RA patients (34, 35) • Activated macrophages in SF (32)
TGF- β , IL-6, IL-1 β IL-21, IL-23 (66-69)	Th17 ROR γ T	• Induction of proinflammatory cytokines • Neutrophil recruitment • Osteoclastogenesis	• IL-17 in SF (60) and Th17 cells in synovial tissue (61) • Neutrophils and NETs in synovial fluids (71) • Collagen-induced arthritis is decreased in IL-17 knock-out mice (72)
IL-2 (141), TGF β (142)	Treg FOXP3	• Regulatory function dampened by inflammatory milieu	• Tregs in SF (131, 132) and in synovial tissue (133)
IL-6 (111), ICOSL (112)	Tfh Bcl6	• B-cell activation and isotype switching	• Autoantibodies in RA (94) • Tfh in synovial tissue (113, 114) • Germinal centers in synovial tissues of some RA patients (95, 96)
unknown	Thelper-like Blimp	• B-cell activation and isotype switching	• Autoantibodies in RA (94) • Thelper-like in synovial tissue (113) • Germinal centers in synovial tissues of some RA patients (95, 96)
IL-2 (141), IL-15 (175) 4-1BB (176)	Cytotoxic EOMES Hobit	• Cell death • Citrullination	• Cytotoxic CD4+ T cells in SF (165, 166) and in synovial tissue (164)

مبدأ العلاج المناعي:

هو استخدام النظام المناعي في الجسم لمحاربة المرض. فالنظام المناعي هو خط الدفاع الطبيعي ضد أي جسم غريب يدخل الجسم، مثل الفيروسات أو الأجسام الغريبة. عندما يتعرف هذا الجهاز على أي جسم غريب في الجسم، فإنه يطلق جرس الإنذار لشن هجوم عليه، وهو ما يعرف باسم رد الفعل المناعي. يُستخدم العلاج المناعي لتنشيط عمل الخلايا المناعية لمساعدة الجسم على إبداء رد فعل أشد، كما يمكن أن يحد من رد الفعل المعروف تجاه دفاعات الجسم الطبيعية، ويُعرف باسم العلاج المثبط للمناعة.

يعتمد مبدأ العلاج المناعي على تأهيل جهاز المناعة الطبيعية لمكافحة الخلايا السرطانية وتعتبر هذه التقنية أحدث طريقة لعلاج الأورام خاصة تلك المتوضعة في الرئة والراس والرقبة.

تملك الخلايا السرطانية القدرة على التناكر لتظهر على هيئة خلايا طبيعية رغم انها تختلف عنها لتظهر على هيئة خلايا طبيعية لا يتعرف الجهاز المناعي عليها.



MANARA UNIVERSITY

المعالجة المناعية للسرطان: هي استخدام الجهاز المناعي لمعالجة السرطان.^[1] المعالجة المناعية غالبا ما تقسم إلى نشطة أو خاملة أو مركبة (نشطة مع خاملة). هذه المعالجة تظهر حقيقة ان الخلايا السرطانية غالبا ما تملك على سطحها الخارجي جزيئات مختلفة بشكل طفيف عن الخلايا الطبيعية والتي يمكن اكتشافها عبر الجهاز المناعي، وتعرف هذه الجزيئات ب cancer antigen انتيجينات السرطان اغلبها بروتينات أو جزيئات كبيرة (مثل الكربوهيدرات).

المعالجة المناعية النشطة (الفاعلة) تعرض الجهاز المناعي لمهاجمة الخلايا السرطانية عبر استهداف الانتيجينات المرتبطة بالسرطان .اما المعالجة المناعية الخاملة (المنفعلة) هي في الاصل استخدام مواد معدة خارج الجسم مثل أجسام مضادة احادية النسل (monoclonal antibodies) والخلايا الليمفاوية والسيتوكينات والتي لا يقوم الجسم بإنتاجها بل يتم حقنه بها.

مقارنة بما سبق، فإن الأجسام المضادة تعتبر أكثرها نجاحا حتى الآن، وتستخدم لمعالجة انواع مختلفة من السرطان.

الأجسام المضادة عبارة عن بروتينات تنتج بواسطة الجهاز المناعي وترتبط بالانتيجين المستهدف على سطح الخلايا. في الظروف الطبيعية، فإن الجسم يصنع هذه الاجسام المضادة ويستخدمها لمحاربة الجراثيم والاجسام الغريبة، بحيث يكون كل جسم مضاد مصنّع خصيصا لنوع معين من البروتينات الخاصة بالجراثيم.

أهم البروتينات المستهدفة من قبل الاجسام المضادة هي مستقبلات الخلايا السطحية (الموجودة على سطح الخلايا) وتشمل على سبيل المثال, CD20, CD274, CD279. حين يرتبط الجسم المضاد بالانتيجين المستهدف، فإنه يحفز قتل الخلايا عبر السمية المناعية الخلوية (cell mediated cytotoxicity) ، كما يحفز النظام المتمم أو يمنع المستقبل من التفاعل مع ربيطته (الربيطة عبارة عن اي جزيء يرتبط بالمستقبل ويحفزه على اداء وظيفة معينة).

يعتمد العلاج المناعي للسرطان على استخدام الجهاز المناعي في الجسم لمحاربة الخلايا السرطانية، من خلال مساعدته على التعرف عليها ومهاجمتها. من الصعب على الجهاز المناعي التعرف على الخلايا السرطانية فوراً لأنها تبدأ كخلايا طبيعية، وهذا ما يعطيها الوقت لتتكاثر وتنتشر. كما يمكن أن تفرز الخلايا السرطانية مادة تحول دون تعرف الجهاز المناعي عليها .

يفيد العلاج المناعي في تعزيز دفاعات الجسم الطبيعية بحيث تصبح أكثر قدرة على محاربة الخلايا السرطانية. كما يمكن أيضاً استخدام العلاجات البيولوجية التي يتم تحضيرها في المختبر وتحاكي الدفاعات الطبيعية في الجسم لتساعد في تحسين فعالية الجهاز المناعي في مهاجمة الخلايا السرطانية .

إن استخدام العلاج المناعي أدى إلى حدوث ثورة تغيير كامل مقارنة بعلاجات السرطان المعتادة التي كانت تُستخدم في الماضي. فالعلاج الكيماوي التقليدي يستهدف الخلايا السرطانية للقضاء عليها وإبطاء تكاثرها، فيما يعتمد العلاج المناعي على تنشيط الجهاز المناعي في الجسم لتعزيز قدرته على استهداف الخلايا السرطانية والقضاء عليها. ورغم أنه لا يناسب جميع أنواع السرطان، لكنه فعال في علاج بعضها .

يمثل القضاء على الخلايا السرطانية المنتشرة الموجودة في الدورة الدموية والنقائل الدقيقة الموجودة في الأعضاء البعيدة نهجا واعداً آخرفي العلاج المناعي للسرطان. حيث تهدف الاستراتيجيات الرئيسية للعلاج المناعي للسرطان الى استغلال الإمكانيات العلاجية للأجسام المضادة للورم وآليات الاستجابة المناعية الخلوية.

بينما يعتمد العلاج السلبي (**passive**) بالأجسام المضادة على التطبيق المتكرر لكميات كبيرة من الأجسام المضادة الخاصة بمستضد الورم، العلاج المناعي النشط يهدف الى توليد استجابة مناعية خاصة بالورم تجمع بين كل من المناعة الخلطية والمناعة الخلوية للخلايا التائية السامة بواسطة الجهاز المناعي للمضيف بعد التطعيم (التلقيح).

تاريخ العلاج المناعي للسرطان:

يعود الدليل الأول على المعالجة المناعية للسرطان إلى أوراق البردي الإيبيرية (1550 قبل الميلاد). حيث استخدم الفرعون المصري إمحوتب (2600 قبل الميلاد) الكمادات ثم الشق الجراحي لعلاج الأورام، ما يسهل حدوث الإنتان في المنطقة المرغوبة وقد يؤدي إلى تراجع الورم. وخلال القرنين السابع عشر والثامن عشر، انتشرت أشكال متعددة من المعالجة المناعية للسرطان. في القرنين الثامن عشر والتاسع عشر، استُخدمت الضمادات الملوثة المغلفة للأورام المقترحة في علاج السرطان. تُركت جروح العمليات الجراحية مفتوحة لتسهيل إنتان الجرح، وصنع الأطباء قرحات متقiche بشكل مقصود. دُكر واحد من أشهر تأثيرات الأحياء الدقيقة على

السرطان عام 1891، حين طعم الجراح الأمريكي وليام كولي المرضى المصابين بأورام غير قابلة للجراحة ببكتيريا (العقدية المقيحة).^[2]

كان كولي قد راجع الأدب الطبي المتوفر في ذلك الوقت بشكل مفصل ووجد 38 تقريرًا عن مرضى السرطان المصابين بالحمى لأهداف علاجية أو بالصدفة. لدى 12 مريضًا من هؤلاء، اختفت الساركوما أو الكارسينوما بشكل كامل؛ تحسنت حالة المرضى الآخرين بشكل كبير. قرر كولي محاولة استخدام الحمرة العلاجية.^[3] طور كولي سمًا يحوي ببكتيريا مقتولة بالحرارة [هي العقدية المقيحة والسرّاتية الذابلة]. حتى عام 1963، استُخدم هذا العلاج ضد الساركوما.^[2] حقن كولي أكثر من ألف مصاب بالسرطان بالبكتيريا أو المواد المشتقة منها.^[4] أبدى 51.9% من مرضى [كولي] المصابين بساركومات غير قابلة للجراحة في الأنسجة الرخوة تراجعًا كاملًا للورم وبقوا على قيد الحياة لأكثر من 5 سنوات، كما بقي 21.2% من المرضى بدون أي دليل سريري على وجود الورم لمدة 20 سنة على الأقل بعد العلاج.

في أعقاب اكتشافات "كولي"، استمرت جهود العلماء في هذا المجال، حتى جاءت اكتشافات العالمين الأمريكي جيمس أليسون والياباني تسوكو هونجو -الحاصلين على جائزة نوبل في الطب لعام 2018- أواخر القرن العشرين، واللذين كانا يعملان بشكل مُستقل على استخدام بعض البروتينات الموجودة على الخلايا المناعية، والتي تُعرف بـ "نقاط التفتيش"، للتحكم في الجهاز المناعي وتحفيزه لمهاجمة الخلايا السرطانية. أدت تلك الاكتشافات إلى توجيه أنظار الباحثين إلى العلاج المناعي، الذي أصبح الآن أحد أكثر المجالات إثارة في بحوث السرطان.

ومؤخرًا كشفت دراسة حديثة -نشرتها دورية سيل Cell في أواخر أكتوبر الماضي- عن تمكّن باحثين من كلية طب ومستشفى ماونت سيناي في ولاية نيويورك الأمريكية من ابتكار نوع جديد من العلاج المناعي للسرطان يعتمد على تدريب الجهاز المناعي الفطري ومساعدته على القضاء على الخلايا السرطانية، وذلك من خلال استخدام مواد نانوية، مهندسة بيولوجيًا، ومصنّعة من جزيئات طبيعية مُقترنة بمواد علاجية أخرى.

يستهدف هذا العلاج المناعي النانوي نخاع العظام، لتنشيط عملية تسمى "المناعة المُدربة". تعيد هذه العملية برمجة الخلايا السلفية لنخاع العظام؛ لإنتاج خلايا مناعية "مُدربة" تستطيع إيقاف نمو الورم السرطاني.

تدريب الخلايا في المعمل

ظهر مُصطلح "المناعة المُدربة" لأول مرة فى عام 2011 على يد ثلاثة من العلماء الهولنديين -ميهاي نيتيا وزملائه جيسيك كوينتين وجوس فان دير مير- الذين اكتشفوا أنه من الممكن تطوير الجهاز المناعي الفطري -وهو نظام مناعي أساسي في الجسم- وتعديله لكي يقوم بتكوين ذاكرة مناعية، بحيث يتعرف الجهاز المناعي بسرعة على مُسببات الأمراض التي تهاجم الجسم، وكانت تلك الخاصية قاصرةً على الجهاز المناعي التكيّفي المُتخصص، قبل اكتشاف ميهاي نيتيا وزملائه للمناعة المُدربة.

بدأت فكرة المناعة المُدربة منطقياً لـ "فيليم جيه مولدر" -أستاذ الأشعة التشخيصية والجزيئية والتداخلية في كلية الطب في ماونت سيناي، والباحث الرئيسي في الدراسة- حيث كان يعمل على علاج الالتهاب المفرط الذي يحدث عند عمليات زراعة الأعضاء لمدة ثلاث سنوات حين حضر أحد زملائه في عام 2016 مؤتمراً وشاهد محاضرةً حول المناعة المُدربة، أدى ذلك إلى تعاون "مولدر" وزملائه مع "ميهاي نيتيا" -مُكتشف المناعة المُدربة- في استخدام هذه التقنية الحديثة لتثبيط الاستجابة المناعية التي تحدث بعد عمليات زراعة الأعضاء، ونشروا نتائج أبحاثهم في مجلة Immunity عام 2018.

بدأ استخدام العلاج المناعي الحديث منذ أكثر من 10 سنوات، وشهد الكثير من التطور منذ ذلك الوقت، وغير توجهات الرعاية الخاصة بمرضى السرطان، خاصة مع ازدياد عدد السرطانات التي يمكن محاربتها بواسطة هذه العلاجات .

أثبت العلاج المناعي فعاليته في علاج أنواع مختلفة من السرطان، خاصة الأنواع صعبة العلاج مثل سرطان الجلد والرئة. تشير التطورات التي أعلن عنها في المؤتمر السنوي للجمعية الأميركية لعلم الأمراض السريري عام 2020 إلى فعالية العلاج المناعي في محاربة أنواع أخرى من السرطان وإمكانية تحسين النتائج لدى المرضى الذين يعانون منها.

أثبت دواء جديداً يُدعى بيمبروليزوماب (Pembrolizumab (Keytruda فعالية كبيرة في علاج سرطان الثدي، خاصة عند المرضى الذين يعانون من حالات عدوانية من المرض تُعرف باسم سرطان الثدي الثلاثي السلبي، وعندما تكون الحالة المتقدمة يُستخدم إلى جانب العلاج الكيماوي.

كما أثبت العلاج نتائج واعدة لدى المرضى الذين يعانون من حالات متقدمة من سرطان القولون، وفعالية أكبر بكثير وآثار جانبية أقل من العلاج الكيماوي .

لدى مرضى سرطان الرئة، أثبت العلاج المناعي، المتمثل بدواءين يسميان نيفولامب (Opdivio) وإيبليموماب (Yervoy) ، فعالية في علاج نوع من سرطان الرئة يُعرف باسم سرطان الرئة ذو الخلايا غير الصغيرة عند استخدامه إلى جانب العلاج الكيماوي .

انواع العلاج المناعي:

يمكن تصنيف المعالجات المناعية إلى معالجة فاعلة أو منفعة أو هجينة (فاعلة ومنفعة في آن واحد). توجه المعالجة المناعية الفاعلة جهاز المناعة إلى مهاجمة الخلايا الورمية من خلال استهداف المستضدات الورمية. تحسن المعالجات المناعية المنفعة الاستجابات المضادة للورم الموجودة مسبقًا في الجسم، وهي تتضمن استخدام الأضداد وحيدة النسيلة والخلايا اللمفية والسيتوكينات.

يمكن معالجة طيف واسع من السرطانات باستخدام أدوية المعالجة المناعية المتنوعة التي وافقت عليها سلطات صحية عديدة حول العالم.^[5]

عادة ما تشمل المعالجات المناعية المنفعة استهداف المستقبلات الموجودة على سطح الخلايا، وهي تشمل الأضداد الموجهة ضد المستقبلات سي دي 20 وسي دي 274 وسي دي 279. بعد الارتباط بمستضد سطحي سرطاني، يمكن أن تحرض الأضداد المعدلة عملية السمية الخلوية المتواسطة بالخلايا والمعتمدة على الأضداد أو تفعل جملة المتممة أو تمنع المستقبل من التفاعل مع ربيطته، وتفيد هذه الآليات جميعًا في القضاء على الخلايا المستهدفة. بعيدًا عن المستقبلات التقليدية المعدلة للمناعة، أصبحت مركبات البرتيوغليكان الخلوي السطحي هدفًا جديدًا للمعالجة المناعية للسرطان.^[6]

تشمل الأضداد العلاجية المناعية المصرح بها أدوية أليمتوزوماب وإيبليموماب ونيفولوماب وأوفاتوموماب وبمبروليزوماب وريت وكسيماب.

تعمل العلاجات الخلوية الفاعلة عادة على إزالة الخلايا الورمية من الدم أو من الورم الصلب. تُزرع هذه الخلايا الخاصة بالورم في مزارع خلوية خاصة ثم تُعاد إلى جسم المريض حيث تعمل على مهاجمة الخلايا الورمية؛ بشكل بديل، يمكن هندسة الخلايا المناعية وراثيًا للتعبير عن مستقبل خاص بالورم وزرعها في مزارع خلوية ثم إعادتها

إلى جسم المريض. تشمل الخلايا القابلة للهندسة الوراثية بهذه الطريقة الخلايا القاتلة الطبيعية (NK) والخلايا القاتلة المفعلة بالليمفوكين (KAL) وخلايا تي القاتلة والخلايا المتغصنة (الخلايا المقدمة للمستضد).^[6]

A-العلاج بالسيتوكينات:

السيتوكينات تنظم كلا من خلايا المناعة الفطرية مثل (NK cells, macrophage, neutrophils, والجهاز المناعي المكتسب (T&B cells).^[7] تمارس السيتوكينات آثارها بعد الارتباط بمستقبلاتها بالخلايا الهدف ومعروفة أيضا بالعمل ك autocrine & paracrine.^[8,9] تمت الموافقة على 2 من السيتوكينات IL2 & IFN-a2b من قبل ال FDA لعلاج مجموعة متنوعة من اعراض وعلامات السرطان: IL2 يتم استخدامه لعلاج سرطان الخلايا الكلى وسرطان الدم وسرطان الخلايا اللمفاوية .

تمت الموافقة على IFN لعلاج ساركوما كابوكسي وأنواع مختلفة من السرطان.^[10]

الانترفيرونات IFN: هي نوع من بروتينات الإشارة صغيرة ذات أنواع متعددة تنتجها الخلايا اللمفاوية التائية، البلعمية، والخلايا السرطانية، ينتمي الإنترفيرون إلى فئة كبيرة من البروتينات المعروفة باسم السيتوكينات، وهي جزيئات تستخدم للتواصل بين الخلايا لتحفيز الدفاعات الوقائية لجهاز المناعة التي تساعد في القضاء على مسببات الأمراض.^[11]

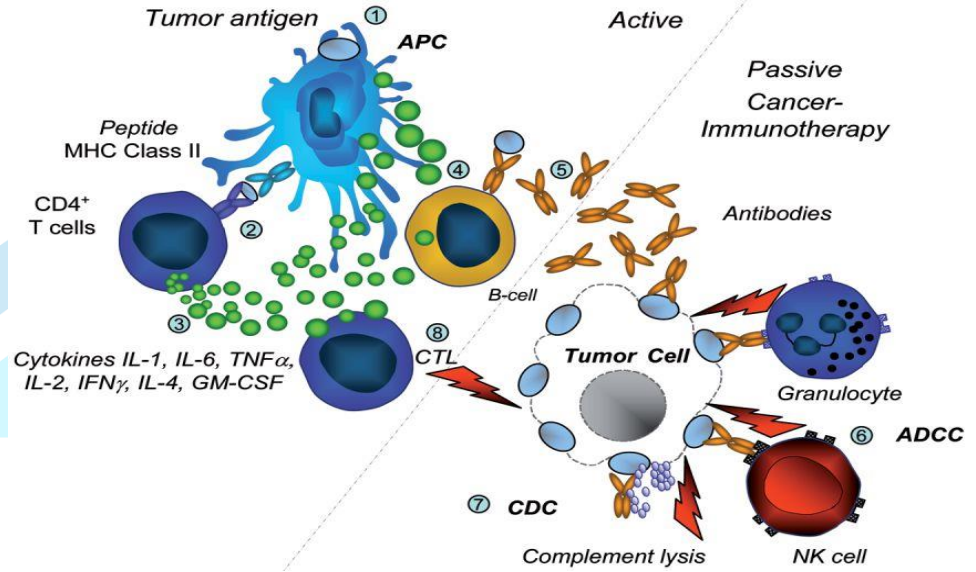
يوجد ثلاثة أنواع منها سميت حسب الاحرف الأولى من الابدعية اليونانية، انترفيرون الفا بيتا غاما ويعد انترفيرون الفا الأكثر اسخداما في المعالجة السرطانية من اهم خواص مجموعة الانترفيرون في التأثير على الخلايا السرطانية : تؤثر بشكل مباشر على الخلايا الورمية ، اذ تتدخل في عمليات انقسامها الخلوي .

تتداخل مع عمليات تكون وبناء الاوعية الدموية ونمو الشعيرات الدموية الجديدة التي تحتاجها الأورام لتستمر بالنمو، و تدعم الخلايا المناعية وترفع مقدرتها على قتل الخلايا الورمية.

B-العلاج المناعي السلبي:

Passive cancer immunotherapy

العلاج المناعي السلبي (غير النشط) يؤسس الرابط بين (Tumor- antigen) TAAs والنظام المناعي الأصلي للفرد، عبر التزويد بالجسم المستضد النوعي للورم و، القطعة FC التي تتفاعل مع النظام المناعي للمضيف، الآثار البيولوجية للاعطاء السلبي للاضداد متعددة، وتتضمن التراص، تحييد بروتينات الإشارة أو تعطيل مواقع ارتباط المستقبلات، على سبيل المثال تعطيل التداخل لجزيئات عامل النمو مع مستقبلاتها باستخدام mAbs يمنع تنبيه النمو للخلايا السرطانية.



Trastuzumab (الهرسيتين) هو عبارة عن **mAbs** غير مترافق (un-conjugated) مستخدم ضد سرطان الثدي المتقدم حيث يتصرف بطريقة مماثلة.

آلية عمل أخرى للاجسام المضادة وهي تحديد الخلية السرطانية لجهاز المناعة وبالتالي تدميره عبر وظائف الاستجابة المتواسطة بالاضداد مثل

. CDC, ADCC

الاجسام المضادة تستخدم أيضا كمركبات للتوصيل النوعي لعامل سام مرتبط تساهميا بمواقع الورم.

المعالجة المناعية السلبية للسرطان بكل الأحوال تتطلب كميات كبيرة من الاجسام المضادة النوعية للمستضد الورم، وعلى خلاف العلاج المناعي الفعال فهو يكون لفترة محدودة.

علاجات السرطان المعتمدة على **mAb** أظهرت استجابات سريرية ذات أهمية بعلاج الأورام الدموية الخبيثة وكذلك السرطانات الصلبة.

العلاجات المناعية السلبية الموافق عليها:

Antibody	النوعية	المضيف المنتج	الاستخدام
Rituximab	CD20	خلايا مبيض للهامستر الصيني و CHO IgG1 المؤنس	NHL
Gemtuzumab Ozogamicin	CD33	NSO و IgG1 المؤنس	AML
Alemtuzumab	CD52	CHO و IgG1 المؤنس	CLL
Ibritumomab Tiuxetan	CD20	IgG1 و Hybridoma الفأري	NHL
Tositumomab	CD20	IgG2a و Hybridoma الفأري	NHL
Trastuzumab	HER2\neu	CHO و IgG1 المؤنس	سرطان الثدي
Cetuximab	EGFR	Sp2\o و IgG1 الخيمري	CRC
Bevacizumab	VEGF	CHO و IgG1 الخيمرية	CRC

C-العلاج المناعي الخلوي: Cellular Immunotherapy

تعبر الخلايا التائية عن مستقبلات المستضد الموزعة نسلية clonally التي توجد في سياق بروتينات معقد التوافق النسيجي MHC وهي تستطيع التعرف اما بمستضد ورمي فريد الذي يتطور من الطفرات او الأورام الفيروسية او المستضدات الذاتية المشتقة من التعبير المفرط عن

البروتينات او التعبير الشاذ عن المستضدات التي تتطور بشكل طبيعي او مقيد للانسجة.

يجب ان تكون الخلايا التائية أولا مفعلة عبر APCs المشتق من نخاع العظم الذي يمثل المستضدات الورمية ويزود إشارات قبل تنبيهية أساسية للتواسط في النشاط المضاد للورم، تهاجر وتصل للبيئة الدقيقة للورم وتتغلب على العقبات التي يطرحها الورم و التي تحول دون التحفيز الفعال.

التنشيط ينتج عنه إنتاج الساييتوكينات مثل الانترفيرون IFN والعامل المنخر للورم TNF التي تستطيع أن توقف الانتشار من الخلايا الخبيثة وتمنع تكون الأوعية الدموية الضرورية لنمو الورم وكذلك تحلل الخلايا السرطانية بواسطة perforin و Fas

بالتالي تركزت الجهود على تحديد مستضدات الورم وتوفير المستضدات في التنسيقات المناعية للحث على الاستجابات، بالإضافة الى التلاعب باستجابات الخلايا التائية لزيادة اعداد الخلايا التفاعلية وزيادة وظائف الاستجابة.

D-العلاج المناعي الخلطي Humoral Immunotherapy

تنشيط الخلايا البائية يحدث بإنتاج الاجسام المضادة التي تستطيع الارتباط ببروتينات على سطح الخلايا المناعية على الخلية الورمية. هذا يقوم ببدء تحلل الخلية المتواسطة المكملة، جسـر الخلايا القاتلة الطبيعية او البالعات الى الورم عبر حجب او منع بقاءها على الحياة او احداث إشارات الموت الخلوي المبرمج او زيادة المناعة عبر تسهيل التقاط وعرض مستضدات الورم عبر APCs وبالتالي تعزيز استجابة

الخلايا البائية في الجسم الحي in vivo او تزويد كمية كبيرة من الاضداد المولدة بالمخبر هذا لديه القدرة على تعزيز النشاط المضاد للورم.

E-العلاج المناعي التكيفي : Adoptive Immunotherapy

هناك الآن شعور ناشئ أن العلاج المناعي لديه القدرة على علاج المرضى الذين يعانون من أنواع محددة من السرطان، تمت مراجعة هذا الأمل مع بعض البيانات التي تدعم نوع واحد من العلاج المناعي (نقل الخلية المتكيفة، ACT)

مؤخرا من خلال العلاج المناعي التكيفي للسرطان و تسخير استجابة الخلايا (التائية)

هناك مشكلة واحدة مع هذا العلاج هو **داء الطعم ضد الثوي** (GVHD) ذلك بسبب الخلايا التائية المشتقة من المعطي الخيفي التي تصيب الأنسجة الطبيعية للمضيف .

F-الاضداد وحيدة النسيلة : Monoclonal antibodies

هي نوع خاص من الجزئيات البروتينية ينتج في المختبر. هنالك أنواع من المضاد الوحيد النسيلة، تنتجها - بصورة طبيعية - أجهزة المناعة في الإنسان والحيوان، عندما تهاجم المواد الخارجية (مثل البكتيريا والفيروسات) الجسم. وتستطيع الأجسام المضادة في الدم إبطال مفعول هذه المواد بالالتصاق بمستضداتها. والأجسام المضادة الطبيعية في الدم خليط من عدة أجسام مضادة، تتفاعل مع كثير من المستضدات؛ وبالتالي تعمل بمثابة خط دفاع أمامي للجسم ضد المرض. أما محلول المضاد الوحيد النسيلة فيعمل ضد مستضد معين، ويمكن أن يصنع بكميات كبيرة. يتم إنتاج المضاد الوحيد النسيلة في أنبوب اختبار، أو وعاء لزراعة البكتيريا، وذلك بدمج خلية ورمية مع نوع من خلايا الدم البيضاء يسمى الخلية

البائية. والنتيجة هي خلية مهجنة تسمى الهجينومة. ولها خصائص كل من الخلية الورمية والخلية البائية. وتنتج الهجينومة، مثلها مثل الخلية البائية، جسمًا مضادًا معينًا. وتستطيع الهجينومة، مثلها مثل الخلية الورمية، النمو، وإعادة الإنتاج غير المحدد في المختبر. وتنتج الهجينومة خلايا متشابهة تسمى نائل (خلايا التكاثر) وهي بدورها تستطيع العيش في المختبر، وتنتج كميات كبيرة من المضادات الوحيدة النسيلة، والتي ينتج أغلبها من خلايا حيوانات المختبر وهي الفئران عادة. وقد تم تطوير المضادات الوحيدة النسيلة البشرية أيضاً

اعتباراً من أغسطس 2017 وافقت FDA على 31 من الاجسام المضادة وحيدة النسيلة للاستخدام في مرضى السرطان يتم توجيههم عند 19 هدفا مختلفا

▪ أديكاتوموماب *adecatumumab*

هو جسم مضاد وحيد النسيلة ذو منشأ بشري مؤتلف يستخدم موجهاً نحو خلايا الأورام. يرتبط بالجزئيات اللاصقة في الخلايا الظهارية *epithelial cell adhesion molecule (EpCAM - CD326)*. يستخدم أديكاتوموماب في التجارب السريرية لعلاج سرطان الموثة^[12] وسرطان الثدي^[13].

CD20 :rituximab, tosiomomab I-13, ibritumomab tiuxetan, ofatumumab, obinutuzumab ocrelizumab (اوكريليزوماب موجه ل CD20 لكنه معتمد لمرضى التصلب المتعدد)
EGFR : cetuximab, pantitumumab, necitumumab
HER2\neu : trastuzumab,pertuzumab, trastuzumab emtansine
PDL1 : atezolizumab, avelumab, durvalumab
PD1 : Pembrolizumab, nivolumab
CD33 : Gemtuzumab ozogamicin
VEGF : bevacizumab
VEGF receptor : ramucirumab
CD52 : Alemtuzumab
IL6 : Siltuximab
CD22 : Inotuzumab ozogamicin
CD38 : Daratumumab
SLAMF7 : Elotuzumab
CD30 : Brentuximab
CTLA4 : Ipilimumab
CD19 : Blinatumomab
EDGFR alpha : olaratumab
EpCAM : catumaxomab

خمسة منهم مترافقين مع الدواء drug conjugates واثنان منهم مترافقين مع الاشعة واثنان عبارة عن ضد وحيد النسيلة

:Nofetumomab (NR-LU10- anti CD56)

مصنف مع ^{99m}technetium موافق عليه للاستخدام كعامل تصوير في مرحلة سرطان الرئة صغير الخلايا

العديد من الاضداد يتم توجيهها لاهداف أخرى قيد التطوير, معظمها هدفية لموقع الورم مباشرة

❖ **Bevacizumab (anti VEGF)** و **Siltuximab (anti IL6)** موجهة لعامل النمو المنحل (الذائب)

بعض مستقبلات الهدف anti CLTA4, anti PD-1 , anti PDL-1 تهدف لتنشيط جهاز المناعة.

Glycolipid Antigen Disialognglioside (GD2) antibody:

Dinutuximab

دينوتوكزيماب

C6422H9982N1722O2008S48

الصيغة الكيميائية

هو ضد وحيد الذسيلة خيمري بشري فاري والذي يرتبط ب GD2 يتم التعبير عنه على سطح خلايا الورم الارومي العصبي.^[14]

يتم اعطاؤه عن طريق الوريد لمدة 4 أيام كل 4 أسابيع في المشاركة مع العامل المنبه لمستعمرة الخلايا الضامة المحببة (GM-CSF) و IL2 و Isotrtrtinoin للمرضى ذوي الخطورة العالية للورم الارومي العصبي.

يبلغ عمره النصفى حوالي 10 أيام , تشمل التفاعلات العكسية التسمم الدموي , العدوى, نقص بوتاسيوم الدم, انخفاض ضغط الدم والحمى وتفاعلات التسريب

والحساسية المفرطة و الاعتلال العصبي المحيطي هي جميعها جزء من صندوق التحذير ل **dinutuximab**

Interleukin-6 Antibody:

Salituximab

ساليكسيماب

وهو ضد وحيد النسيلة مرتبط بالغليكوزيل خميري بشري فأري لل IL6 ، تمت الموافقة عليه لعلاج المرضى المصابين بمرض كاسلمان متعدد المراكز (MCD) والذين يكونون سلبي فيروسي HIV وفيرس الهريس البشري 8 (HHV-8).^[15] هذه حالة نادرة مرتبطة باعتلال العقد اللمفية، الحمى وارتفاع مستويات الانترلوكين 6 الذي هو عامل مهم في الاستجابة في المرحلة الحادة.^[16]

على الرغم من أن MCD يمكن أن تحدث بين المرضى المصابين ب HHV8 و HIV، إلا أن الدراسات قبل السريرية أظهرت أن الدواء لا يرتبط بالفيرس.^[16]

يعطى **Salituximab** بشكل تسريب وريدي بجرعة 11mg/kg كل 3 أسابيع وهو يرتبط بالانترلوكين 6 البشري القابل للذوبان بانتقائية معه.

لديه وزن جزيئي حول 69 كيلو دالتون وعمر نصفي 20.6 يوم.

التفاعلات العكسية تشمل الحساسية، الحكة، فرط حمض يوريك الدم و عدوى الجهاز التنفسي العلوي.

Tocilizumab

توكيليزوماب

الصيغة الكيميائية C6428H9976N1720O2018S42

عبارة عن ضد أحادي النسيلة recombinant ضد مستقبل IL6 الذي يمنع IL6 من الارتباط بمستقبله القابل للذوبان والمرتبط بالغشاء.

تمت الموافقة عليه من قبل ال FDA لعلاج التهاب المفاصل الشبابي مجهول السبب والتهاب المفاصل الرثوي الذي يصيب البالغين.

في تقارير الحالة الأولية حول استخدام العلاج CAR-T cell في سرطان الدم اللمفاوي الحاد (ALL)، مريض واحد أصيب بمتلازمة الإطلاق الشديد للسيتوكينات^[17]، هذا المريض استجاب للعلاج بـ **Tocilizumab** والذي استخدم حالياً بالاشتراك مع CAR-T cell لعلاج متلازمة افراز السيتوكين CRS.^[18]

علاوة على ذلك هو لا يؤثر سلباً على ضخ خلايا CD19 CAR-T cell (CTLO19).

الجرعة العلاجية حوالي 8 ل 12 ملغ لكل كغ لمرضى أوزانهم اقل من 30 كغ، و 4 ل 8 ملغ لكل كغ لمرضى أوزانهم أكثر أو تساوي 30 كغ، العمر النصفى للطراح معتمد على التركيز مع عمر نصفي أكثر من 13 يوم للجرعة 8 ملغ لكل كغ، عند استجابة المرضى للعلاج يظهر التحسن السريري على الفور تقريباً، يعاد العلاج مرة أخرى في حال عدم ظهور استجابة بغضون 24 ل 48 ساعة.^[19]

الأعراض الجانبية الشائعة تتضمن: ارتفاع أنزيمات الكبد وقلة البيض بما في ذلك قلة الصفائح ونقص العدلات^[20]، تتحسن هذه الآثار الجانبية بعد التوقف عن تناول الدواء.

■ Bispecific monoclonal antibodies:

Catumaxomab

كاتوماكزوماب

يعتبر من عائلة الاضداد وحيدة النسيلة ثلاثية الوظيفة وأول ضد ثنائي النوعية حصل على موافقة السوق يتم انتاجه عبر تعايش IgG2b لجرد و IgG2a لفأر في خلية مضيفة واحدة.^[21]

هذا الدواء عبارة عن جزيء التصاق للخلية (EPCAM) \ مضاد CD3 ثنائي النوعية الذي ينشط أيضاً مستقبلات FCY ، I- ، IIa و positive accessory cells عبر نطاق FC الوظيفي الخاص بها.^[22]

الأورام الظهارية مثل سرطان الثدي، المبيض، والمعدة عادة تسبب الاستسقاء وهذه الخلايا السرطانية تعبر عن EPCAM، لذلك هذه الخلايا السرطانية والتي تنتشر وتوجد

داخل التجاويف البريتوانية يتهم استهدافها من قبل **catumaxomab** يتم التحكم بها عبر استخدام طريق داخل الصفاق بجرعات صغيرة 10 to 150 mg اربع لخمس مرات على مدى 9 إلى 13 يوما. يرتبط **Catumaxomab** بخلايا الورم الظهاري بمستويات مختلفة من EPCAM وشوهد النشاط المضاد للورم بتراكيز اقل من 10 mg\ml^[23]. لديه عمر نصفي حوالي 2.5 يوم .

بسبب بنية هذا الضد فان الاثار الجانبية ترتبط ب (CRS (Cytokine Release Syndrome

والعديد منها تتضمن الحمى، القشعريرة، الغثيان، الاقياء والم بطن قد يكون مرتبط بطريقة الاعطاء ولكن أيضا ب CRS

احدى الدراسات تفترض ان الاثار المرتبطة ب CRS ممكن ان تكون علامة تنبؤية لفعالية ال **catumaxomab**

المرضى الذين لديهم CRS لديهم فترة أطول لتكرار البزل (48 يوم) مقارنة بالمرضى الذين لا يعانون من CRS (27 يوم) لكن هذا لم يشكل فرقا مهما من الناحية الإحصائية (Log rank p =0.15)^[24].

Blinatumomab

بليناتوموماب

هو عبارة عن دمج خلية تائية CD3 و اضرار موجة ل CD19 ثنائية النوعية تمت الموافقة عليه للنمط العلاجي الثاني ل فيلادلفيا سلبي الصبغي او ALL المقاومة للعلاج^[25].

هذا الدواء يسمح ل الخلايا التائية للمريض بالتعرف على الخلايا البائية الخبيثة.

هذا الدواء تم تصميمه باستخدام نهج الجسم الثنائي، يحوي موقعين للربط: موقع CD3 على مستقبلات الخلايا التائية

2- CD19 في لوكيميا الخلايا البائية^[26].

بعد التنشيط يتم تكوين مشبك خلوي وهذا أيضا يؤدي الى اطلاق ال perforin & granzymes في الخلايا التائية السامة التي تفعل الموت الخلوي المبرمج.

يمكن ان تظل الخلايا التائية نشطة وتستمر في الاستهداف والهجوم على الخلايا البائية الاضافية.

يتضمن جدول العلاج دورة علاج مستمرة من **Blindatumomab** ل 28 يوم متبوع ب 14 يوم فترة خالية من العلاج.

يبلغ الوزن الجزيئي له 54.1 كيلو دالتون أي مايقرب ثلث حجم الجسم المضاد الأحادي النسيلة.^[27]

يبلغ العمر النصفى ساعتين، الاطراح الكلوي ضئيل لذلك فإن الشركة المصنعة لا تنصح بتعديل الجرعة في حال ضعف الوظيفة الكلوية.

بعد إعطاء **Blindatumomab** يتم اطلاق سيتوكينات IL6, IL10, و IFN- γ ويكون تعداد الخلايا البائية المحيطية استنفذ في غضون يومين.^[28]

بالمقارنة مع العلاج الكيميائي فإن عقار **blindatumomb** له حوادث سلبية كابثة للذخاع العظمي إقل، ومع ذلك لوحظ ارتفاع حالات الاعراض العكسية الخطيرة المتواسطة بالمناعة بما في ذلك الاعراض العصبية والآثار المرتبطة ب CRS .

أضداد مستقبل عامل النمو البشري المشتق من الصفائح الدموية

Olaratumab

اولاراتوماب

هو جسم مضاد أحادي النسيلة بشري، غلوبولين مناعي G من الفئة الفرعية (IgG) الذي يرتبط بمستقبل عامل النمو المشتق الصفائحي PDGFR.

هذا هو النوع الثالث من مستقبل التيروسين كيناز الذي يتم التعبير عنه في العديد من أنواع الأورام والذي يشارك في النمو، التمايز، تكوين الأوعية للخلايا الجذعية، إن PDGF والمستقبلات المرتبطة به مشاركة في تنظيم البيئة الدقيقة للورم وقدرة النقايل على الانتشار في العديد من أنواع الأورام.^[29]

Olaratumab له وزن جزيئي حوالي 154 كيلو دالتون ولديه تقارب كبير مع PDGFR α .

يبلغ نصف عمره حوالي 11 ساعة يوميا ، يتم إعطاؤه على شكل تسريب وريدي بجرعة 15 مغ لكل كغ في اليوم الأول والثامن .

تم ترخيصه للاستخدام بالمشاركة مع **doxorubicin** لمدة ثمان دورات لعلاج البالغين المصابين بالنقائل أو ساركوما الأنسجة الرخوة التي لم تعالج مسبقا بالانتراسكلين .

ردود الفعل السلبية الشائعة بالطور 2 من التجربة تتضمن: الغثيان – التهاب الغشاء المخاطي – الام العضلات والعظام –إسهال^[30]

تتضمن التشوهات البيو كيميائية والدموية: نقص بوتاسيوم ، نقص فوسفات الدم ، قلة عدلات ونقص صفيحات.

| CD3 antibody

Daratumumab

داراتوموماب

هو ضد أحادي النسيلة بشري IgG1 يستهدف CD32 وهو بروتين سكري عابر للغشاء يعبر بشكل كبير عنه في المييلوما myeloma وأنواع الأورام للخلايا المكونة للدم الأخرى.

هذا الدواء يحث على الموت الخلوي المبرمج مع CDC وADCC والوظائف المناعية التي تستنفذ الخلايا المنظمة المثبطة للمناعة إيجابية CD38 .

في عام 2016 وافقت FDA عليه بالمشاركة مع الليناليدوميد و الديكساميثازون او بروتيزوميب وديكسسامينتازون للمرضى الذين يعانون من الورم النقوي المتعدد المنتكس و الذين تلقوا على الأقل علاج واحد سابقا.^{[31] [32]}

يتم إعطاؤه كعلاج وحيد للمرضى الذين تلقوا على الأقل ثلاث خطوط علاجية سابقة متضمنة مثبتات بروتياز وعامل تعديل مناعة .^[33]

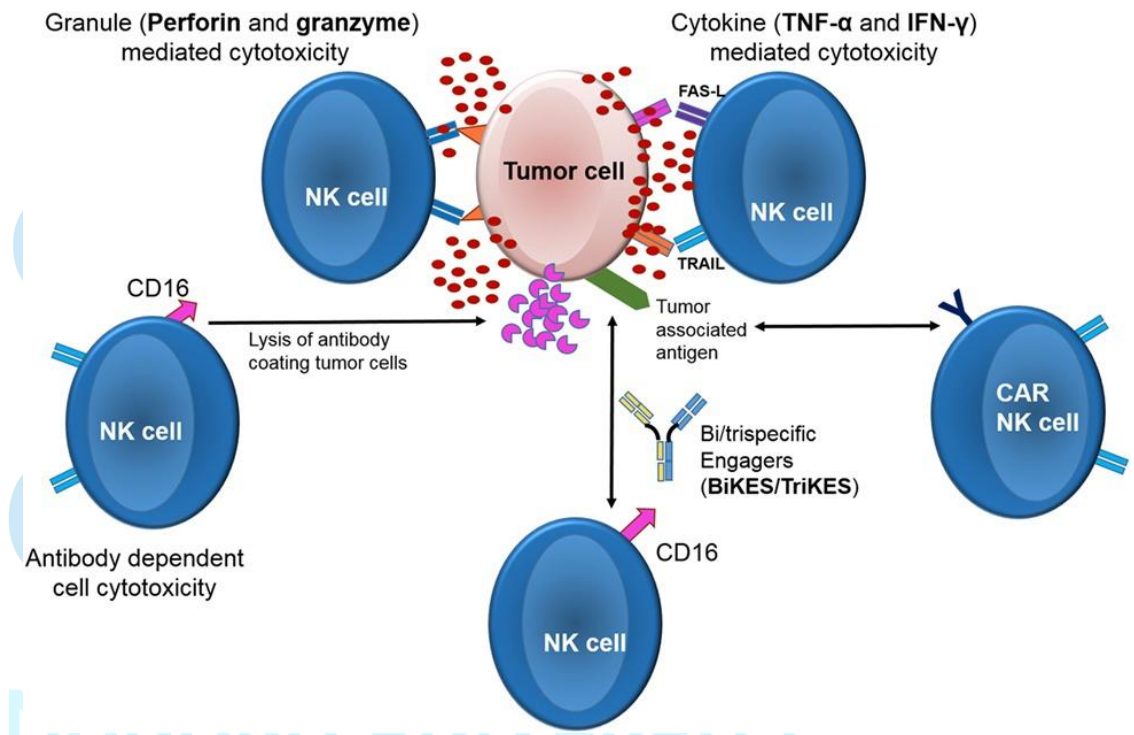
في المرضى المصابين بالورم النقوي المتعدد المنتكس والذين تم علاجهم مسبقا بشكل كبير كان معدل الاستجابة الكلي للعلاج الأحادي 31%.^[33]

ردود الفعل السلبية التي لوحظت بالتجارب السريرية لهذا الدواء كانت: الإسهال – عدوى الجهاز التنفسي العلوي –الغثيان، يتم إعطاؤه عن طريق الوريد بجرعة 12 مغ

و يبلغ وزنه الجزيئي 148 كيلو دالتون تقريبا ومدى التقارب مع CD38 البشري هو 4.36 نانومتر.^[34]

G-الخلايا القاتلة الطبيعية NK cells : العوامل المؤثرة الرئيسية للمناعة الفطرية

الخلايا القاتلة هي خلايا فاعلة تلعب دورا مهما في الاستجابة المناعية الفطرية المبكرة لمسببات المرض، تم التعرف على NK في البشر والفئران عام 1975 نتيجة لوظيفتها المتمثلة في تحليل بعض الخلايا السرطانية دون تحفيز مسبق^[35] تم تصنيفها كخلايا لمفاوية على أساس مورفولوجيتها واصلها من الخلية السفلية للمفاوية الشائعة في نقي العظم . تعتبر NKs جزءا من الدفاع المناعي الفطري لأنها تفتقر الى مستقبلات سطح الخلية الخاصة بمستضد معين .



تتعرف مستقبلات الخلايا القاتلة الطبيعية المثبطة على البروتينات الذاتية وتنقل الإشارات المثبطة التي تحافظ على تحمل الخلايا الطبيعية.

على عكس الخلايا للمفاوية التائية والبائية للمناعة التكيفية أو المناعة الخاصة بالمستضد لا تعيد الخلايا القاتلة الطبيعية ترتيب مستقبلات الخلايا التائية أو جينات الغلوبولين المناعي تكوين سلالة جرثومية.

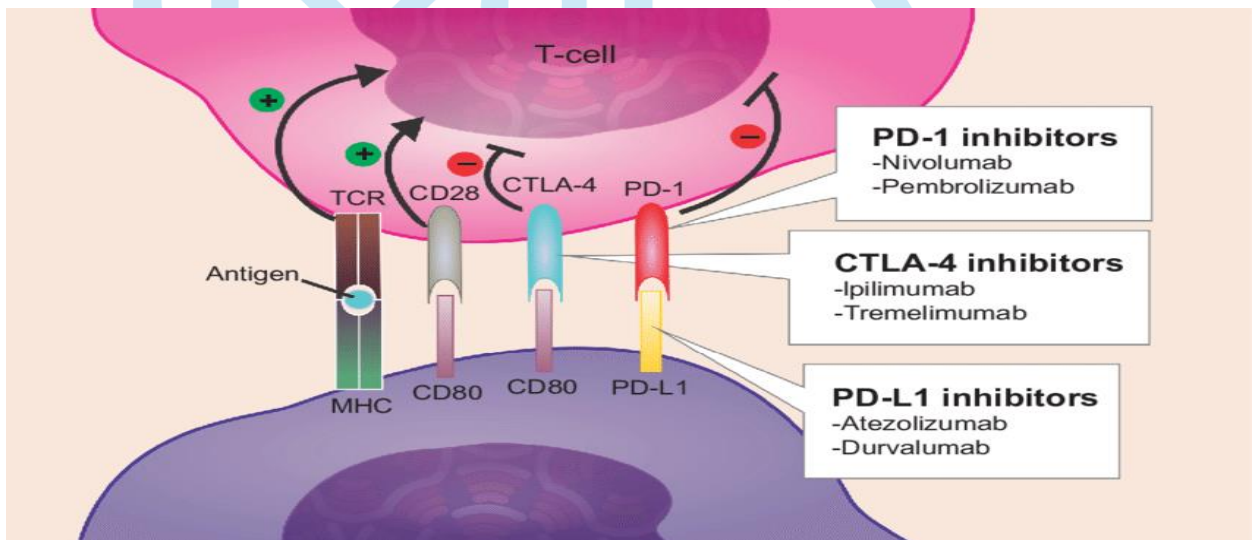
NK تشكل 5-20% من إجمالي عدد الخلايا للمفاوية عند البشر

يمكن اعتبار NK خط دفاع أول للمراقبة المناعية لأنها يمكن أن تسبب تحلل الخلية المحولة بعد ملامستها مع عدم وجود محفزات .

تعتمد وظيفة إطلاق **NK** على توازن معقد بين الإشارات التنشيطية والتنشيطية لا يتطلب فقط تعبيراً ناقصاً عن MHC-1 في الخلايا المستهدفة ولكن أيضاً التعبير عن الروابط المحفزة لمستقبلات **NK** كلتا النقطتين مهمتان لأداء المناعة لأن السرطانية قد تتخلص من جزيئات معقد التوافق النسيجي الكبير (MHC-1) أو تفقد مستضدات خاصة بالأنسجة أو تكتسب سمات خلايا جنينية.^[36]

H-مثبطات نقاط التفتيش المناعية:

التعديل المناعي للسرطان هو العملية التي من خلالها تحمي مكونات الجهاز المناعي المختلفة المضيف من تطور الورم الأولي أو تعزز هروب الورم ، أو كليهما ، إما عن طريق التجريف الورمي أو تخفيف الاستجابات المناعية المضادة للأورام. يتم تنظيم العملية بإحكام من خلال نقاط التفتيش المناعية^[37] ، وهي مستقبلات سطح الخلية المناعية التي تتحكم في تنشيط أو تثبيط الاستجابات المناعية.



إن تنشيط الجهاز المناعي ، من ناحية ، هو النتيجة المرجوة لتحقيق السيطرة على الورم ، ولكنه من ناحية أخرى مسؤول عن المناعة الذاتية.

أدى اكتشاف وتطوير الأجسام المضادة وحيدة النسيلة ضد نقاط التفتيش المناعية المثبطة **CTLA-4** و **PD-1** إلى استجابات جيدة مضادة للأورام عن طريق تنظيم تنشيط المناعة في مراحل مختلفة من الدورة المناعية.

علاوة على ذلك، تقوم العديد من التجارب السريرية الجارية بتقييم إمكانات نقاط التفتيش المحفزة أو المثبطة الأخرى للتأثير على النتائج المرتبطة بالورم.

Agent	Melanoma	NSCLC	RCC	SCHNN	Bladder	Merkel cell carcinoma	Hepato-cellular carcinoma	Hodgkin lymphoma
CTLA-4 inhibitor								
Ipilimumab	All lines of Tx							
PD-1 inhibitors								
Pembrolizumab	All lines of Tx	All lines of Tx			2nd line Tx			After ASCT
Nivolumab	All lines of Tx	2nd line Tx	2nd line Tx	2nd line Tx			2nd line Tx	After ASCT
PD-L1 inhibitors								
Atezolizumab		2nd line Tx			2nd line Tx			
Avelumab						2nd line Tx		
Durvalumab		After CTxRT in stage III disease			2nd line Tx			
Combination CTLA-4 and PD-1 inhibition								
Ipilimumab-nivolumab	1st line Tx		1st line Tx					

نقاط التفتيش ليست متساوية في إمكاناتها. على سبيل المثال ، يمتلك الجسم المضاد **OX40** نشاطًا سريريًا متواضعًا ، ولكن الجسم المضاد **CD28** - حتى عند الجرعات تحت العلاجية جدًا - أدى إلى متلازمة سايتوكين ودخول المستشفى في العناية المركزة لأول ستة متطوعين تم علاجهم^[38].

يؤدي حجب نقاط التفتيش المناعية إلى تعزيز نشاط الخلايا التائية المضادة للأورام وتحويل التوازن من المقاومة المناعية إلى التعبير المناعي للورم^[39].

تم تطوير عدة فئات من مثبطات نقطة التفتيش (mab):

1. **anti-CTLA-4**

2. **anti-PD-1**

3. **anti-PD-L1**

■ Anti CTLA:

مستقبل مناعي سلبي معبر عنه على سطح الخلايا التائية بعد انسداد ال CTLA-4 تحفز السيتوكينات المناعية مثل IL-2، ويتم إطلاق IFN مما يؤدي إلى تنشيط الخلايا التائية وزيادة المناعة المضادة للورم. تم استخدام علاجات الأجسام المضادة التي تستهدف CTLA-4 وتم اختبارها بعدد من السرطانات وأبرزها النقلي أو الورم الميلانيني وسرطان الرئة ذو الخلايا الكبيرة^[40]. هذا العلاج ممكن أن يسبب آثارا مرتبطة بالمناعة : إسهال-التهاب قولون -التهاب كبد-التسمم الجلدي -اعتلال غدد صماء^[41]

Ipilimumab

إيبيليموماب

هو أول جسم مضاد علاجي يستهدف البشر تمت الموافقة عليه من 47 دولة لعلاج المرضى الذين يعانون من مرض غير قابل للاكتشاف أو الورم الميلانيني النقلي كعلاج وحيد او بالاشتراك مع **nivolumab** كعلاج مساعد لمرضى سرطان الجلد.^[42]

هو عبارة عن ضد بشري بالكامل من فئة IgG1 يتكون من أربعة سلاسل متعددة الببتيد بوزن جزيئي 148 كيلو دالتون. يحتوي **Ipilimumab** على سلسلتين ثقيلتين متطابقتين تتكونان من 447 من الأحماض الأمينية، كل منها مرتبط من خلال روابط ثنائية الكبريتيد بين السلاسل إلى سلسلتين متماثلتين K خفيفة من 215 حمض أميني لكل منهما.^[43]

MANARA UNIVERSITY

هو جسم مضاد أحادي النسيلة بشري تم تطويره مسبقا من قبل شركة **Pfizer** يهدف هذا الدواء إلى تحفيز هجوم الجهاز المناعي على الأورام، يمكن الخلايا التائية السامة للخلايا (CTLs) التعرف على الخلايا السرطانية وتدميرها، ومع ذلك هناك أيضا آلية مثبتة تقطع هذا التدمير^[44].

يقوم الدواء بإيقاف هذه الآلية المثبطة ويسمح ل CTLs بمواصلة تدمير الخلايا السرطانية.

المرضى الذين تم تجريب العلاج عليهم (الذين يعانون من الورم الميلانيني النقيلي) عاشوا 10 أشهر مقارنة ب 6 أشهر دون الأجسام المضادة

من بين 1800 تم علاجهم ب **ipilmumab** كان 22% على قيد الحياة بعد 3 سنوات ومشاركة هذا الدواء مع anti pd-1 أدى إلى انحدار عميق وسريع للورم^[45].

■ Anti PD-1 and PD-L1 antibodies

PD-1 هو مستقبل مثبت يشارك في إشارات نقاط التفتيش المناعية ويتم التعبير عنه بشكل كبير على سطح الخلايا الليمفاوية المتسللة إلى الورم (TILs) ، بما في ذلك الخلايا التائية السامة للخلايا والخلايا البائية والضامة^[46]

يتم التعبير عن الروابط الخاصة بمستقبل PD-1 ، PD-L1 و PD-L2 ، على الخلايا السرطانية الخبيثة والخلايا العارضة للمستضد^[47].

يؤدي ربط PD-L1 / PD-L2 على خلية ورمية بمستقبل PD-1 على TILs إلى انخفاض تنشيط الخلايا التائية وانتشارها وإنتاج السيتوكين ، مما يساهم في النهاية في تثبيط المراقبة المناعية النشطة للخلايا التائية للأورام.^[48]

هو ضد بشري كامل من فئة IgG4، يربط pd-1، يتكون **Nivolumab** من أربع سلاسل متعددة البيبتيد ويحتوي على طفرة منطقة مفصلية هندسية (S228P) مصممة لمنع تبادل جزيئات IgG4.

يقلل النمط النظري للـ IgG4 الارتباط بمستقبلات Fc ويقلل من الوظائف الخلوية. [49]

سمية العلاج المناعي:

السمية الجلدية dermatology toxicity:

هي من أكثر الحوادث المناعية شيوعاً (irAE) المشاهدة في المرضى الذين تلقوا العلاج بحاصرات CTLA4 أو PD-1 أو PD-4. [50]

جميع درجات السمية الجلدية التي تم الإبلاغ عنها حدثت في 30-40% للمرضى الذين عولجوا بهذه الحاصرات [51] [52] و 50% للمرضى الذين عولجوا بالـ **ipilimumab**، على الرغم من أن غالبية السمية الجلدية هي من الدرجة 1 أو 2.33 فان التحليل الإحصائي (meta analysis) للأحداث العكسية المناعية المتعلقة باستخدام **nivolumab** و **pembrolizumab** في أنواع متعددة للأورام الصلبة بلغ عن حدوث طفح جلدي من جميع الصفوف بنسبة 16.7% و 14.3% على التوالي. [52]

تم الإبلاغ عن البهاق فقط في مرضى سرطان الجلد ولوحظ في 7.5% من المرضى المعالجين بالـ **nivolumab** و 8.3% بالمرضى المعالجين بالـ **pembrolizumab**. [52] تتطور البهاق ارتبط مع تحسن نتائج في المرضى بورم جلدي متقدم والمعالجين بـ ICI

التحليل لـ 137 دراسة والتي تضمن المرضى المصابين بسرطان الجلد المتقدم والذين تلقوا عدة أنواع مختلفة من العلاج المناعي متضمنا 28 دراسة ICI وجد تطور البهاق مرتبط بعدم التفاقم وتحسن النجاة. [53]

وجدت دراسة استطلاعية تتضمن 67 مريض والذين تلقوا علاج ب **pembrolizumab** لسرطان الميلانوما ان الاستجابة الهدفية ل ICI كانت مرتبطة بحدوث البهاق.^[54]

المظاهر متنوعة وتشمل طفح بقعي حطاطي او طفح بشري، تفاعل فرط حساسية جلدي، التهاب الجلد والعضل ، متلازمة سويت و تقيح الجلد النخري (الغنغريني) و بثرات طفحية حادة متولدة و الطفح على شكل عد ونفاعلات الحساسية الضوئية^[55] اكثر السميات الجلدية المبلغ عنها شيوعا هي الطفح البقعي الحطاطي و الحكة والبهاق^[56]

السمية الجلدية هي غالبا ابكر الحوادث المناعية العكسية التي تتطور، مع بداية بمتوسط 5 أسابيع مع مضاد PD-1 و 3 ل 4 أسابيع مع مضادات CTLA4 و اسبوعان بجمع **ipilimumab** مع **nivolumab**.^[57]

السمية الرئوية pulmonary toxicity :

التهاب الرئة هو السمية الرئوية الأكثر شيوعا بعلاج ICI^[58] على الرغم من ان معدل الإصابة بالالتهاب الرئوي منخفض الا انه من المحتمل ان يهدد الحياة .

يجب اخذها بعين الاعتبار عند أي مريض تظهر عليه اعراض تنفسية جديدة

اظهر Meta analysis ل AEs القاتل ل ICI ان 35% من الوفيات المرتبطة بال Anti pd-1 و pd-l1 نتجت عن التهاب رئوي.^[59]

يكون معدل حدوث التهاب رئوي عند المعالجة الاحادية بال pd-1 اعلى من العلاج الأحادي بال CTLA-4 ويزداد مع مثبطات نقاط التفتيش المناعية المزدوجة.^[60] ^[61]

ويكون التهاب الرئة مرافقا لمرضى NSCLC (Non small cell lung carcinoma) بنسبة 4.1% و 1.8% مقارنة مع المصابين بسرطان الجلد 1.6% و 0.2% .

وقد وجد ان هناك حاجة لدراسة اكبر لتحديد عوامل الخطر والمؤهبة لهذه السمية كالعلاقة مع التدخين ودور مسار pd-1 و PD-L1 .

يختلف عرض الالتهاب الرئوي في كل من شدته وحدته^[62]، قد يصاب المرضى بالسعال والم في الصدر وصفير وضيق في التنفس ونقص في الاكسجة او التعب.

بعض المرضى لا يعانون من اعراض مع تشخيص أجري بالصدفة في اثناء الدراسات التصويرية؛ في سلسلة واحدة، 33% من المرضى كانوا لاعرضيين عند التشخيص.^[63]

في حالات نادرة، يتقدم نقص الاكسجة بسرعة مما يؤدي الى فشل الجهاز التنفسي.^[64]

نتائج التصوير متغيرة وتشمل الالتهاب الرئوي المنظم مجهول المنشأ، الالتهاب الرئوي الخلالي غير النوعي والتهاب الرئة المفرط الحساسية او التهاب الرئة الخلالي الاعتيادي\ التليف الرئوي.^[58]

تعتبر نتائج التصوير المتوافقة مع الالتهاب الرئوي المنظم مجهول السبب اكثر شيوعا في المرضى الذين يعانون من NSCLC وقد ارتبطت بزيادة احتمالية الحاجة لتثبيط المناعة اكثر بالمقارنة مع أنواع التصوير الأخرى.^[65]

السمية الدرقية: Tyroid Toxicity

يعتبر قصور الغدة الدرقية اكثر شيوعا مع علاج ICI من فرط نشاطها^[66]، الإصابة الكلية لقصور الغدة الدرقية هو 6.6% مع اقل إصابة 3.8% تم الإبلاغ عنها في المرضى المعالجين بـ **ipilimumab** و اعلى معدل إصابة 13.2% في المرضى المعالجين بمزيج علاجي .

فرط نشاط الدرق اقل شيوع من قصور الغدة الدرقية مع إصابة كلية 2.9% و اقل معدل إصابة هو 0.6% مع مثبطات PDL-1 و اعلى معدل إصابة هو 8% مع المزيج العلاجي.^[66]

اغلب المرضى الذين يعانون من ضعف الغدة الدرقية الناجم عن ICI لاتظهر عليهم اعراض او يعانون من قصور الدرق او من الانسمام الدرق المعتدل.^[67]

- سلسلة مرجعية متضمنة 45 مريض طوروا خلل بوظيفة الدرق بعد العلاج الأحادي ب مثبطات PD-1 ، خليط مثبطات PD-1 و مثبطات CTLA-4 لانواع ورمية عديدة وجدت ان 22% من المرضى مبدئيا عانوا من قصور الدرق والبقية 78% عانوا من السمية الدرقية.^[67]

80% من المرضى مع انسمام درقي لاحقا طوروا قصور درق.

MANARA UNIVERSITY

يجب معالجة المرضى الذين يصابون بقصور الغدة الدرقية ببدايل هرمون الغدة الدرقية بعد استبعاد قصور الغدة الكظرية. [58] [69] [68]

التهاب الغدة الدرقية يجب تدبيره بشكل حذر اثناء مرحلة التسمم الدرقي، ومع ذلك يجب استبعاد الأسباب الأخرى للانسمام الدرقي بما في ذلك داء غريفس من خلال الاختبارات في المخبر و التصوير والاحالة الى طب الغدد الصماء.

يمكن للمرضى الذين يعانون من اعراض التسمم الدرقي بما في ذلك عدم انتظام ضربات القلب والرعدة تلقي تدبير موجه لهذه الاعراض بواسطة حاصرات بيتا.

استراتيجيات لزيادة تواتر المستضد الورمي للخلايا التائية: Strategies to increase the frequency of T cells tumor antigen:

سواء حدثت استجابة مناعية طبيعية ضد الورم ام لا ، الهدف الرئيسي العلاجي هو زيادة تواتر المستضد الورمي النوعي ل T cells بهدف ترجيح كفة الميزان لصالح التحكم بالورم بواسطة المناعة.

الاستراتيجيتين الرئيسيتين المتبعتان: هما إعطاء لقاحات المستضد النوعية ، او النقل التكيفي للخلايا التائية ضد الورم .

1- لقاحات السرطان Cancer vaccines

تم تطوير العديد من المنصات وتقييمها سريريا للحث على الاستجابات المناعية ضد المستضدات المرتبطة بالورم ، اللقاحات المعتمدة بشكل كامل على الخلايا مثلت اول استراتيجيات معتمدة ، إن هذه التطبيقات لا تستفيد من فرصة التركيز اكثر على المستضد النوعي ، وليس من الواضح اذا كان استخدام كامل الخلايا مرغوب .

اقترحت منصة ال Canvaxin القائمة على خطوط خلايا الميلانوما الخيفية دليلا على نتائج المرضى أسوأ في طور عشوائي من المرحلة الثالثة .

احدى الفرضيات لتفسير النتيجة السلبية هي ان تحريض استجابة الجسم المضاد ضد مستقبل سطحي غير معروف يدعم بشكل متناقض نمو الورم .

لذلك فان التركيز على مستضدات معروفة تلقى اعلى مستوى من التحقيق والذي يسمح أيضا بمراقبة مناعية دقيقة .

المنصات تعتمد على مستضدات ورمية محددة (معروفة) متعددة او منفردة في نواقل فيروسية او جرثومية مؤتلفة ،ببتيدات او بروتينات محضرة في مجموعة متنوعة من المواد المساعدة المناعية ،ومستضدات نوعية او سلاسل مرمزة من ال DNA و RNA المحملة على الخلايا الذاتية المقدمة للمستضد (مثل pc) التي يعاد اعطاؤها للمريض.

في حين ان غالبية هذه التجارب السريرية بالمراحل المبكرة تم اجراؤها لمرضى الميلانوما ، فقد تم أيضا دراسة مجموعة واسعة من المرضى الذين يعانون من سرطانات أخرى.

2-العلاج بالخلايا التكيفية Adoptive cell therapy

هو شكل واعد من العلاج المناعي الذي يستغل الخصائص المضادة للأورام للمفاوية للقضاء على الخلايا الورمية البدئية و النقيلة.

تم عزل الخلايا للمفاوية أولا من الدم المحيطي للمرضى او العقد للمفاوية الورمية او النسيج الورمي خارج الجسم الحي و يعاد تسريبه للمريض.

هذه الاستراتيجية من شأنها من الناحية النظرية التحايل على المهمة المحيرة لكسر تحمل المستضد الورمي و انتاج كمية كبيرة من الخلايا التائية عالية الكفاءة.

في الواقع على مدى العقدين او الثلاثة عقود الأخيرة، اثبتت العلاجات بالخلايا التائية الذاتية قدرتها على احداث استجابات سريرية مثيرة (وأصبحت خيارا علاجيا قابل للتطبيق)

ACT. مع (TILs) هو نهج بحيث الخلايا التائية بشكل عام تكون مزيج من CD8+ و CD4+ التي نمت من رواسب النقائل الورمية المستأصلة يتم اخذها وتوسيعها خارج الجسم الحي قبل النقل التكيفي.

هذا النهج يحاول عكس الخلل الوظيفي للورم النوعي للخلايا التائية داخل الورم والمسبب بالبيئة الدقيقة للورم المثبطة للورم، عن طريق تنميتهم قبل إعادة التسريب في مزيج من السيتوكينات المتنوعة.

الجنس كمؤشر على الاستجابة للعلاج المناعي للسرطان as a predictor of response to cancer Gender: immunotherapy

راجع المؤلفون 20 تجربة عشوائية خاضعة للسيطرة لمثبطات نقاط التفتيش المناعية:

(Ipilimumab – Tremelimumab-Nivolumab-Pembrolizumab)

متضمنة أكثر من 11000 مريض، ووجدوا انخفاضاً نسبياً في خطر الوفاة ناتج عن العلاج المناعي مقارنة مع علاجات قياسية والتي كانت أعلى بشكل ملحوظ عند الذكور مقارنة بالمرضى الإناث.

كانت النسبة الإجمالية المحسوبة لخطر البقاء على قيد الحياة 0.72 (0.65-0.79) cl 0.95

للرجال مقابل 86% (0.79-0.93) للنساء مع اختلاف كبير في فعالية العلاج تم تحديده بين الجنسين ($P = 0.0019$) شملت المجموعة التي خضعت للدراسة مرضى مصابين بالسرطانات المتقدمة و النقائيلية. كان 3632 (32%) مصابين بسرطان الرئة الغير صغير الخلايا.

كما تم النقاش في التحليل meta-analysis، قد يختلف توزيع السمات البيولوجية للورم (مثال EGFR أو ALK وهي أكثر شيوعاً عند النساء) ونمط الحياة أو الخصائص السلوكية (على سبيل المثال التدخين أو اضرار اشعة الشمس) بين الرجال والنساء، والذي يعتبر تقييداً.

المؤلفون أيضاً سلطوا الضوء ان من 11351 مريض، كان 7646 (66%) من الرجال و 3705 (33%) فقط من النساء، الاختلافات التي لوحظت ليست فقط بسبب قلة عدد المرضى الإناث ولكن أيضاً نتيجة للتحيز الناجم عن معايير الاستبعاد للتجارب المشمولة.

MANARA UNIVERSITY

العلاج المناعي بالمشاركة مع العلاج الكيميائي:

يمكن أن تتضمن الاستراتيجيات التوافقية ضد السرطان إما تطبيق متزامن لنهج علاج مناعي مختلف أو مزيج من العلاج الكيميائي أو الإشعاعي القياسي. أظهرت بعض عوامل العلاج الكيميائي القدرة على تنظيم التعبير عن المستضدات المرتبطة بالورم (مثل CEA) أو تقليل مقاومة الخلايا السرطانية للخلايا اللمفاوية التائية السامة للخلايا^[70]. على الرغم من حدوث تناقص في اللمفاويات بشكل متكرر بعد العلاج الكيميائي مع التأثير اللاحق على الجهاز المناعي^[71]، فقد وُجد أن بعض هذه التوليفات تولد تأثيرات تآزرية وليست مضافة

لفترة طويلة كانت الأفكار هي أن التأثيرات المضعفة لنقي العظم للعلاج الكيميائي ستمنع استخدامه المشترك مع العلاج المناعي، مع ذلك في السنوات الأخيرة تم تحدي هذا من خلال كمية كبيرة من البيانات التجريبية^[72].

أكدت الدراسات المبكرة على نماذج الحيوانات في سبعينيات القرن الماضي أن الاعطاء الموضعي ضمن الورم للمركبات السامة للخلايا مثل دوكسوروبسين واكتينومييسين يمكن أن تحفز استجابة مناعية جهازية^[73].

خبرة سريرية تجمع بين العلاج المناعي والعلاج الكيميائي:

1- سرطان الرئة غير صغير الخلايا NSCLC :

أصبح استخدام مثبطات نقاط الفتيش معيار الرعاية لعلاج NSCLC المتقدم مثبطات PD-1 مثل **Pembrolizumab** و **nivolumab**

تم عرضهم في دراسات منفصلة لتحسين النتائج مقارنة بالعلاج الكيميائي القياسي **Pembrolizumab** كان متفوقا على العلاج الكيميائي كخط علاج أول للأورام التي تعبر بنسبة عالية عن pd-1

نظرا للنشاط الواضح لمثبطات نقاط التفتيش في NSCLC والفائدة المستمرة للعلاج الكيميائي القائم على البلاتين كانت المشاركة للعلاج المناعي مع الكيميائي ذات أهمية خاصة في هذا المرض .

MANARA UNIVERSITY

2 - ايبيلوموماب مع الكاربوبلاتين والباكليتاكسيل

Ipilimumab plus Carboplatin and Paclitaxel:

Ipilimumab هو جسم مضاد ل CTLA-4 معتمد حالياً لعلاج سرطان الجلد المتقدم

جمعت دراسة من المرحلة الثانية بين الدواء وكاربوبلاتين بلاضافة الى باكليتاكسيل في العلاج الكيميائي لل NSCLC^[74]

اختارت هذه الدراسة عشوائياً 204 مريضاً مصابين ب NSCLC . كما هو متوقع ، أدت إضافة **ipilimumab** إلى زيادة معدل الأحداث غير المرغوبة المتعلقة بالمناعة ، ولكن كان إجمالي الإصابة بالصف 3 و 4 الأحداث الغير مرغوب بها متشابهة ، كانت هناك حالتان من التهاب القولون من الدرجة 3 في المرحلة الاولى ، وحالة واحدة من التهاب الغدة النخامية من الدرجة 3 في المرحلة المتزامنة وحالة واحدة من قصور الغدة النخامية . لوحظ ارتفاع من الدرجة الثالثة في اختبارات وظائف الكبد في مريض واحد في كل من المراحل الثلاثة.

عندما تم إعطاء ال **ipilimumab** بعد دورتين من العلاج الكيميائي كان هناك تحسن كبير ولكن الألية غير معروفة بدقة ، قد يكون كاربوبلاتين وباكليتاكسيل قد سهلا تنشيط الخلايا التائية اللاحقة.

3- Nivolumab plus Platinum-Based Chemotherapy

تلقى المرضى ال **nivolumab** بالتزامن مع العلاج الكيميائي كل 3 اسابيع لمدة اربع دورات تلاها اخذ **nivolumab** احادي حتى يلاحظ التقدم او حدوث سمية ، تم اكتشاف العديد من الخطط المعتمدة على البلاتين

المَنارة

MANARA UNIVERSITY

1	2
Gemcitabine 1250mg/m ² Cisplatin 75mg/m ² Nivolumab 10mg/kg	Pemetrexed 500mg/m ² Cisplatin 75mg/m ² Nivolumab 10mg/kg
3	4
Paclitaxel 200mg/m ² Carboplatin AUC 6 Nivolumab 10mg /kg	Paclitaxel 200mg /m ² Carboplatin AUC 6 Nivolumab 5mg/kg

لوحظت نتائج خطيرة مرتبطة بالعلاج من الدرجتين 3 و 4 في 45% من المرضى وكانت الأحداث غير المرغوبة أكثر احتمالاً خلال العلاج المركب مقارنة مع فترة العلاج بال **nivolumab** بشكل احادي

حدثت تفاعلات فرط حساسية في 23% من المرضى

التهاب قولون لدى مريضين

التهاب رئوي لدى 7 مرضى وقد لوحظت التأثيرات غير المرغوبة للغدد الصماء لدى 4 مرضى، كانت الأسباب الأكثر شيوعاً لتوقيف العلاج هي التهاب الرئوي والفشل الكلوي الحاد ، لم تكن هناك وفيات مرتبطة بالعلاج .

ان سمية العلاج بال nivolumab كانت اكبر من ipilimumab وكانت فعالية الأخير اكبر مع فترة استجابة أطول.

MANARA UNIVERSITY

تطوير نماذج للتجارب ما قبل السريرية تشابه مناعة الانسان :

يعتمد اكتشاف أدوية السرطان على النماذج قبل السريرية لتحديد أولويات أهداف الأدوية وآليات الدراسة ، ونهج المعالجة ، وجرعة العلاج^[75]

ومع ذلك ، لا تنعكس البيولوجيا المناعية للسرطان البشري دائمًا بشكل جيد في النماذج المستخدمة ، عادةً تشمل الاختلافات الرئيسية تكوين الخلايا المناعية في البيئة المكروية ، ومستضدات الورم ، وتعقيد كبت الخلايا المناعية الذي ينتج عن التعرف و التعرض المناعي المزمن^[76]

على سبيل المثال: تم اشقاق نموذج MC38 للسرطان القولون من فئران تعرضت لعوامل مسرطنة ويستخدم بشكل شائع لدراسة المناعة السرطانية الذي يعكس الشكل المفرط التحمل او عدم استقرار الساتل الميكروي MSI(حالة قابلية الحركة الجينية المفرطة (الاستعداد للطفرة)) في CRC.^[77]

طبيعة هذه الطفرات تختلف عادة عن تلك الموجودة عند الانسان لذلك تعتبر التجارب ما قبل السريرية من الصعوبات والتحديات بالنسبة للعلاج المناعي.

توضيح فوائد المناعة الذاتية مقابل المناعة الاصطناعية :

لقد مكن تطوير مثبطات PD-L1/PD-1 من الاستجابة المناعية الذاتية المضادة للسرطان عالية الفعالية للقضاء على الخلايا السرطانية لدى العديد من المرضى

تعتمد هذه الاستجابة المناعية الذاتية الى حد كبير على $CD8^+$ للخلايا التائية والتي تتعرف على الخلايا السرطانية على وجه الخصوص ، يمكن إعادة تنشيط هذه الخلايا المناعية وتحفيزها عن طريق تثبيط PD-L1/PD-1 مما يؤدي الى التعرف على الخلايا السرطانية وقتلها^[78].

ومع ذلك ، لاتقدم جميع أنواع السرطان مستضدات مناعية مناسبة يمكن للخلايا التائية الذاتية التعرف عليها بشكل فعال بالإضافة الى ذلك تستخدم بعض أنواع السرطان اليات لفقدان او تقليل معقد التوافق النسيجي MHC لتجنب التدمير المناعي^[79].

الاستجابات المناعية الاصطناعية هي نتيجة العلاجات التي تربط الخلايا التائية بشكل مصطنع بالخلايا السرطانية التي لاتفعل ذلك عادة بناء على ارتباط الخلايا التائية بمعقد التوافق النسيجي

على سبيل المثال: ال CAR T cells و اضرار CD3 ثنائية النوعية ، كلا النهجين متميزين يمثلان العلاج المناعي المعدل والمصنع ولكنهما يختلفان بامور عدة^[80].

تمثل خلايا ال CAR المعدلة وراثيا المعزولة من المريض والتي تم التلاعب بها لادخال مجال ربط صناعي مستضد مرتبط بالسرطان في اغلب الأحيان إشارات بروتينية وبروتينات التنشيط المشترك للخلايا التائية.

تعتمد فعالية العلاجات المستندة الى CAR T cells على تسلي الخلية الى جميع المواقع التي تاوي السرطان وقتل الخلايا الخبيثة وفي كثير من الأحيان بقاء الخلية التائية على قيد الحياة او تكاثر ال CAR في الموقع حتى يتم القضاء على جميع الخلايا الخبيثة .

اما ال CD3 فتربط الخلايا التائية بالخلية السرطانية وتتوسط القضاء على الخلية السرطانية باستخدام الخلايا التائية السامة وإما تبقى هذه الخلايا على قيد الحياة او يصبح جسم المريض قادر على انتاجها فتتسلل الى مواقع الورم وتقضي على الخلايا الخبيثة.

الفكرة هنا انه على عكس المناعة التكيفية او الذاتية ،تعزز المناعة الاصطناعية تكاثر الخلايا التائية او تحفيزها فتصبح اكثر مقاومة للاورام.

جدول الاختصارات

الاختصار	ENG	ARB
NHL	Non hodjeen lymphoma	لمفوما لا هودجكن
MCD	Multicentric castlman disease	مرض كاسلمان متعدد المراكز
ADCC	Antibody_dependent cellular cytotoxicity	السمية الخلوية المعتمدة على الازداد
APC	Antigen_presenting cells	الخلايا العارضة للمستضد
AML	Acute myeloid leukemia	ابيضاض الدم النقوي الحاد
CDC	Complement_dependent cytotoxicity	السمية الخلوية المعتمدة على جملة المتممة
CRC	Colorectal cancer	سرطان الكولون
CLL	Chronic lymphocytic leukemia	سرطان الدم اللمفاوي الحاد
APS	Autoimmune polyendocrine syndrom	متلازمة متلازمة متعدد الغدد الصم بالمناعة الذاتية
GVHD	Graft versus host disease	داء الطعم حيال التوي
NSCLC	Non small cell lung carcinoma	سرطان الرئة غير صغير الخلايا
TAA	Tumer_associated antigen	المستضد المرتبط بالورم
ICIs	Immune checkpoint inhibitors	مثبطات نقاط التفتيش المناعية

CAR	Chimeric antigen receptor	مستقبل المستضد الخيمري
CRS	Cytokine release syndrome	متلازمة إطلاق السيتوكينات
EPCAM	Epithelial cell adhesion molecule	جزء الالتصاق بالخلية الظهارية
MSI	Microsatellite instable	عدم استقرار الساتل الميكروي
TILs	Tumor infiltrated lymphocytes	الخلايا اللمفاوية المتسللة للورم
CEA	Carcinoembryonic antigen	مستضد السرطان الجنيني
PD-L1	Programmed death-ligand	بروتين موت الخلية المبرمج
CTLA-4	Cytotoxic T-lymphocyte-associated protein 4	بروتين مرتبط بالخلايا اللمفاوية التائية السامة 4

جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY

Number	References
1	Kucerova, Petra, and Monika Cervinkova. "Spontaneous regression of tumour and the role of microbial infection—possibilities for cancer treatment." <i>Anti-Cancer Drugs</i> 27.4 (2016): 269.
2	Kienle, Gunver S. "Fever in cancer treatment: Coley's therapy and epidemiologic observations." <i>Global advances in Health and Medicine</i> 1.1 (2012): 92-100.
3	McCarthy, Edward F. "The toxins of William B. Coley and the treatment of bone and soft-tissue sarcomas." <i>The Iowa orthopaedic journal</i> 26 (2006): 154.
4	Korneev, Kirill V., et al. "TLR-signaling and proinflammatory cytokines as drivers of tumorigenesis." <i>Cytokine</i> 89 (2017): 127-135.
5	Espinoza-Sánchez, Nancy A., and Martin Götte. "Role of cell surface proteoglycans in cancer immunotherapy." <i>Seminars in cancer biology</i> . Vol. 62. Academic Press, 2020.
6	Demko, Suzanne, et al. "FDA drug approval summary: alemtuzumab as single-agent treatment for B-cell chronic lymphocytic leukemia." <i>The Oncologist</i> 13.2 (2008): 167-174.
7	Oberneder, Ralf, et al. "A phase I study with adecatumumab, a human antibody directed against epithelial cell adhesion molecule, in hormone refractory prostate cancer patients." <i>European Journal of Cancer</i> 42.15 (2006): 2530-2538.
8	Prang, N., et al. "Cellular and complement-dependent cytotoxicity of Ep-CAM-specific monoclonal antibody MT201 against breast cancer cell lines." <i>British journal of cancer</i> 92.2 (2005): 342-349.
9	Ledford H. Translational research: 4 ways to fix the clinical trial. <i>Nature</i> . 2011;477(7366):526–8
10	Arrowsmith J. Trial watch: phase III and submission failures: .2007–2010. <i>Nat Rev Drug Discov</i> . 2011;10(2):87

11	Chen DS, Mellman I (2013) Oncology meets immunology: the cancer-immunity cycle. <i>Immunity</i> 39(1):1–10
12	Khalil DN, Smith EL, Brentjens RJ, Wolchok JD (2016) The future of cancer treatment: immunomodulation, CARs and combination immunotherapy. <i>Nat Rev Clin Oncol</i> 13(5):273
13	Spain L, Diem S, Larkin J (2016) Management of toxicities of immune checkpoint inhibitors. <i>Cancer Treat Rev</i> 44:51–60
14	Bourke JM, O'Sullivan M, Khattak MA (2016) Management of adverse events related to new cancer immunotherapy (immune checkpoint inhibitors). <i>Med J Aust</i> 205(9):418–424
15	Center for Drug Evaluation and Research (2016) Yervoy (ipilimumab) Clinical Pharmacology Biopharmaceutics Review(s). Application number 125377Orig1s000. Available at
16	Comin-Anduix B, Escuin-Ordinas H, Ibarondo FJ (2016) Tremelimumab: research and clinical development. <i>Onco Targets Ther</i> 9:1767–1776
17	Wang E, Kang D, Bae KS et al (2014) Population pharmacokinetic and pharmacodynamic analysis of tremelimumab in patients with metastatic melanoma. <i>J Clin Pharmacol</i> 54(10):1108–1116
18	Pardoll D (2015) Cancer and the immune system: basic concepts and targets for intervention. <i>Semin Oncol</i> 42(4):523–538
19	Patel SP, Kurzrock R (2015) PD-L1 expression as a predictive biomarker in cancer immunotherapy. <i>Mol Cancer Ther</i> 14(4):847–856
20	Goodman A, Patel SP, Kurzrock R (2016) PD-1-PD-L1 immune-checkpoint blockade in B-cell lymphomas. <i>Nat Rev Clin Oncol</i> 14:203–220
21	Center for Drug Evaluation and Research (2016) Opdivo (nivolumab) Pharmacology Review(s). Application number. Availabl

22	Marincola, F.M., Jaffee, E.M., Hicklin, D.J., Ferrone, S., Escape of human solid tumors from T-cell recognition: molecular mechanisms and functional significance. <i>Adv. Immunol.</i> 2000, 74, 181–273
23	Hurley, K.E., Chapman, P.B., Helping melanoma patients decide whether to choose adjuvant high-dose interferon- α 2b. <i>Oncologist</i> 2005, 10, 739–742
24	Yang, J.C., Sherry, R.M., Steinberg, S.M., Topalian, S.L., Schwartzentruber, D.J. et al., Randomized study of high-dose and low-dose interleukin-2 in patients with metastatic renal cancer. <i>J. Clin. Oncol.</i> 2003, 21, 3127–3132
25	Kammula, U.S., White, D.E., Rosenberg, S.A., Trends in the safety of high dose bolus interleukin-2 administration in patients with metastatic cancer. <i>Cancer</i> 1998, 83, 797–805
26	Villadolid J, Amin A. Immune checkpoint inhibitors in clinical practice: update on management of immune-related toxicities. <i>Transl Lung Cancer Res.</i> 2015;4:560-575
27	Kumar V, Chaudhary N, Garg M, Floudas CS, Soni P, Chandra AB. Current diagnosis and management of immune related adverse events (irAEs) induced by immune checkpoint inhibitor therapy. <i>Front Pharmacol.</i> 2017;8:49
28	Belum VR, Benhuri B, Postow MA, et al. Characterisation and management of dermatologic adverse events to agents targeting the PD-1 receptor. <i>Eur J Cancer.</i> 2016;60:12-25
29	Teulings HE, Limpens J, Jansen SN, et al. Vitiligo-like depigmentation in patients with stage III-IV melanoma receiving immunotherapy and its association with survival: a systematic review and meta-analysis. <i>J Clin Oncol.</i> 2015;33:773-781
30	Hua C, Boussemart L, Mateus C, et al. Association of vitiligo with tumor response in patients with metastatic melanoma treated with pembrolizumab. <i>JAMA Dermatol.</i> 2016;152:45-51
31	Min Lee CK, Li S, Tran DC, et al. Characterization of dermatitis after PD-1/PD-L1 inhibitor therapy and

	association with multiple oncologic outcomes: a retrospective case-control study. J Am Acad Dermatol. 2018;79:1047-1052
32	Curry JL, Tetzlaff MT, Nagarajan P, et al. Diverse types of dermatologic toxicities from immune checkpoint blockade .therapy. J Cutan Pathol. 2017;44:158-176
33	Sibaud V. Dermatologic reactions to immune checkpoint inhibitors: skin toxicities and immunotherapy. Am J Clin Dermatol. 2018;19:345-361
34	Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer. 2017;5:95
35	Wang DY, Salem JE, Cohen JV, et al. Fatal toxic effects associated with immune checkpoint inhibitors: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2018;4:1721-1728
36	Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. J Clin Oncol. 2017;35:709-717
37	Nishino M, Giobbie-Hurder A, Hatabu H, Ramaiya NH, Hodi FS. Incidence of programmed cell death 1 inhibitor-related pneumonitis in patients with advanced cancer: a systematic .review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2016;2:1607-1616
38	Barroso-Sousa R, Barry WT, Garrido-Castro AC, et al. Incidence of endocrine dysfunction following the use of different immune checkpoint inhibitor regimens: a systematic review and meta-analysis. JAMA Oncol. 2018;4:173-182
39	Lee H, Hodi FS, Giobbie-Hurder A, et al. Characterization of thyroid disorders in patients receiving immune checkpoint .inhibition therapy. Cancer Immunol Res. 2017;5:1133-1140
40	Loizos N, Xu Y, Huber J, et al. Targeting the platelet-derived growth factor receptor α with a neutralizing human monoclonal antibody inhibits the growth of tumor xenografts: Implications as a potential therapeutic target. Mol Cancer

	.Ther. 2005;4(3):369
41	Tap WD, Jones RL, Van Tine BA, et al. Olaratumab and doxorubicin versus doxorubicin alone for treatment of soft-tissue sarcoma: an open-label phase 1b and randomised phase 2 trial. Lancet. 2016;388(10043):488-497
42	Sideras K, Schaefer PL, Okuno SH, et al. Low-molecular-weight heparin in patients with advanced cancer: a phase 3 -clinical trial. Mayo Clin Proc. 2006;81:758-767
43	Agnelli G, George DJ, Kakkar AK, et al. Semuloparin for thromboprophylaxis in patients receiving chemotherapy for cancer. N Engl J Med. 2012;366:601-609
44	Agnelli G, Gussoni G, Bianchini C, et al. Nadroparin for the prevention of thromboembolic events in ambulatory patients with metastatic or locally advanced solid cancer receiving chemotherapy: a randomised, placebo-controlled, double-blind study. Lancet Oncol. 2009;10:943-949
45	Maraveyas A, Waters J, Roy R, et al. Gemcitabine versus gemcitabine plus dalteparin thromboprophylaxis in pancreatic cancer. Eur J Cancer. 2012;48:1292-1283
46	Carrier M, Le Gal G, Cho R, Tierney S, Rodger M, Lee AY. Dose escalation of low molecular weight heparin to manage recurrent venous thromboembolic events despite systemic anticoagulation in cancer patients. J Thromb Haemost. 2009;7:760-765
47	Buller HR, Davidson BL, Decousus H, et al. Fondaparinux or enoxaparin for the initial treatment of symptomatic deep venous thrombosis: a randomized trial. Ann Intern Med. 2004;140:867-873
48	Warkentin TE. Heparin-induced thrombocytopenia: pathogenesis and management. Br J Haematol. 2003;121:535-555

49	Ay C, Simanek R, Vormittag R, et al. High plasma levels of soluble P-selectin are predictive of venous thromboembolism in cancer patients: results from the Vienna Cancer and Thrombosis Study (CATS). Blood. 2008;112:2703-2708
50	Streiff MB, Holmstrom B, AShrani A. Cancer-Associated Venous Thromboembolic Disease. J Natl Compr Canc Netw. :2018. Available at https://www.nccn.org/professional/physician_gls/pdf/vte.pdf
51	Khorana AA, Ahrendt SA, Ryan CK, et al. Tissue factor expression, angiogenesis, and thrombosis in pancreatic cancer. Clin Cancer Res. 2007; 13:2870-2875
52	Farge D, Debourdeau P, Beckers M, et al. International clinical practice guidelines for the treatment and prophylaxis of venous thromboembolism in patients with cancer. J Thromb Haemost. 2013;11:56-70
53	Huber O, Bounameaux H, Borst F, Rohner A. Postoperative pulmonary embolism after hospital discharge. An underestimated risk. Arch Surg. 1992; 127:310-313
54	White RH, Zhou H, Romano PS. Incidence of symptomatic venous thromboembolism after different elective or urgent surgical procedures. Thromb Haemost. 1995;70:446-455
55	Bergqvist D, Agnelli G, Cohen AT, et al. Duration of prophylaxis against venous thromboembolism with enoxaparin after surgery for cancer. N Engl J Med. 2002;346:975-980
56	Bottaro FJ, Elizondo MC, Doti C, et al. Efficacy of extended thrombo-prophylaxis in major abdominal surgery: what does the evidence show? A meta-analysis. Thromb Haemost. 2008;99:1104-1111
57	Agnelli G, Bergqvist D, Cohen AT, Gallus AS, Gent M. Randomized clinical trial of postoperative fondaparinux versus perioperative dalteparin for prevention of

	venous thromboembolism in high-risk abdominal surgery. Br J Surg. 2005;92:1212-1220
58	Gould MK, Garcia DA, Wren SM, et al. Prevention of VTE in nonorthopedic surgical patients: Antithrombotic Therapy and :Prevention of Thrombosis, 9th ed American College of Chest Physicians Evidence-Based .Clinical Practice Guidelines. Chest. 2012;141:e227S-e277S
59	Carrier M, Khorana AA, Moretto P, Le Gal G, Karp R, Zwicker JL. Lack of evidence to support thromboprophylaxis .in hospitalized medical patients with cancer .Am J Med. 2014;127:82.e1-86.e1
60	Kucher N, Koo S, Quiroz R, et al. Electronic alerts to prevent venous thromboembolism among hospitalized patients. N Engl J Med. 2005;352:969-977
61	Apetoh L, Ghiringhelli F, Tesniere A et al (2007) Toll-like receptor 4-dependent contribution of the immune system to anticancer chemotherapy and radiotherapy. Nat Med 13(9):1050–1059
62	Ramakrishnan R, Assudani D, Nagaraj S, Hunter T, Cho HI, Antonia S, et al. Chemotherapy enhances tumor cell susceptibility to CTL-mediated killing during cancer immunotherapy in mice. J Clin Invest. 2010;120(4):1111–24
63	Lake RA, Robinson BW. Immunotherapy and chemotherapy--a practical partnership. Nat Rev Cancer. 2005;5(5):397–405
64	Heuff G, Oldenburg HS, Boutkan H, Visser JJ, Beelen RH, Van Rooijen N, et al. Enhanced tumour growth in the rat liver after selective elimination of Kupffer cells. Cancer Immunol Immunother. 1993;37(2):125–30
65	Cho Y, Miyamoto M, Kato K, Fukunaga A, Shichinohe T, Kawarada Y, et al. CD4+ and CD8+ T cells cooperate to improve prognosis of patients with esophageal squamous cell carcinoma. Cancer Res. 2003;63(7):1555–9

66	O'Donnell JS, Teng MWL, Smyth MJ. Cancer immunoediting and resistance to T cell-based immunotherapy. Nat Rev Clin Oncol 2019;16:151–67
67	Suntharalingam G, Perry MR, Ward S, et al. Cytokine storm in a phase 1 trial of the anti-CD28 monoclonal antibody TGN1412. N Engl J Med 2006;355:1018–28
68	Puzanov I, Diab A, Abdallah K, et al. Managing toxicities associated with immune checkpoint inhibitors: consensus recommendations from the Society for Immunotherapy of Cancer (SITC) Toxicity Management Working Group. J Immunother Cancer. 2017;5:95
69	Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. J Clin Oncol. 2017;35:709-717
70	Brahmer JR, Lacchetti C, Schneider BJ, et al. Management of immune-related adverse events in patients treated with immune checkpoint inhibitor therapy: American Society of Clinical Oncology clinical practice guideline. J Clin Oncol. 2018;36:1714-1768
71	Naidoo J, Wang X, Woo KM, et al. Pneumonitis in patients treated with anti-programmed death-1/programmed death ligand 1 therapy. J Clin Oncol. 2017;35:709-717
72	Thompson JA. New NCCN guidelines: recognition and management of immunotherapy-related toxicity. J Natl Compr Canc Netw. 2018;16(suppl 5):594-596
73	Haanen J, Carbone F, Robert C, et al. Management of toxicities from immunotherapy: ESMO clinical practice guidelines for diagnosis, treatment and follow-up. Ann Oncol. 2018;29(suppl 4):iv264-iv266
74	Type I interferon receptors: biochemistry and biological functions". The Journal of Biological Chemistry
75	Dong et al., 2017, Freeman et al., 2000, Leach et al., 1996
76	Dranoff, 2011, Gould et al., 2015
77	Homet Moreno et al., 2016, Efremova et al., 2018

78	Chen and Mellman, 2013, Herbst et al., 2014, Tumei et al., 2014
79	Aptsiauri et al., 2018, Garrido et al., 1993
80	June et al., 2018, Zhukovsky et al., 2016

جامعة
المنارة
MANARA UNIVERSITY