



بررسی راهبردهای نوین مهندسی سلولهای CAR-T و CAR-NK برای غلبه بر میکرو محیط تومورهای جامد

مهدی مندعلی^{*۱}

^۱ دانشجوی کارشناسی ارشد زیست شناسی، گرایش سلولی و مولکولی، دانشگاه جامع امام حسین (علیه السلام)

چکیده	اطلاعات مقاله
هدف: ایمونوتراپی مبتنی بر سلولهای مهندسی شده، به ویژه CAR-T و CAR-NK، طی یک دهه اخیر تحولی بنیادین در درمان سرطان ایجاد کرده است. سلولهای CAR-T نخستین بار در درمان بدخیمیهای خونی مانند لوسمی لنفوبلاستیک حاد کودکان و لنفومهای غیرهوچکین با موفقیت بالینی چشمگیر استفاده شدند. توسعه نسلهای مختلف CAR با افزودن دومینهای کو-استیمولاتوری مانند CD28 و ۴-BB موجب بهبود پایداری و قدرت ضدتوموری این سلولها گردید. در مقابل، CAR-NK به عنوان گزینهای نوین، امکان دستیابی به ایمنی بیشتر، کاهش سمیت و استفاده آلودنیک را مطرح ساخته است. روشهای موجود: این مقاله به روش تحلیلی-پژوهشی و با رویکرد مرور نظاممند منابع علمی معتبر، مبانی طراحی و عملکرد CAR-T و CAR-NK، دادههای بالینی، محدودیتها و ملاحظات اخلاقی و مقرراتی را بررسی کرده است. همچنین نوآوریهای اخیر مانند CARهای چندمنطقه‌ای، TRUCKs، ویرایش ژنوم و چشم انداز به کارگیری در تومورهای جامد تحلیل می شود. یافته‌ها: نتایج مطالعات نشان می دهد CAR-T درمان استاندارد برخی سرطانهای خونی محسوب می شود و نرخهای بالای پاسخ درمانی و بقای طولانی مدت در بیماران ایجاد کرده است؛ هرچند عوارضی مانند سندرم آزادسازی سیتوکین و نورو توکسی سیتی محدودیت جدی ایجاد کرده اند. در مقابل، سلولهای CAR-NK در کارآزماییهای بالینی اولیه با اثربخشی قابل توجه، سمیت کمتر و نیز امکان تولید آلودنیک معرفی شده اند، اگرچه ماندگاری و تکثیر کمتر آنها نسبت به CAR-T چالش اصلی است. نتیجه گیری: ایمونوتراپی با سلولهای CAR-T و CAR-NK، نه تنها یک گام بلند، که یک پرش انقلابی در درمان سرطان محسوب می شود. اگرچه CAR-T امروزه به عنوان یک سلاح قدرتمند در برابر سرطانهای خونی تثبیت شده است، اما چالشهایی همچون عوارض جانبی و هزینه ها، سد راه آن هستند.	نوع مقاله: مقاله مروری تاریخچه مقاله: دریافت: ۱۴۰۴/۰۶/۱۹ ویرایش: ۱۴۰۴/۱۲/۰۴ پذیرش: ۱۴۰۴/۱۲/۰۴ کلیدواژه‌ها: CAR-T CAR-NK ایمونوتراپی سرطان بدخیمیهای خونی تومورهای جامد چشم انداز آینده

*Corresponding author E-mail: mahdimondali@gmail.com

DOI: [10.22104/mbbe.2026.7862.1008](https://doi.org/10.22104/mbbe.2026.7862.1008)

https://mbbe.irostd.ir/article_1674.html



۱. مقدمه

سرطان همچنان یکی از مهم‌ترین معضلات سلامت در سراسر جهان به شمار می‌رود. با وجود پیشرفت‌های گسترده در زمینه‌های تشخیص و درمان، میزان مرگ‌ومیر ناشی از این بیماری همچنان بالاست و به یکی از چالش‌های اصلی نظام‌های بهداشتی و پژوهشی تبدیل شده است.

۲- بیان مسئله

درمان‌های کلاسیک مانند جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی، اگرچه در بسیاری از موارد اثربخش هستند، اما محدودیت‌های قابل‌توجهی نیز دارند. بروز عوارض جانبی شدید، احتمال بالای عود بیماری و شکل‌گیری مقاومت دارویی، از جمله مهم‌ترین چالش‌های این درمان‌ها به‌شمار می‌رود. این مسئله موجب شده است که در سال‌های اخیر، نیاز به روش‌های درمانی نوین اختصاصی‌تر و کم‌عارضه‌تر، بیش از گذشته احساس شود. در این میان، ایمونوتراپی به‌عنوان یکی از رویکردهای انقلابی در درمان سرطان مطرح شده است. روشی که بر پایه توانایی ذاتی سیستم ایمنی بدن در شناسایی و از بین بردن سلول‌های بدخیم استوار است. پرسش اصلی اینجاست که آیا می‌توان با به‌کارگیری سلول‌های ایمنی مهندسی‌شده، بر محدودیت‌های درمان‌های کلاسیک و ضعف‌های ذاتی پاسخ ایمنی طبیعی غلبه کرد؟ درمان‌های مبتنی بر سلول‌های مهندسی‌شده، یا همان (ACT)، پاسخی نوین به این پرسش به شمار می‌آیند. در این روش، سلول‌های ایمنی بیمار یا اهداکننده در خارج از بدن به‌صورت ژنتیکی اصلاح می‌شوند تا توانایی ضدتوموری آن‌ها تقویت گردد. یکی از مهم‌ترین و موفق‌ترین انواع این رویکرد، سلول‌های CAR-T هستند که توانسته‌اند در درمان برخی بدخیمی‌های خونی، نرخ‌های پاسخ کامل و پایدار بی‌سابقه‌ای ایجاد کنند [۱]. با این حال، پرسش دیگری که مطرح می‌شود آن است که چرا این موفقیت‌ها عمدتاً به

سرطان‌های خونی محدود شده و در تومورهای جامد هنوز کارایی مشابهی مشاهده نمی‌شود؟ آیا مشکلاتی نظیر نفوذ ناکافی به بافت تومور، سرکوب ایمنی در محیط ریزتوموری یا دوام پایین سلول‌ها در بدن عامل این محدودیت‌ها هستند؟ از سوی دیگر، بروز عوارضی چون سندروم انتشار سیتوکین^۱ و سندرم نوروٹوکسیسیته مرتبط با سلول‌های مؤثر ایمنی^۲ نیز چالش‌های مهمی را پیش روی این درمان قرار داده است. این عوارض گاه به‌قدری شدید هستند که نیاز به درمان دارویی فوری با توسیلیزومب^۳ و کورتیکواستروئیدها ایجاد می‌شود. در نتیجه، این سؤال پیش می‌آید که آیا می‌توان نوعی از سلول‌های ایمنی را به کار گرفت که اثربخشی مشابه سلول‌های CAR-T داشته اما خطر بروز این عوارض را نداشته باشد؟

۲-۱- اهمیت موضوع

در پاسخ به این چالش‌ها، سلول‌های کشته طبیعی گیرنده آنتی ژن کایمیریک^۴ به‌عنوان گزینه‌ای امیدبخش مورد توجه قرار گرفته‌اند. سلول‌های NK به‌طور طبیعی قادر به شناسایی و نابودی سلول‌های سرطانی و آلوده به ویروس هستند و برخلاف سلول‌های T، احتمال بروز CRS یا ICANS در آن‌ها بسیار کمتر است. افزون بر این، امکان تولید آلونژیک و استفاده از سلول‌های اهداکننده برای بیماران متعدد، این روش را از نظر هزینه و مقیاس‌پذیری گزینه جذاب‌تری ساخته است [۲]. بنابراین، بررسی و مقایسه توانمندی، محدودیت‌ها و چشم‌انداز آینده این دو نوع سلول مهندسی‌شده، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است؛ زیرا می‌تواند مسیر توسعه درمان‌های ایمن‌تر و مؤثرتر را روشن سازد.

^۱ Cytokine Release Syndrome (CRS)

^۲ Immune effector cell associated neurotoxicity syndrome (ICANS)

^۳ Tocilizumab

^۴ Chimeric antigen receptor- Natural killer cell (CAR-NK)

۲-۲- پیشینه علمی و چالش‌ها

پیشرفت‌های چشمگیر CAR-T در درمان لوسمی لنفوبلاستیک حاد^۱ و لنفوم‌های غیرهوچکین موجب شد که دو محصول مهم، یعنی تیسازنلکلوسل با نام تجاری کیمیرایا^۲ و آکسیکابتازن سیلولوسل با نام تجاری یسکارتا^۳، در سال ۲۰۱۷ توسط سازمان غذا و داروی آمریکا^۴ تأیید شوند [۳،۴]. طراحی گیرنده‌های CAR شامل بخش آنتی‌بادی تک‌زنجیره‌ای برای شناسایی آنتی‌ژن، دومین ترانس‌ممبران و نواحی سیگنال‌دهی درون‌سلولی مانند CD3 ζ و کو-استیمولاتورهاست. پیشرفت‌های متوالی از نسل اول تا نسل چهارم این گیرنده‌ها، موجب افزایش کارایی، بقا و پایداری پاسخ ضدتوموری سلول‌های مهندسی‌شده شده است [۵]. با وجود این دستاوردها، درمان با CAR-T و CAR-NK در تومورهای جامد هنوز با موانع متعددی از جمله ناهمگونی آنتی‌ژنی، وجود محیط ریزتوموری سرکوبگر ایمنی و دشواری نفوذ و بقا در بافت‌های جامد روبه‌رو است [۶]. تلاش‌های اخیر برای غلبه بر این موانع شامل توسعه CARهای منطق‌محور، CARهای مسلح با سیتوکاین، و ترکیب درمان سلولی با مهارکننده‌های ایست بازرسی ایمنی است.

۲-۳- هدف پژوهش

با توجه به موارد فوق، ایمونوتراپی با سلول‌های CAR-T و CAR-NK در نقطه عطف تاریخی قرار دارد. از یک‌سو، دستاوردهای چشمگیر آن، امید تازه‌ای برای درمان سرطان فراهم کرده و از سوی دیگر، چالش‌های موجود ضرورت پژوهش‌های بیشتر و نوآوری‌های فناورانه را نمایان ساخته است. هدف این مقاله، بررسی جامع مبانی طراحی، دستاوردها، محدودیت‌ها، پیشرفت‌ها و چشم‌انداز آینده ایمونوتراپی با سلول‌های CAR-T و CAR-NK است تا

تصویری روشن از وضعیت فعلی و مسیرهای آینده این حوزه ارائه شود.

۳- سیر تاریخی و اصول طراحی سلول‌های CAR-T و CAR-NK

۳-۱- سیر تاریخی

ایده مهندسی سلول‌های ایمنی برای درمان سرطان به دهه ۱۹۸۰ بازمی‌گردد، زمانی که Zelig Eshhar برای نخستین بار مفهوم گیرنده‌های آنتی‌ژن کایمریک^۵ را معرفی کرد. او در پژوهش خود توانست بخشی از آنتی‌بادی مونوکلونال را به دومین سیگنال‌دهی سلول T متصل کند و اصطلاح "T-body" را برای این سلول‌های نو ترکیب به کار برد [۷]. هرچند نسل اول CAR فاقد دومین‌های هم‌تحریکی بود و به همین دلیل در محیط درون‌تنی کارایی محدودی داشت، این کشف سنگ‌بنای یک حوزه جدید در ایمونوتراپی شد. در دهه ۱۹۹۰ و اوایل ۲۰۰۰، طراحی نسل دوم CAR با افزودن دومین‌های هم‌تحریکی نظیر CD28 یا BB۱-۴ معرفی شد. این نوآوری موجب افزایش بقا، تکثیر و توانایی القای حافظه در سلول‌های T مهندسی‌شده گردید [۸]. پس از آن، نسل سوم CAR با ترکیب چندین دومین هم‌تحریکی مانند CD28 و OX40 توسعه یافت. در سال ۲۰۱۰ نقطه‌عطف مهم در تاریخ درمان‌های سلولی رقم خورد؛ گروه «کارل جون» در دانشگاه پنسیلوانیا نتایج کارآزمایی بالینی خود را در بیماران مبتلا به ALL با استفاده از سلول‌های CAR-T ضد CD19 منتشر کرد. بیماران به این درمان پاسخ‌های چشمگیری نشان دادند و برخی از آنان به بهبودی کامل (رمیسیون کامل) دست یافتند [۹]. این موفقیت‌ها سرانجام زمینه‌ساز تأیید نخستین محصولات تجاری CAR-T توسط سازمان غذا و داروی آمریکا شد: تیسازنلکلوسل و آکسیکابتازن سیلولوسل که هر دو در سال ۲۰۱۷ به ترتیب

¹ Acute lymphoblastic leukemia (ALL)

² Tisagenlecleucel (Kymriah)

³ Axicabtagene ciloleucel (Yescarta)

⁴ FDA

⁵ Chimeric antigen receptor (CAR)

را بازبرنامه‌ریزی کنند. نسل پنجم نیز با الهام از مسیرهای سیگنال‌دهی طبیعی، از دومین‌های STAT3/5 برای تقویت پاسخ استفاده می‌کند [۶].

۳-۲-۱- اصول کلیدی طراحی:

انتخاب آنتی‌ژن ویژه سلول هدف (مثل CD19)، تنظیم مناسب قدرت اتصال، انتخاب دامنه هم‌تحرکی مناسب (CD28) ← پاسخ سریع، ۴-BB1 ← پایدار، طراحی سوئیچ ایمنی برای کنترل عوارض و استفاده از بردارهای ویروسی جهت وارد کردن ژن CAR. طراحی CAR ترکیبی از مهندسی آنتی‌بادی و سیگنال‌دهی سلول T است تا پاسخ ایمنی هدفمند، قوی و کنترل‌شده علیه سلول‌های سرطانی ایجاد شود.

۳-۳- تفاوت‌های طراحی در CAR-NK

اگرچه اصول بنیادی طراحی گیرنده آنتی‌ژن کایمیریک در سلول‌های T و NK مشترک است، اما ملاحظات عملی و طراحی به دلیل ماهیت بیولوژیک متفاوت این دو سلول، تمایزات مهمی را می‌طلبد. این تفاوت‌های کلیدی عمدتاً در سه حوزه خود را نشان می‌دهند: ۱. انتخاب منبع سلولی: برخلاف سلول‌های T که عمدتاً از خون محیطی بیمار استخراج می‌شوند، برای سلول‌های NK گزینه‌های متعددی وجود دارد که هر کدام مزایا و چالش‌های خاص خود را دارند: رده سلولی NK-92: یک رده استاندارد و نامحدود، اما با نیاز به پرتوتابی پیش از تزریق برای جلوگیری از تکثیر بی‌قاعده. سلول‌های خون محیطی: دارای زیست‌شناسی طبیعی‌تر، اما با چالش گسترش و دستکاری در محیط کشت و سلول‌های بنیادی پرتوان القایی^۴: ارائه‌دهنده یک منبع نامحدود و یکنواخت برای تولید انبوه، اما با فناوری پیچیده‌تر. ۲. ساختار و سیگنال‌دهی CAR: برای تقویت فعالیت و بقای سلول‌های NK، از دامنه‌های هم‌تحرکی

برای درمان لوسمی و لنفوم مورد تأیید قرار گرفتند. در همین زمان، مفهوم CAR-NK به عنوان جایگزینی ایمن‌تر مطرح شد. NK cells به طور طبیعی توانایی تشخیص و از بین بردن سلول‌های توموری بدون نیاز به ارائه آنتی‌ژن توسط MHC دارند. محققان دریافتند که مهندسی CAR در این سلول‌ها می‌تواند اثربخشی آن‌ها را افزایش دهد در حالی که خطرات مرسوم CAR-T مانند CRS و ICANS را کاهش می‌دهد [۱۰]. نخستین نتایج بالینی در این حوزه در سال ۲۰۲۰ توسط Liu و همکارانش منتشر شد. در یک مطالعه در بیماران مبتلا به CD19⁺ lymphoma، تزریق CAR-NK مشتق از سلول‌های بند ناف ایمنی خوبی نشان داد و هیچ مورد CRS یا GVHD گزارش نشد [۲].

۳-۲- اصول طراحی CAR

CAR پروتئینی مهندسی‌شده است که روی سطح سلول‌های T قرار می‌گیرد و آن را قادر می‌سازد آنتی‌ژن‌های خاص را به‌طور مستقل از MHC شناسایی کند. ساختار CAR شامل اجزای کلیدی زیر است: دومین شناسایی آنتی‌ژن که معمولاً یک قطعه متغیر تک زنجیره ای (scFv)^۱ مشتق از آنتی‌بادی مونوکلونال است. این بخش تعیین می‌کند که سلول مهندسی‌شده به کدام آنتی‌ژن توموری پاسخ دهد [۶]. دومین غشایی^۲: نقش ساختاری دارد و اتصال scFv را به دومین‌های درون‌سلولی برقرار می‌کند. دومین‌های سیگنال‌دهنده درون‌سلولی: در نسل اول، فقط CD3 حضور دارد؛ اما در نسل دوم و سوم، دومین‌های هم‌تحرکی مانند CD28، ۴-BB1 و OX40 اضافه می‌گردند که توانایی بقای سلول و القای پاسخ حافظه را افزایش دهند [۸]. اصلاحات پیشرفته: در نسل چهارم CAR یا TRUCKs^۳، ژن‌های کدکننده سیتوکین‌ها مانند IL-12 اضافه می‌شوند تا محیط توموری

¹ Single-chain variable fragment

² Transmembrane domain

³ T cells Redirected for Universal Cytokine Killing

⁴ Induced pluripotent stem cells (iPSCs)

بیان اختصاصی CD19 در بیشتر بدخیمی‌های سلول B و عدم بیان آن در سلول‌های بنیادی خونساز بود که امکان حمله به سلول‌های سرطانی بدون تخریب کامل هماتوپوئز را فراهم می‌ساخت [۶]. FDA در سال ۲۰۱۷ نخستین محصول CAR-T یعنی تیساژنلکولسل را برای درمان کودکان و جوانان مبتلا به ALL مقاوم یا عودکننده تأیید کرد. این رویداد نقطه عطفی در تاریخ درمان سرطان محسوب می‌شود. پس از آن، محصولات دیگری مانند آکسیکابتاگان سیلولوسل و لیزوکابتاژن مارالئوسل نیز برای لنفوم‌های غیرهوچکینی و میلوما وارد عرصه شدند.

۳-۴-۱- CAR-T در ALL

ALL شایع‌ترین سرطان دوران کودکی است و در بزرگسالان نیز با پیش‌آگهی ضعیف همراه است. بسیاری از بیماران به درمان‌های استاندارد مانند شیمی‌درمانی یا پیوند مغز استخوان پاسخ اولیه می‌دهند اما خطر عود همچنان بالاست. معرفی CAR-T علیه CD19 مسیر درمانی جدیدی گشود.

۳-۴-۱-۱- شواهد بالینی

یکی از نخستین مطالعات محوری در این زمینه، پژوهش Kalos و June در سال ۲۰۱۱ بود که نشان داد سلول‌های CAR-T ضد CD19 توانستند در بیماران مبتلا به ALL پیشرفته پاسخ‌های چشمگیر ایجاد کنند [9]. در این مطالعه، دو بیمار که به درمان‌های متداول پاسخ نداده بودند، با تزریق CAR-T وارد فاز خاموشی کامل شدند. به دنبال آن، کارآزمایی ELIANA به‌عنوان نخستین مطالعه چندملیتی فاز II روی تیساژنلکولسل در کودکان و جوانان مبتلا به ALL انجام شد. نتایج نشان داد که ۸۱ درصد

۳-۴-۱-۲- مکانیسم اثر بخشی

سلول‌های CAR-T ضد CD19 با شناسایی مستقیم سلول‌های B بدخیم و القای آپوپتوز عمل می‌کنند. افزون بر

سازگار با فیزیولوژی ذاتی این سلول‌ها استفاده می‌شود. دامنه‌هایی مانند DAP10 که سیگنال‌دهی مشابه NKG2D را تقویت می‌کند یا B4۲ (یک گیرنده فعال‌کننده مهم در NK)، جایگزین دامنه مرسوم CD28 در CARهای سلول T می‌شوند تا سیگنال دهی بهینه‌تری ایجاد گردد. ۳. مهندسی برای افزایش بقا و کارایی: از آنجا که سلول‌های NK فاقد حافظه ایمنولوژیک طولانی‌مدت سلول‌های T هستند، اغلب با چالش بقای کوتاه‌مدت در بدن مواجهند. یک راهکار ظریف، هم‌بیان کردن ژن‌های کمکی مانند سیتوکین IL-15 است. ترشح خودکار این سیتوکین، بقا، تکثیر و فعالیت ضدتوموری سلول‌های CAR-NK را در محیط ریزگرد تومور به طور قابل توجهی افزایش می‌دهد. [۱۰].

۳-۴-۲- مقدمه‌ای بر کاربرد CAR-T در بدخیمی‌های خونی

بدخیمی‌های خونی شامل گروهی از سرطان‌ها هستند که از سلول‌های خونساز و لنفوئیدی منشأ می‌گیرند و شامل لوسمی‌ها، لنفوم‌ها و میلوما می‌باشند. این بیماری‌ها به دلیل ماهیت سیستمیک خود و مقاومت نسبی در برابر شیمی‌درمانی‌های متداول، چالش‌های درمانی قابل توجهی ایجاد می‌کنند. در این میان، ایمنوتراپی با سلول‌های CAR-T به‌عنوان یکی از نوآورانه‌ترین روش‌ها، امید تازه‌ای در درمان بیماران مبتلا به بدخیمی‌های مقاوم یا عودکننده فراهم کرده است. سلول‌های T مهندسی‌شده با گیرنده‌های کایمیریک به‌طور خاص می‌توانند آنتی‌ژن‌های سطحی تومور را شناسایی کنند. در مورد بدخیمی‌های خونی، آنتی‌ژن CD19 که بر سطح سلول‌های B بیان می‌شود، به‌عنوان نخستین و موفق‌ترین هدف انتخاب شد. علت این انتخاب بیماران در عرض سه ماه به رمیسیون کامل دست یافتند. این یافته‌ها زمینه‌ساز تأیید FDA در سال ۲۰۱۷ شد.

ICANS از عوارض شایع و بالقوه خطرناک این درمان محسوب می‌شوند. برای نمونه، در کارآزمایی بالینی landmark موسوم به ELIANA، بیش از ۷۰ درصد از بیماران درجاتی از CRS را تجربه کردند که خوشبختانه در بسیاری از موارد با داروهای ضد-سیتوکینی مانند توسیلیزوماب قابل کنترل بود. ۳. چالش‌های دسترسی و مقیاس‌پذیری: فرآیند تولید CAR-T یک فرآیند شخصی‌سازی‌شده، پیچیده و بسیار پرهزینه است (جدول ۱). این ویژگی، دسترسی گسترده به این درمان پیشرفته را به‌ویژه برای بیماران ساکن در کشورهای با درآمد کم و متوسط، به شدت محدود کرده است.

این، با تولید سیتوکاین‌ها و تکثیر درون بدن، اثرات ضدتوموری قوی و پایدار ایجاد می‌کنند. وجود دومین‌های هم‌حرکی مانند ۴-BB۱ در طراحی نسل دوم CAR باعث افزایش دوام پاسخ و تشکیل سلول‌های حافظه شد [۸].

۴-۱-۳- چالش‌ها

با وجود این موفقیت‌های چشمگیر، درمان با CAR-T با چالش‌ها و محدودیت‌های مهمی روبه‌روست که باید مورد توجه قرار گیرند: ۱. عود بیماری با آنتی‌ژن منفی: یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های فرار تومور، عود با CD19 است؛ به این معنا که بخشی از بیماران، پس از پاسخ اولیه به درمان، با عود بیماری و جمعیتی از سلول‌های سرطانی مواجه می‌شوند که دیگر آنتی‌ژن CD19 را روی سطح خود بیان نمی‌کنند [۱۱]. ۲. عوارض سمی مرتبط با درمان: CRS و

جدول ۱: چالش‌ها و محدودیت‌های مهم در درمان با CAR-T.

Table 1: Important challenges and limitations in CAR-T therapy

چالش	ماهیت مشکل	زمان بروز	گروه‌های درگیر	راهکارهای کنونی
عود با آنتی‌ژن منفی	مکانیکی/تکاملی - فرار تومور از طریق تغییر فنوتیپ	هفته‌ها تا ماه‌ها پس از درمان	بیمارانی که ابتدا پاسخ داده‌اند	CARهای چندظرفیتی، هدف‌گیری آنتی‌ژن‌های جایگزین
سمیت‌ها	فیزیولوژیک - فعال‌سازی بیش از حد سیستم ایمنی	روزها تا هفته‌های اول پس از تزریق	اکثر بیماران (با شدت متغیر)	توسیلیزوماب، کورتیکواستروئیدها، پایش دقیق
محدودیت دسترسی	ساختاری/اقتصادی - چالش‌های تولید و توزیع	قبل از شروع درمان (مانع دسترسی)	بیماران در کشورهای کم‌درآمد و سیستم‌های ضعیف	تولید آلوژنیک، پلتفرم‌های تولید یکپارچه، مدل‌های قیمت‌گذاری نوین

سلول‌های لنفوئیدی مشخص می‌شوند. شایع‌ترین زیرگروه NHL، لنفوم سلول B بزرگ منتشر^۲ (DLBCL) است که حدود ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد را تشکیل می‌دهد. بیماران مبتلا به DLBCL معمولاً با رژیم‌های شیمی‌درمانی

۳-۴-۲- CAR-T در لنفوم‌های غیرهوچکینی (NHL)

لنفوم‌های غیرهوچکینی^۱ گروه ناهمگونی از بدخیمی‌های سلول‌های B و T هستند که با تکثیر کلونال و نامنظم

^۲ Diffuse Large B-Cell Lymphoma

^۱ Non-Hodgkin Lymphomas (NHL)

مقاوم/عودکننده به نرخ پاسخ کلی ۸۲ درصد و نرخ بهبودی کامل ۵۴ درصد دست یافته است. پیگیری‌های بلندمدت، پاسخ‌های پایدار را در بسیاری از بیماران تأیید کردند [۴]. تیسازنلکلوسل (tis-cel): در کارآزمایی JULIET بر روی بیماران بزرگسال با DLBCL مقاوم/عودکننده و فاقد گزینه‌های درمانی استاندارد، tis-cel موجب ایجاد پاسخ کلی ۵۲ درصد و بهبودی کامل در ۴۰ درصد بیماران شد [۱۳]. لیزوسل (liso-cel): داده‌های کارآزمایی TRANSCEND NHL 001 اثربخشی قابل قبول لیزوسل را با نرخ پاسخ کلی معادل ۷۳ درصد و بهبودی کامل ۵۳ درصد را نشان داد. نقطه تمایز اصلی این محصول، پروفایل ایمنی بهتر آن با بروز و شدت پایین‌تر عوارضی مانند CRS و ICANS گزارش شده است [۱۴] (جدول ۲).

استاندارد (مانند R-CHOP) درمان می‌شوند، اما در ۳۰ تا ۴۰ درصد موارد، بیماری مقاوم یا عودکننده (R/R) بروز می‌کند که پیش‌آگهی بسیار نامطلوبی دارد [۱۲]. پیشرفت‌های CAR-T در این زمینه تحولی اساسی ایجاد کرد، زیرا گزینه‌های درمانی مؤثر برای بیماران R/R محدود بودند. سلول‌های CAR-T ضد CD19 برای نخستین بار در این گروه از بیماران نتایج بالینی امیدوارکننده‌ای نشان دادند.

۳-۴-۲-۱- کارآزمایی‌های بالینی و اثربخشی

شواهد اثربخشی سه محصول اصلی CAR-T-cell در درمان لنفومهای سلول B بزرگ مقاوم یا عودکننده عمدتاً از کارآزمایی‌های بالینی محوری زیر نشأت می‌گیرد: آکسیکابتازن سیلولوسل (axi-cel): کارآزمایی ZUMA-1 که منجر به تأیید این محصول توسط FDA در سال ۲۰۱۷ شد، نشان داد که axi-cel در ۱۰۱ بیمار مبتلا به DLBCL

جدول ۲: شواهد اثربخشی سه محصول اصلی CAR-T-cell در درمان لنفومهای سلول B بزرگ مقاوم یا عودکننده.

Table 2: Evidence of efficacy of three major CAR-T-cell products in the treatment of refractory or relapsed large B-cell lymphomas.

وضعیت تأیید و ملاحظات	نتایج اثربخشی	کارآزمایی بالینی	محصول CAR-T-cell
تأیید FDA در ۲۰۱۷. مشاهده پاسخ‌های درمانی پایدار در پیگیری بلندمدت	نرخ پاسخ کلی ۸۲ درصد	ZUMA-1 (N=101)	آکسیکابتازن سیلولوسل
نتایج حاصله از جمعیتی که گزینه درمانی استاندارد دیگری نداشتند	نرخ پاسخ کلی ۵۲ درصد	JULIET (N=بزرگسالان با DLBCL)	تیسازنلکلوسل
مزیت اصلی: پروفایل ایمنی مطلوب‌تر با بروز کمتر CRS و ICANS	نرخ پاسخ کلی ۷۳ درصد	TRANSCEND NHL 001	لیزوسل

بدخیم، فعال‌سازی و تکثیر می‌شوند و در نهایت موجب لیز سلول‌های هدف می‌گردند. یکی از دلایل موفقیت بیشتر در NHL نسبت به سایر تومورها، دسترسی راحت‌تر سلول‌های

۳-۴-۲-۲- مکانیزم اثر

CAR-T ضد CD19 در لنفومهای سلول B مشابه ALL عمل می‌کند: با شناسایی مستقیم CD19 روی سلول‌های

CAR-T به توده‌های لنفوئیدی و کاهش موانع فیزیکی میکرو محیط تومور است [۶].

۳-۴-۲-۳ عوارض و محدودیت‌ها

با وجود اثربخشی چشمگیر، CAR-T در NHL نیز با عوارض و چالش‌هایی همراه است: CRS: در ZUMA-1، حدود ۹۳ درصد بیماران درجاتی از CRS را تجربه کردند، هرچند موارد شدید کمتر از ۱۵ درصد بود [۴]. ICANS: از عوارض مهم است که در حدود ۶۰ درصد بیماران مشاهده شد و در

برخی موارد تهدیدکننده حیات بود. عود بیماری: بخشی از بیماران، حتی پس از رمیسیون کامل، دچار عود می‌شوند. مکانیسم‌های عود شامل از دست دادن بیان CD19 یا مهار عملکرد CAR-T توسط میکرو محیط تومور است [۱۳]. دسترس‌پذیری محدود: تولید شخصی‌سازی شده همچنان مانعی بزرگ است. زمان تولید (۲ تا ۴ هفته) و هزینه بسیار بالا محدودیت ایجاد می‌کند (جدول ۳).

جدول ۳. عوارض و محدودیت‌های CAR-T در درمان لنفوم‌های غیرهوچکینی.

Table 3. Complications and limitations of CAR-T in the treatment of non-Hodgkin lymphoma.

محدودیت/عارضه	میزان بروز/مقیاس	ویژگی‌های کلیدی/ملاحظات
CRS	بروز بالا (۹۳ درصد در ZUMA-1)	• طیفی از خفیف تا شدید • موارد شدید کمتر از ۱۵ درصد • قابل کنترل با توسیلیزوماب و استروئیدها
ICANS	بروز قابل توجه (حدود ۶۰ درصد)	• ممکن است تهدیدکننده حیات باشد • اغلب با CRS همراهی دارد • نیازمند پایش عصبی دقیق
عود بیماری	در بخشی از بیماران (حتی پس از RC)	• مکانیسم‌ها: • فرار آنتی‌ژنی (مثلاً از دست دادن CD19) • مهار توسط microenviron تومور
محدودیت در دسترس‌پذیری	چالشی سیستمیک	• دلایل: • تولید شخصی‌سازی شده و پیچیده • زمان تولید طولانی (۲-۴ هفته) • هزینه بسیار بالا

۳-۴-۲-۴ چشم‌انداز آینده در NHL

پژوهش‌های جاری به دنبال بهبود کارایی و ایمنی CAR-T در لنفوم‌ها هستند. راهبردهای نوین شامل: استفاده از CAR-T دومین دوگانه^۱ برای هدف‌گیری هم‌زمان CD19 و CD22 یا CD20 به منظور جلوگیری از عود ناشی از دست

دادن آنتی‌ژن، مهندسی CAR-T برای ترشح سیتوکاین‌های ایمنی‌زا مانند IL-12 (نسل چهارم TRUCKs) و طراحی CAR-T آلوزنیک به‌جای سلول‌های اتولوگ، که می‌تواند هزینه‌ها و زمان تولید را کاهش دهد.

¹ Dual CARs

۳-۵- ایمونوتراپی با سلول‌های CAR-NK: منطق، مزایا و شواهد بالینی اولیه

سلول‌های کشته‌شده طبیعی به عنوان یکی از اجزای کلیدی سیستم ایمنی ذاتی، توانایی شناسایی و از بین بردن سلول‌های سرطانی و آلوده به ویروس را بدون نیاز به حساس‌سازی قبلی دارند. ویژگی بارز این سلول‌ها در تمایز میان سلول‌های خودی و غیرخودی به کمک تعادل سیگنال‌های فعال‌کننده و مهارکننده، آن‌ها را به گزینه مناسبی برای توسعه ایمونوتراپی‌های مبتنی بر CAR تبدیل کرده است [۱۵]. در مقایسه با سلول‌های T، سلول‌های NK دارای خطر کمتر در ایجاد عوارضی همچون بیماری پیوند علیه میزبان بوده و امکان استفاده از منابع آلوژنیک آن‌ها فراهم‌تر است [۲].

۳-۵-۱- منطق استفاده از CAR-NK

دلیل اصلی توجه به CAR-NKها، محدودیت‌های قابل‌توجه CAR-T در برخی زمینه‌هاست. به عنوان مثال، بروز طوفان سیتوکینی و نوروٹوکسیسیته از عوارض جدی CAR-T به شمار می‌روند. در مقابل، سلول‌های NK به دلیل تولید کنترل‌شده‌تر سیتوکین‌ها، عوارض کمتری در این زمینه ایجاد می‌کنند [۱۶]. همچنین، امکان تهیه سلول‌های NK از منابع مختلف نظیر خون محیطی، بند ناف، سلول‌های iPSC و خطوط سلولی فراهم است که مزیت بزرگی در توسعه محصولات «آماده مصرف»^۱ محسوب می‌شود [۱۷].

۳-۵-۲- مزایای CAR-NK نسبت به CAR-T

سلول‌های CAR-NK به لطف دارا بودن چندین مزیت کلیدی، توجه زیادی را در حوزه ایمونوتراپی به خود جلب کرده‌اند: ایمنی بالاتر؛ این سلول‌ها با تولید سیتوکین‌های التهابی کم‌تر، با خطر کاهش‌یافته‌ای از سندرم آزادسازی

سیتوکین و بیماری پیوند علیه میزبان^۲ همراه هستند. کاربرد آلوژنیک: برخلاف سلول‌های CAR-T که معمولاً باید از خود بیمار تهیه شوند (اتولوگ)، سلول‌های CAR-NK را می‌توان از اهداکنندگان سالم به عنوان یک محصول "آماده مصرف" تولید کرد که دسترسی به درمان را سریع‌تر و آسان‌تر می‌کند. فعالیت ضدتوموری دوگانه: سلول‌های CAR-NK نه تنها از طریق CAR طراحی‌شده، بلکه از طریق مکانیسم‌های کشندگی ذاتی سلول‌های NK (مانند شناسایی استرس سلولی) نیز به تومور حمله می‌کنند. این ویژگی، احتمال فرار تومور از سیستم ایمنی را کاهش می‌دهد. منابع سلولی متنوع و مقیاس‌پذیر: امکان استفاده از منابع مختلفی مانند سلول‌های بنیادی پرتوان القا شده و خون بند ناف، زمینه را برای تولید انبوه و مقرون به‌صرفه‌تر این سلول‌ها فراهم می‌سازد. این ویژگی‌ها CAR-NK را به گزینه‌ای جذاب و قدرتمند در نسل بعدی درمان‌های سلولی تبدیل کرده‌اند (جدول ۴).

۳-۵-۳- شواهد بالینی اولیه

نخستین شواهد بالینی از اثربخشی CAR-NK در کارآزمایی Rezvani و همکاران در مرکز پزشکی MD Anderson ارائه شد که در آن، سلول‌های CAR-NK مشتق از خون بند ناف علیه CD19 در بیماران مبتلا به ALL و NHL مورد استفاده قرار گرفتند. نتایج نشان داد که در ۷ نفر از ۱۱ بیمار، پاسخ بالینی قابل‌توجهی بدون بروز CRS یا ICANS مشاهده شد [۱۸]. علاوه بر این، مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که CAR-NKها علیه طیف گسترده‌ای از آنتی‌ژن‌ها از جمله CD19، CD22، BCMA و HER2 قابل طراحی هستند [۱۹]. در تومورهای جامد نیز پژوهش‌های اولیه روی CAR-NKهای هدفمند علیه HER2 و GD2 امیدبخش

² Graft-versus-host disease (GvHD)

¹ Off-the-shelf

بوده‌اند، اگرچه همچنان چالش‌های متعددی مانند نفوذ به میکرو محیط تومور باقی مانده است [۲۰].

جدول ۴. مزایای کلیدی سلول‌های CAR-NK.

Table 4. Key benefits of CAR-NK cells.

پیامد/مزیت	توضیح و مکانیسم	ویژگی
کاهش چشمگیر خطر بروز CRS و بیماری پیوند علیه میزبان (GvHD)	تولید سیتوکین‌های التهابی کم‌تر (مانند IL-1, IL-6) و عدم بروز GvHD شدید.	پروفایل ایمنی برتر
امکان ساخت "محصول آماده برای مصرف" از اهداکنندگان سالم برای درمان تعداد زیادی از بیماران	عدم وابستگی به شناسایی آنتی‌ژن اختصاصی میزبان (خودی/غیرخودی) توسط گیرنده‌های ذاتی NK.	قابلیت تولید آلوژنیک
کاهش احتمال فرار آنتی‌ژنی تومور و افزایش کارایی کلی درمان	• فعالیت مرتبط با CAR: هدفگیری اختصاصی آنتی‌ژن تومور. • فعالیت ذاتی NK: شناسایی و تخریب سلول‌های سرطانی از طریق گیرنده‌های فعال‌کننده طبیعی (مانند NKG2D).	فعالیت ضدتوموری دوگانه
تسهیل تولید انبوه، استاندارد و مقرون به‌صرفه برای دسترسی گسترده‌تر.	استفاده از منابعی مانند خون بند ناف، رده سلولی NK-92 و سلول‌های بنیادی پرتوان القا شده (iPSCها).	منابع سلولی متنوع و مقیاس‌پذیر

۳-۵-۴- وضعیت کنونی و مسیر آینده

با توجه به مزایا و ایمنی بیشتر CAR-NKها، انتظار می‌رود این سلول‌ها در آینده نزدیک به عنوان مکمل یا حتی جایگزین بالقوه‌ای برای CAR-T مطرح شوند. با این حال، نیاز به داده‌های بالینی گسترده‌تر، به‌ویژه در زمینه تومورهای جامد، همچنان باقی است. استفاده از فناوری‌های ویرایش ژن مانند CRISPR-Cas9 برای افزایش دوام و کارایی CAR-NKها از مهم‌ترین جهت‌گیری‌های پژوهشی در این حوزه محسوب می‌شود.

۳-۶- چالش‌ها در تومورهای جامد

ایمونوتراپی با سلول‌های CAR، اگرچه در درمان بدخیمی‌های خونی انقلابی ایجاد کرده است، اما در تومورهای جامد همچنان با محدودیت‌های جدی روبه‌روست. ماهیت پیچیده میکرو محیط تومور، ناهمگونی آنتی‌ژنی و

موانع دسترسی فیزیکی، از مهم‌ترین عوامل کاهش اثربخشی این رویکرد محسوب می‌شوند [۲۱].

۳-۶-۱- ناهمگونی آنتی‌ژنی^۱

یکی از مشکلات بنیادین در تومورهای جامد، عدم وجود یک آنتی‌ژن اختصاصی و یکنواخت است. برخلاف بدخیمی‌های خونی که آنتی‌ژن‌هایی مانند CD19 به‌طور گسترده و پایدار بیان می‌شوند، در تومورهای جامد بیان آنتی‌ژن‌ها اغلب ناهمگن و پویا است [۲۲]. این مسئله منجر به «فرار آنتی‌ژنی» می‌شود؛ پدیده‌ای که در آن سلول‌های توموری فاقد آنتی‌ژن هدف باقی می‌مانند و رشد تومور ادامه می‌یابد.

¹ Antigen Heterogeneity

۳-۶-۲- موانع فیزیکی و دسترسی سلول‌ها به توده توموری

تومورهای جامد دارای ساختار فشرده، استروما غنی و عروق غیرطبیعی هستند که مانع نفوذ سلول‌های CAR به بافت می‌شوند. ماتریکس خارج سلولی متراکم و حضور فیبروبلاست‌های مرتبط با تومور^۱ سد فیزیکی مهمی ایجاد می‌کند [۲۳]. در نتیجه، حتی اگر سلول‌های CAR توانایی شناسایی آنتی‌ژن را داشته باشند، دسترسی کافی به سلول‌های توموری ندارند.

۳-۶-۳- میکرو محیط تومور سرکوبگر

میکرو محیط تومور نقش کلیدی در ناکامی CARها ایفا می‌کند. سلول‌های سرکوبگر ایمنی مانند Treg، ماکروفاژهای نوع M2 و سلول‌های MDSC، با ترشح سیتوکاین‌هایی نظیر TGF- β و IL-10، فعالیت سلول‌های CAR را مهار می‌کنند [۲۴]. علاوه بر این، بیان بالای مولکول‌های مهارکننده‌ای مانند PD-L1 در تومورهای جامد منجر به خستگی سلول‌های CAR می‌شود.

۳-۶-۴- ایمنی و اثرات جانبی

مشکل دیگر در تومورهای جامد، خطر بروز سمیت است. چون بسیاری از آنتی‌ژن‌های هدفمند در تومورهای جامد، به درجاتی در بافت‌های طبیعی هم بیان می‌شوند، سلول‌های CAR می‌توانند منجر به آسیب‌های شدید بافتی شوند. نمونه کلاسیک این مسئله، بروز سمیت کشنده در بیماران دریافت‌کننده CAR-T ضد HER2 بود که در ریه طبیعی نیز بیان می‌گردد.

۳-۶-۵- محدودیت در دوام پاسخ‌ها

حتی در مواردی که پاسخ اولیه نیز مشاهده می‌شود، دوام آن در تومورهای جامد محدود است. علت این امر به عوامل

مختلفی همچون خستگی سلول‌های CAR، فقدان بقای طولانی‌مدت آن‌ها در محیط توموری و مکانیسم‌های مقاومت تطبیقی تومور بازمی‌گردد.

۳-۶-۶- راهکارهای پیشنهادی برای غلبه بر چالش‌ها

برای غلبه بر این مشکلات، رویکردهای متعددی پیشنهاد شده است: CARهای نسل جدید با قابلیت هدف‌گیری چند آنتی‌ژن برای کاهش احتمال فرار آنتی‌ژنی، ترکیب CAR با درمان‌های دیگر مانند مهارکننده‌های ایست‌های بازرسی ایمنی برای مقابله با خستگی سلول‌ها، مهندسی سلول‌ها جهت ترشح سیتوکاین‌های فعال‌کننده مانند IL-12 (که به CAR-TRUCKs^۲ معروفند) برای بازبرنامه‌ریزی میکرو محیط تومور، اصلاح آنزیمی برای نفوذ بهتر به ماتریکس خارج سلولی از طریق بیان آنزیم‌هایی مانند هیالورونیداز و انتقال موضعی از جمله تزریق مستقیم به داخل تومور یا حفرات بدن (مثلا صفاق در کارسینوماتوز). در مجموع، چالش‌های تومورهای جامد باعث شده‌اند که موفقیت CARها در این حوزه محدود باشد. اگرچه شواهد اولیه نشان‌دهنده امکان‌پذیر بودن استفاده از CAR-T و CAR-NK در برخی تومورهای جامد است، اما نیاز به نوآوری‌های فناورانه و رویکردهای ترکیبی برای غلبه بر موانع زیستی و ایمنی، همچنان یک ضرورت اساسی است. مسیر آینده تحقیقاتی باید بر مهندسی چندسطحی سلول‌ها و تطبیق درمان با ویژگی‌های فردی بیماران متمرکز باشد [۲۲].

۳-۷-۷- فرآیند تولید، مقیاس‌پذیری و هزینه‌ها

۳-۷-۱- فرآیند تولید CAR-T و CAR-NK

² T cells Redirected for Universal Cytokine Killing

¹ Cancer-Associated Fibroblasts (CAFs)

سلول‌های CAR پس از تکمیل مراحل فوق و تحت شرایط GMP، به بیمار بازگردانده می‌شوند. بیماران معمولاً پیش از تزریق تحت شیمی‌درمانی پیش‌تزریق قرار می‌گیرند تا فضای مناسبی برای تکثیر سلول‌های CAR ایجاد شود [۴].

۳-۸- چالش‌های مقیاس‌پذیری

تولید سلول‌های CAR شخصی‌سازی‌شده به دلیل نیاز به پردازش فردی، محدودیت‌های جدی در مقیاس‌پذیری دارد: زمان‌بر بودن فرآیند: تولید CAR-T حدود ۲ تا ۴ هفته زمان می‌برد، که برای بیماران با بیماری سریع پیش‌رونده محدودیت ایجاد می‌کند [۱۳]. کیفیت سلول‌های اولیه: عملکرد سلول‌های T بیمار ممکن است تحت تأثیر درمان‌های پیشین مانند شیمی‌درمانی کاهش یافته باشد. نیاز به زیرساخت پیشرفته: محیط کشت تخصصی، تجهیزات GMP و تیم‌های فنی آموزش‌دیده، هزینه و پیچیدگی تولید را افزایش می‌دهند. راهکارهای بالقوه برای غلبه بر این محدودیت‌ها شامل توسعه سلول‌های آلوژنیک CAR-T یا CAR-NK است که می‌توانند به‌صورت آماده برای استفاده تولید و در چندین بیمار مورد استفاده قرار گیرند [۲].

۳-۹- ملاحظات اقتصادی

هزینه‌های تولید و درمان با سلول‌های CAR بسیار بالاست و یکی از چالش‌های اصلی در دسترس‌پذیری جهانی به حساب می‌آید. هزینه درمان CAR-T بسته به محصول، بین ۳۰۰,۰۰۰ تا ۵۰۰,۰۰۰ دلار برای هر بیمار برآورد می‌شود. CAR-NK: با توجه به امکان تولید مقیاس‌پذیر و منابع آلوژنیک، انتظار می‌رود هزینه‌ها نسبت به CAR-T کاهش یابد، اما هنوز داده‌های اقتصادی محدود است [۱۶]. عوامل مؤثر بر هزینه شامل زمان تولید، مواد مصرفی، کادر فنی، نیاز به نظارت دقیق و تجهیزات GMP است. همچنین، هزینه درمان عوارض جانبی مانند CRS و ICANS نیز باید لحاظ شود.

فرآیند تولید سلول‌های CAR شامل چند مرحله اصلی است که هر کدام نیازمند فناوری پیشرفته و استانداردهای کیفیت بالاست:

۳-۱-۷-۱- جمع‌آوری سلول‌ها^۱

برای CAR-T، سلول‌های T از خون محیطی بیمار یا اهداکننده سالم جمع‌آوری می‌شوند. برای CAR-NK نیز منابع متنوعی نظیر خون بند ناف، سلول‌های iPSC و خطوط NK در دسترس است [۲۰].

۳-۲-۱-۷-۳- مهندسی ژنتیکی

سلول‌ها به‌طور معمول با استفاده از وکتورهای لنتی‌ویروسی یا رتروویروسی، ژن گیرنده CAR را وارد می‌کنند. این مرحله تعیین‌کننده سطح بیان CAR و توانایی تکثیر سلول‌ها در بدن است [۶].

۳-۳-۱-۷-۳- تکثیر برون حیاتی^۲

پس از انتقال ژن، سلول‌ها در محیط کشت مناسب و با افزودن سیتوکاین‌های تحریک‌کننده مانند IL-2، IL-15 یا IL-21 تکثیر می‌شوند. در CAR-NK، IL-15 نقش کلیدی در حفظ بقای سلول‌ها و فعالیت کشندگی دارد [۱۷].

۳-۴-۱-۷-۳- کنترل کیفیت و آزمایش‌های ایمنی

قبل از تزریق به بیمار، سلول‌ها باید از نظر خلوص، سطح بیان CAR، قابلیت تکثیر، عدم آلودگی میکروبی و ویروسی آزمایش شوند. این مرحله بسیار حیاتی است، زیرا هرگونه آلودگی یا نقص عملکرد می‌تواند عواقب جدی برای بیمار داشته باشد.

۳-۵-۱-۷-۳- تزریق به بیمار

^۱ Leukapheresis

^۲ Ex vivo

۳-۱۰- مسیر آینده برای بهبود تولید و کاهش هزینه‌ها

اتوماسیون و میکروفلوئیدیک: استفاده از سیستم‌های خودکار برای کشت و تکثیر سلول‌ها می‌تواند کیفیت یکنواخت و کاهش هزینه را فراهم کند. ویرایش ژن برای دوام طولانی و فعالیت بهتر: مهندسی CAR-T یا CAR-NKها برای کاهش نیاز به دوزهای متعدد و افزایش اثربخشی. سلول‌های آلوژنیک و آماده مصرف: امکان تولید انبوه و کاهش هزینه و زمان تحویل به بیمار.

۳-۱۱- ایمنی، مقررات و ملاحظات اخلاقی

۳-۱۱-۱- ایمنی بالینی

با وجود اثربخشی قابل توجه CAR-T و CAR-NK، نگرانی‌های ایمنی همچنان چالش اصلی هستند. CRS: شایع‌ترین عارضه CAR-T است که به دلیل تولید بیش از حد سیتوکاین‌ها توسط سلول‌های CAR ایجاد می‌شود. شدت CRS از تب خفیف تا اختلالات تهدیدکننده حیات متغیر است [۴]. مدیریت CRS شامل استفاده از توسیلیزومب و گلوکوکورتیکوئیدها است. ICANS: برخی بیماران دچار اختلالات عصبی می‌شوند که می‌تواند از سردرد و گیجی تا تشنج و انسفالوپاتی شدید متغیر باشد. خطرات طولانی‌مدت: شامل خستگی سلول‌های CAR، از دست رفتن پاسخ، و بروز عفونت ناشی از نقص ایمنی بعد از لیمفودپلشن است. در CAR-NK، داده‌ها نشان می‌دهد که عوارض CRS و ICANS به میزان قابل توجهی کمتر از CAR-T است، و GvHD نیز مشاهده نشده است [۱۶].

۳-۱۱-۲- مقررات نظارتی

تولید و استفاده از سلول‌های CAR تحت نظارت سازمان‌های بین‌المللی و ملی قرار دارد: GMP^۱: تمامی مراحل تولید، از

جمع‌آوری سلول‌ها تا تزریق، باید مطابق استانداردهای GMP انجام شود. FDA و EMA: در ایالات متحده، CAR-Tها تحت مقررات FDA به‌عنوان محصولات ژن‌درمانی و زیست‌دارویی پیشرفته ارزیابی می‌شوند. مشابه آن در اروپا توسط EMA بررسی می‌گردد [۲۵]. پیگیری طولانی‌مدت: بیماران تحت درمان CAR باید برای مدت حداقل ۱۵ سال تحت پایش ایمنی و بررسی خطرات ژنتیکی احتمالی قرار گیرند، به ویژه برای محصولات آلوژنیک یا ویرایش ژنی.

۳-۱۱-۳- ملاحظات اخلاقی

ایمونوتراپی مبتنی بر CAR با چالش‌های اخلاقی قابل توجهی همراه است: دسترسی و عدالت درمانی: هزینه‌های بالای درمان می‌تواند منجر به نابرابری در دسترسی بیماران شود [۲۵]. اطلاع‌رسانی و رضایت آگاهانه: بیماران باید از ریسک‌های بالقوه CRS، ICANS و اثرات طولانی‌مدت مطلع باشند. در CAR-NK نیز داده‌های محدود بالینی نیاز به توضیح شفاف دارد. استفاده از منابع آلوژنیک و iPSCها: نگرانی‌هایی در مورد منشأ سلول‌ها و ریسک‌های ژنتیکی بالقوه وجود دارد. ویرایش ژنی برای افزایش بقای سلول‌ها یا کاهش مهار ایمنی می‌تواند پیامدهای غیرمنتظره داشته باشد [۱۷]. کارآزمایی‌های بالینی در تومورهای جامد: استفاده از CAR-T یا CAR-NK در تومورهای جامد، به دلیل ریسک سمیت، نیازمند رعایت شدید ملاحظات اخلاقی است [۲۶]. ایمنی و ملاحظات اخلاقی، عناصر جدایی‌ناپذیر توسعه CAR-T و CAR-NK هستند. مدیریت عوارض، رعایت مقررات سختگیرانه تولید و پایش طولانی‌مدت، تضمین‌کننده استفاده ایمن و اخلاقی از این فناوری محسوب می‌شوند. CAR-NK با پروفایل ایمنی بهتر، فرصت کاهش ریسک‌ها و توسعه محصولات آلوژنیک را فراهم می‌کند، اما نیاز به پایش مستمر و تحقیقات بیشتر دارد.

¹ Good Manufacturing Practice

۳-۱۲- پیشرفت‌ها و نوآوری‌های اخیر در CAR-T و CAR-NK

در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های فناورانه و نوآوری‌های مهندسی ژنتیک، زمینه را برای افزایش اثربخشی و ایمنی سلول‌های CAR فراهم کرده است. نسل‌های جدید CAR با طراحی چنددامنه‌ای و منطق شرطی، امکان هدف‌گیری دقیق‌تر و کاهش عوارض جانبی را فراهم می‌کنند [۲۷]. یکی از نوآوری‌های مهم، توسعه CAR-TRUCKs است که سلول‌ها را قادر می‌سازد سیتوکاین‌های فعال‌کننده میکرو محیط تومور را ترشح کنند و در نتیجه نفوذ و بقای سلول‌ها در تومورهای جامد بهبود یابد [۲۸]. Universal CARs یا CAR های قابل انتقال بین بیماران، از طریق مهندسی ژنوم و حذف TCR و HLA، امکان تولید سلول‌های آلوژنیک را فراهم کرده‌اند که به کاهش زمان تولید و هزینه‌ها کمک می‌کند [۲۹]. همچنین، ویرایش ژنوم با CRISPR-Cas9 به افزایش دوام، مقاومت در برابر مهار ایمنی و کاهش ریسک خستگی سلول‌های CAR کمک کرده است. ترکیب CAR با مهارکننده‌های نقاط بازرسی^۱ و توسعه روش‌های تحویل in vivo نیز از جمله نوآوری‌های اخیر است که امکان کاهش عوارض و افزایش اثربخشی را فراهم می‌کند [۲۸]. در زمینه CAR-NK، پیشرفت‌هایی مانند استفاده از IL-15 در طراحی CAR، تولید سلول‌های NK از iPSC و بهبود پروفایل ایمنی، افق جدیدی برای کاربردهای بالینی فراهم کرده است. این نوآوری‌ها نشان می‌دهند که فناوری CAR به سرعت در حال تکامل است و پتانسیل بالایی برای گسترش درمان به انواع مختلف تومورها و منابع سلولی دارد. توسعه سلول‌های چندوظیفه‌ای یا مهندسی چندسلولی نیز چشم‌انداز جدیدی ایجاد کرده است. نمونه‌هایی از این فناوری شامل CAR-Macrophages و سلول‌های دورگه CAR-NK-T هستند که می‌توانند همزمان نقش کشندگی

سلولی و بازبرنامه‌ریزی میکرو محیط تومور را ایفا کنند [۳۰]. در زمینه تومورهای جامد، نوآوری‌هایی مانند طراحی CARهای منطق‌پایه و CAR های دو یا چند-خاصیتی^۲ به منظور هدف‌گیری همزمان چند آنتی‌ژن، احتمال فرار آنتی‌ژنی را کاهش می‌دهد و ایمنی درمان را بهبود می‌بخشد. پزشکی شخصی نیز نقش مهمی در آینده CAR دارد. با استفاده از اطلاعات ژنتیکی و ایمونولوژیک بیماران، می‌توان CARهای اختصاصی با توانایی مقابله با ویژگی‌های فردی تومور طراحی کرد. این رویکرد احتمال موفقیت درمان و دوام پاسخ‌ها را افزایش می‌دهد. علاوه بر این، تحویل سلول‌های CAR و روش‌های کاهش هزینه و زمان تولید مسیر توسعه گسترده‌تر این درمان‌ها را هموار می‌کند. ترکیب این فناوری‌ها با هوش مصنوعی و مدل‌های پیش‌بینی‌کننده، می‌تواند طراحی درمان‌های شخصی و بهینه را سرعت بخشد. چشم‌انداز آینده CAR-T و CAR-NK روشن است، اما نیازمند تحقیقات بیشتر، نوآوری در مهندسی سلول، ترکیب درمان‌ها و توجه به پزشکی شخصی برای دستیابی به اثربخشی پایدار و ایمن در بیماران مختلف می‌باشد.

۳-۱۳- محدودیت‌های کلیدی در توسعه

علیرغم پتانسیل درمانی بالا، سلول‌های CAR-T و CAR-NK با چالش‌های متعددی روبرو هستند که توسعه بالینی آنها را با محدودیت مواجه ساخته است. دوام محدود و خستگی سلولی: پایداری و بقای این سلول‌ها در بدن اغلب کوتاه‌مدت است و خستگی سلولی پس از چند هفته یا ماه، باعث کاهش کارایی درمانی می‌شود. فرار آنتی‌ژنی تومور: به‌ویژه در تومورهای جامد، ناهمگونی بیان آنتی‌ژن و از دست دادن آنتی‌ژن هدف منجر به عود بیماری می‌گردد. پیچیدگی‌های مهندسی سلولی: غلبه بر محیط سرکوب

² Dual/Trispecific

¹ Checkpoint inhibitors

اقتصادی، فناوری و داده‌های بالینی روبرو است. برای فائق آمدن بر این چالش‌ها، تمرکز بر نوآوری در فناوری‌های مهندسی سلول، انجام کارآزمایی‌های بالینی گسترده‌تر و توسعه موفق محصولات آلوژنیک و آماده به مصرف ضروری است (جدول ۵).

کننده ایمنی تومور و تضمین بقای سلول‌ها، نیازمند استراتژی‌های مهندسی پیچیده‌ای نظیر بیان سیتوکاین‌های تقویت‌کننده (مانند IL-15) یا مقاوم‌سازی در برابر فاکتورهای بازدارنده است. به طور خلاصه، توسعه درمان‌های مبتنی بر CAR با موانع چندوجهی در حیطه‌های ایمنی،

جدول ۵. محدودیت‌های کلیدی در توسعه درمان با سلول‌های CAR-T و CAR-NK.

Table 5. Key limitations in the development of CAR-T and CAR-NK cell therapies.

دسته چالش	چالش خاص	توصیف و مکانیسم	راهکارهای ممکن
محدودیت‌های سلولی	دوام محدود و خستگی سلولی	سلول‌های تزریق شده پس از چند هفته یا ماه در بدن باقی نمانده و دچار "فرسودگی" می‌شوند که منجر به از دست دادن عملکرد ضدتوموری می‌شود.	• مهندسی بیان سیتوکاین‌های بقا (مثل IL-15) • استفاده از دامنه‌های هم‌تحریکی نسل جدید (مثل BB1-4)
فرار توموری	فرار آنتی‌ژنی	سلول‌های توموری با از دست دادن بیان آنتی‌ژن هدف (مثلاً CD19)، از شناسایی توسط سلول‌های CAR فرار می‌کنند. این مشکل در تومورهای جامد شایع‌تر است.	• توسعه CARهای دو یا چند-خاصیتی^۱ • هدف‌گیری آنتی‌ژن‌های ضروری برای بقای تومور
موانع فناوری	مهندسی پیچیده	غلبه بر محیط سرکوبگر تومور و تضمین بقای سلول‌ها نیازمند اضافه کردن ژن‌های متعدد (مثلاً ژن‌های مقاوم به سیتوکاین‌های بازدارنده یا گیرنده‌های شیمی) به طرح CAR است.	• بهینه‌سازی پلتفرم‌های ویروسی و غیرویروسی انتقال ژن • توسعه پلتفرم‌های "کارتی" ماژولار
محدودیت‌های کلان	چالش‌های ایمنی، اقتصادی و بالینی	• ایمنی: عوارضی مانند CRS و ICANS • اقتصادی: هزینه بسیار بالای تولید شخص‌سازی شده • بالینی: نیاز به داده‌های کارآزمایی بیشتر برای اثبات کارایی بلندمدت	• توسعه محصولات آلوژنیک و آماده برای مصرف • استانداردسازی و اتوماسیون فرآیند تولید • انجام کارآزمایی‌های بالینی گسترده‌تر و چندمرکزه

¹ Bispecific/Tandem

۳-۱۴- نتیجه‌گیری و توصیه‌ها

Tumors, New England Journal of Medicine, p. 339. DOI: 10.1056/NEJMoa1910607

- 3) Maude et al., 2018, Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia, New England Journal of Medicine, pp. 439-448. DOI: 10.1056/NEJMoa1709866
- 4) Neelapu et al., 2017, Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma New England Journal of Medicine, pp. 2531-2544. DOI: 10.1056/NEJMoa1707447
- 5) Sadelain et al., 2013, The basic principles of chimeric antigen receptor (CAR) design, Cancer Discovery, pp. 3. DOI:10.1158/2159-8290.CD-12-0548
- 6) June, 2018, CAR T cell immunotherapy for human cancer, Science, p. 1361-1364. DOI:10.1126/Science.aar6711
- 7) Eshhar, 1997, The T-body approach to cancer immunotherapy: From basic research to clinical application, Springer Seminars in Immunopathology, p. 367. DOI: 10.1007/BF00970292
- 8) Sharpe et al., 2015, Genetically modified T cells for cancer therapy: opportunities and challenges, Disease Models and Mechanisms, p. 337-350. DOI: 10.1242/dmm.018036
- 9) Kalos, 2011, T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia, Science Translational Medicine, p. 95. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002842
- 10) Rezvani, 2017, Engineering natural killer cells for cancer immunotherapy, Molecular Therapy, p. 1942. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.06.012

ایمونوتراپی مبتنی بر سلول‌های CAR-T و CAR-NK، به‌ویژه در درمان بدخیمی‌های خونی، تحول قابل توجهی ایجاد کرده و اثربخشی بالینی چشمگیری نشان داده است [۵۶]. با این حال، در تومورهای جامد، محدودیت‌هایی از جمله فرار آنتی‌ژنی، موانع میکرو محیط تومور و چالش‌های دسترسی سلول‌ها مانع موفقیت کامل این روش‌ها شده‌اند [۶]. پیشرفت‌های فناورانه، از جمله نسل‌های جدید CAR، CAR-TRUCK، CARهای چندوظیفه‌ای و ویرایش ژنوم، فرصت‌های بالقوه‌ای برای بهبود اثربخشی و ایمنی فراهم کرده‌اند [۵۸]. CAR-NK با پروفایل ایمنی بهتر و امکان تولید، مسیر دسترسی سریع و مقرون‌به‌صرفه‌تر به درمان را هموار می‌کند [۵۹]. با توجه به محدودیت‌های اقتصادی، مقیاس‌پذیری و داده‌های بالینی محدود، توصیه می‌شود که تحقیقات آینده بر ترکیب CAR با مهار کننده‌های نقاط بازرسی، مهندسی چندسلولی و پزشکی شخصی تمرکز کنند [۳۱]. همچنین، پایش طولانی‌مدت بیماران و رعایت ملاحظات اخلاقی، ایمنی و مقررات، برای توسعه پایدار این درمان‌ها ضروری است. در نهایت، تلفیق نوآوری‌های مهندسی سلول و داده‌های بالینی گسترده، آینده‌ای امیدوارکننده برای CAR-T و CAR-NK در درمان سرطان، به‌ویژه در تومورهای جامد، رقم خواهد زد.

منابع :

- 1) Porter et al., 2011, Chimeric antigen receptor-modified T cells in chronic lymphoid leukemia, New England Journal of Medicine, pp. 725-733. DOI: 10.1056/NEJMoa1103849
- 2) Liu, 2020, Use of CAR-Transduced Natural Killer Cells in CD19-Positive Lymphoid

- 11) Kalos, 2011, T cells with chimeric antigen receptors have potent antitumor effects and can establish memory in patients with advanced leukemia, *Science Translational Medicine*, p. 95. DOI: 10.1126/scitranslmed.3002842
- 12) Rezvani, 2017, Engineering natural killer cells for cancer immunotherapy, *Molecular Therapy*, p. 1942. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.06.012
- 13) Gardner, 2017, B-cell acute lymphoblastic leukemia with CD19 loss after blinatumomab therapy, *New England Journal of Medicine*, p. 2530. DOI: 10.1056/NEJMc1700150
- 14) Sehn, 2021, Diffuse large B-cell lymphoma: optimizing outcome in the context of clinical and biologic heterogeneity, *Blood*, p. 564. DOI: 10.1056/NEJMra2027612
- 15) Schuster, 2019, Tisagenlecleucel in adult relapsed or refractory diffuse large B-cell lymphoma, *New England Journal of Medicine*, p. 45. DOI: 10.1056/NEJMoal804980
- 16) Abramson, 2020, Lisocabtagene maraleucel for patients with relapsed or refractory large B-cell lymphomas (TRANSCEND NHL 001): a multicentre seamless design study, *The Lancet*, p. 705. DOI: 10.1016/S0140-6736(20)31366-0
- 17) Vivier, 2011, Innate or adaptive immunity? The example of natural killer cells, *Science*, p.44-9. DOI: 10.1126/science.1198687
- 18) Rezvani et al., 2017, Engineering Natural Killer Cells for Cancer Immunotherapy, *Molecular Therapy*, p. 1769-1781. DOI: 10.1016/j.ymthe.2017.06.012
- 19) Shimasaki et al., 2020, NK cells for cancer immunotherapy, *Nature Reviews Clinical Oncology*, p. 85. DOI: 10.1038/s41573-019-0052-1
- 20) Rezvani et al., 2015, The application of natural killer cell immunotherapy for the treatment of cancer. *Frontiers in Immunology*, p. 115. DOI: 10.3389/fimmu.2015.00578
- 21) Shimasaki, N., Coustan-Smith, E., Kamiya, T., & Campana, D. (2020). Expansion and characterization of human natural killer cells for cancer immunotherapy. *Cytotherapy*, P.88 DOI: 10.1016/j.jcyt.2020.01.001
- 22) Liu et al., 2018, Cord blood NK cells engineered to express IL-15 and a CD19-targeted CAR show long-term persistence and potent antitumor activity. *Leukemia*, PP. 520-531. DOI: 10.1038/s41375-017-0005-9
- 23) Newick et al., 2017, CAR T Cell Therapy for Solid Tumors, *Annual Review of Medicine*, p. 79, DOI: 10.1146/annurev-med-062315-120245
- 24) Majzner & Mackall, 2018, Tumor Antigen Escape from CAR T-cell Therapy, *Cancer Discovery*, p. 1219-1226. DOI: 10.1158/2159-8290.CD-18-0442
- 25) Zhao et al., 2019, Seeking biomarkers for acute graft-versus-host disease: where we are and where we are heading? *Biomarker Research*, p. 133 DOI: 10.1186/s40364-019-0167-x
- 26) Joyce et al., 2021, Women in cancer research and oncology, *Cancer Cell*, p. 285-287. DOI: 10.1016/j.ccell.2021.02.008
- 27) Maus & Levine, 2016, Chimeric Antigen Receptor T-Cell Therapy for the Community Oncologist *Annual Review of Medicine, Oncologist*, p. 608-17, DOI: 10.1634/theoncologist.2015-0421
- 28) Morgan et al., 2010, Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB₂, *Molecular Therapy*, p. 1127, DOI: 10.1038/mt.2010.24

- 29) Fesnak et al., 2016, Engineered T cells: the promise and challenges of cancer immunotherapy, *Nature Reviews Drug Discovery*, p. 566-81. DOI: 10.1038/nrc.2016.97
- 30) Rydyznski & Waggoner, 2015, Boosting vaccine efficacy the natural (killer) way, *Trends in Immunology*, p. 536-46. DOI: 10.1016/j.it.2015.07.004
- 31) Depil et al., 2020, 'Off-the-shelf' allogeneic CAR T cells: development and challenges, *Nature Reviews Drug Discovery*, p. 185-199., DOI: 10.1038/s41573-019-0051-2
- 32) Rafiq et al., 2020, Engineering strategies to overcome the current roadblocks in CAR T cell therapy, *Nature Reviews Clinical Oncology*, p. 147-167. DOI: 10.1038/s41571-019-0297-y
- 33) Klichinsky et al., 2020, Human chimeric antigen receptor macrophages for cancer immunotherapy, *Nature Biotechnology*, p. 947-53. DOI: 10.1038/s41587-020-0462-y

MICROBIAL BIOTECHNOLOGY AND
BIOPROCESS ENGINEERING02157416262
02157416806 <https://mbbe.irost.ir> <https://mbbe.irost.ir>

Exploring novel strategies for engineering CAR-NK and CAR-T cells to overcome the microenvironment of solid tumors

Mehdi Mondali  ^{1*}^{*1} Master's student in cellular and molecular biology, Imam Hussein Comprehensive University, Tehran, Iran.

Article Info

Document Type:
Review Paper**Paper History:**
Received: 2025-09-10
Revised: 2026-02-21
Accepted: 2026-02-23**Keywords:**CAR-T,
CAR-NK,
Cancer Immunotherapy,
Hematologic
Malignancies,
Solid Tumors,
Future Perspectives

ABSTRACT

Objective: Engineered cell-based immunotherapy, particularly CAR-T and CAR-NK, has revolutionized cancer treatment over the past decade. CAR-T cells were first successfully used in the treatment of hematologic malignancies such as pediatric acute lymphoblastic leukemia and non-Hodgkin's lymphoma, demonstrating remarkable clinical outcomes. The development of various CAR generations, incorporating co-stimulatory domains like CD28 and 4-1BB, has enhanced the stability and anti-tumor potency of these cells. In contrast, CAR-NK, as a novel alternative, offers the potential for greater safety, reduced toxicity, and allogeneic use.

Current Methods: This article employs an analytical-research approach, systematically reviewing credible scientific sources to examine the design principles, functionality, clinical data, limitations, and ethical and regulatory considerations of CAR-T and CAR-NK. Recent innovations such as multi-target CARs, TRUCKs, genome editing, and the prospects for solid tumor applications are also analyzed.

Findings: Study results indicate that CAR-T is now a standard treatment for certain blood cancers, achieving high response rates and long-term survival in patients. However, adverse effects like cytokine release syndrome and neurotoxicity pose significant limitations. In contrast, CAR-NK cells have shown notable efficacy, lower toxicity, and the potential for allogeneic production in early clinical trials, though their shorter persistence and reduced proliferation compared to CAR-T remain key challenges.

Conclusion: Immunotherapy with CAR-T and CAR-NK cells represents not just a major step but a revolutionary leap in cancer treatment. While CAR-T is now established as a powerful weapon against blood cancers, challenges related to side effects and costs remain barriers to its broader application.

[10.22104/mbbe.2026.7862.1008](https://doi.org/10.22104/mbbe.2026.7862.1008)https://mbbe.irost.ir/article_1674.html

How to cite this paper:



Mondali, M. (2026). Exploring novel strategies for engineering CAR-NK and CAR-T cells to overcome the microenvironment of solid tumors. *Microbial Biotechnology and Bioprocess Engineering*. 1(1), 27-45. DOI: 10.22104/mbbe.2026.7862.1008

*Corresponding author E-mail: mahdimondali@gmail.com