

## داروهای جدید فارماکوژنتیک مبتنی بر روش‌های ایمونوزنیک

مهسا زمانی<sup>۱</sup>، تورج نادری<sup>۱</sup>

۱- موسسه آموزش عالی نقش جهان اصفهان، اصفهان، ایران

مهسا زمانی: mahsazamani1379@gmail.com

### چکیده

هدف: گلیوبلاستوما (GBM) شایع‌ترین تومور بدخیم مغزی درجه بالا با پیش‌بینی بسیار ضعیف است. توسعه درمان‌های مؤثر برای GBM به دلیل ماهیت پیچیده این تومور که شامل جهش‌های ژنی متعدد، هم‌جوشی ژن، تقویت و تغییرات است، کند می‌باشد. تغییر فنوتیپی ثابت در طول پیشرفت تومور، و ناهمگنی پس‌زمینه ژنتیکی و همچنین دخالت مسیرهای سیگنال‌دهی متعدد، در GBM هم‌زمان و متقابل هستند. وجود GSCs که ظرفیت خود تجدید، تمایز و شروع تومورهای ثانویه را نشان می‌دهد، یکی از دلایل اصلی مقاومت در درمان تومور هدفمند است.

روش جستجو: این مقالات نتیجه جستجوی PubMed با استفاده از عبارات "گلیوبلاستوما" و "فارماکوژنتیک" است. یافته‌ها: واکسیناسیون درمانی سرطان یک ایمونوتراپی اختصاصی آنتی‌ژن است که سیستم ایمنی را برای تولید آنتی‌بادی‌های اختصاصی آنتی‌ژن، سلول‌های کمکی CD4+T و لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک CD8+ علیه آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور آماده می‌کند. نتایج مطلوب اخیر کارآزمایی‌های جدیدتر واکسن‌های درمانی و مهارکننده‌های ایست بازرسی خلاف این باور رایج است که GBM غیر ایمنی‌زا است. به‌طور خاص، مهارکننده‌های ایست بازرسی که آنتی‌ژن ۴ مرتبط با لنفوسیت T سیتوتوکسیک (CTLA-4) و مسیر برنامه‌ریزی شده مرگ-۱ (PD-1) را هدف قرار می‌دهند، پاسخ‌های بالینی بادوام با سمیت قابل کنترل نشان داده‌اند. روش‌های فارماکوژنتیک مبتنی بر درمان ایمونوزنیک خاص گلیوبلاستوما در حال مطالعه و تحقیق هستند. یکی از آن‌ها درمان ایمنی از فناوری انتقال ژن برای برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های T خود بیمار برای بیان پایدار CARها استفاده می‌کند، در نتیجه ویژگی یک آنتی‌بادی را با عملکردهای سیتوتوکسیک و حافظه سلول T ترکیب می‌کند. نتیجه‌گیری: چندین رویکرد برای افزایش امکان‌سنجی و ایمنی سلول‌های CAR T در حال حاضر در حال بررسی است، از جمله مکانیسم‌های تنظیم ماندگاری سلول‌های CAR T. علاوه بر این اکنون، کارآزمایی‌های بالینی در مراحل اولیه متعدد، درمان سلول‌های CAR T در تومورهای عصبی را بررسی می‌کند.

واژه‌های کلیدی: فارماکوژنتیک، گلیوبلاستوما، ایمونوزنیک، درمان سلول‌های CAR T



## New pharmacogenetic drugs based on immunogenic methods

Mahsa Zamani<sup>1</sup>, Touraj Naderi<sup>1</sup>

1- Department of biology, Faculty of science, Naghshejahan institute of higher education, Isfahan, Iran

Mahsa Zamani: mahsazamani1379@gmail.com

**Introduction:** Glioblastoma (GBM) is the most common high-grade primary malignant brain tumor with an extremely poor prognosis. The development of effective therapies for GBM has been slowed by the complex nature of this tumor which involves multiple gene mutations, gene fusions, amplification and modifications; phenotypically constant changing during tumor progression, and the genetic background heterogeneity, as well as the involvement of multiple signaling pathways, which are co-existing and cross-talking in GBM; suppression of one pathway might be insufficient to inhibit the activation of other pathways. The existence of GSCs which demonstrate the capacity of self-renewal, differentiation, and initiation of secondary tumors, is a major cause of resistance of targeted tumor therapy.

**Search Method:** The articles were the result of a PubMed search by using the phrases “Glioblastoma” and “pharmacogenetic” and “Gene therapy”.

**Results:** Therapeutic cancer vaccination is an antigen-specific immunotherapy that primes the immune system to produce antigen-specific antibodies, CD4+T helper cells and CD8+cytotoxic T-lymphocytes against relevant tumor-associated antigens. Recent favorable results of newer trials of therapeutic vaccines and checkpoint inhibitors have proven against the common belief that GBM is nonimmunogenic. In particular, the checkpoint inhibitors targeting cytotoxic T-lymphocyte-associated antigen 4 (CTLA-4) and the programmed death-1 (PD-1) pathway have shown durable clinical responses with manageable toxicity. Pharmacogenetic methods based on specific immunogenic treatment of glioblastoma are being studied and researched One of them Immunogenic therapy uses gene transfer technology to reprogram a patient's own T cells to stably express CARs, thereby combining the specificity of an antibody with the potent cytotoxic and memory functions of a T cell.

**Conclusion:** Several approaches to increase the feasibility and safety of CAR T cells are currently being explored, including investigation into mechanisms regulating the persistence of CAR T cells. Additionally, numerous early-phase clinical trials are now investigating CAR T-cell therapy in neural tumors.

**Keywords:** Pharmacogenetic, Glioblastoma, Immunogenic, CAR T-cell therapy

