

## درمان گلیوبلاستوما با مهندسی ژنتیک

تورج نادری<sup>۱\*</sup>، مهسا زمانی<sup>۱</sup>، نگار زمانی علویجه<sup>۱</sup>، مهرگان نقره<sup>۱</sup>

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

تورج نادری: post.gre135@gmail.com

### چکیده

هدف: گلیوماها تقریباً ۳۰ درصد از تومورهای اولیه مغزی را تشکیل می‌دهد. بر اساس ویژگی‌های هیستوپاتولوژیک، گلیوماها توسط سازمان بهداشت جهانی (WHO) به عنوان درجه I و II (گلیوماهای درجه پایین)، درجه III (آناپلاستیک) و IV (گلیوبلاستوما) طبقه‌بندی می‌شوند که نشان‌دهنده درجات مختلف بدخیمی است. ایمنی‌زایی تومور توسط فعالیت‌های ضد توموری سلول‌های دندربیتی و ماکروفاژها که سلول‌های T اختصاصی آنتی‌ژن‌های مرتبط با تومور را فعال می‌کنند و منجر به تولید سیتوکین‌های لازم و درگیر شدن سلول‌های T، سلول‌های کشنده طبیعی و سلول‌های B می‌شود، ایجاد می‌شود که همگی باعث ایجاد سمیت سلولی ضد تومور می‌شوند. ناهمگونی ژنتیکی و سلولی ریزمحیط اطراف تومور کارایی بالینی آن درمان‌ها را پیچیده می‌کند. همراه با ناپایداری‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی، ناهمگونی و پلاستیسیته درون توموری غیرژنتیکی به دلیل وجود جمعیت نادر سلول‌های سرطانی به نام سلول‌های بنیادی سرطانی یا سلول‌های شروع کننده سرطان منجر به ناکامی درمان می‌شود. روش جستجو: کلمات کلیدی در پایگاه داده گوگل و PubMed برای یافتن اسناد مربوط به نوشتن مقاله مروری جستجو شدند. یافته‌ها: سلول‌های T خسته شده سطوح بالایی از گیرنده‌های بازدارنده از جمله پروتئین مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده ۱ (PD1)، پروتئین ژن فعال‌کننده لنفوسیت ۳، دامنه ایمونوگلوبولین سلولی T و پروتئین دامنه موسین ۳، آنتی‌ژن لنفوسیت T سیتوتوکسیک ۴، تضعیف‌کننده لنفوسیت T متصل (BTLA) و ایمونوگلوبولین سلول T را بیان می‌کند. نتیجه‌گیری: گیرنده‌های آنتی‌ژن کایمربیک (CARs) پروتئین‌های هم‌جوشی مهندسی شده‌ای هستند که از تشخیص آنتی‌ژن، سیگنال‌دهی و حوزه‌های تحریک‌کننده ساخته شده‌اند و می‌توانند در سلول‌های T سیتوتوکسیک با هدف برنامه‌ریزی مجدد سلول‌های T برای هدف قرار دادن خاص سلول‌های تومور بیان شوند و در نتیجه ویژگی آنتی‌بادی را با عملکردهای سیتوتوکسیک و حافظه سلول T ترکیب می‌کنند.

واژه‌های کلیدی: T-cell ترابی، مهندسی ژنتیک، ایمنی ترابی



# Treatment of glioblastoma with genetic engineering

Touraj Naderi<sup>1\*</sup>, Mahsa Zamani<sup>1</sup>, Negar Zamani Alavijeh<sup>1</sup>, Mehregan Nogreh<sup>1</sup>

<sup>1</sup>- Department of biology, Faculty of science, Naghshejahan institute of higher education, Isfahan, Iran

Touraj Naderi: post.gre135@gmail.com

**Introduction:** Gliomas account for almost 30% of primary brain tumors Based on their histopathological features, gliomas are traditionally classified by the World Health Organization (WHO) as grade I and II (low-grade gliomas), grade III (anaplastic) and IV (glioblastoma), which indicate different degrees of malignancy. Tumor immunogenicity is induced by the antitumor activities of dendritic cells (DCs) and macrophages which activate the tumor-associated antigens (TAAs)-specific T cells resulting in the production of necessary cytokines and engagement of T cells, natural killer (NK) cells, and B cells, all providing antitumor cytotoxicity. The genetic and cellular heterogeneity of the surrounding tumor microenvironment (TME) complicated the clinical efficacy of those treatments. Along with the genetic and epigenetic instabilities, the nongenetic intra-tumor heterogeneity and plasticity conduct therapy failure due to the presence of the rare population of cancerous cells known as cancer stem cells (CSCs) or cancer-initiating cells (CICs).

**Search Method:** Keywords were searched in the Google and PubMed databases to find documents related to writing a review article.

**Results:** The presence of exhausted T cells in the tumor microenvironment indicates that inhibitory receptors are overexpressed, reducing the production of effector cytokines and cytolytic activity, leading to failure in cancer elimination. Exhausted T cells express high levels of inhibitory receptors, including programmed cell death protein 1 (PD-1), lymphocyte activation gene 3 protein (LAG-3), T-cell immunoglobulin domain and mucin domain protein 3 (TIM-3), cytotoxic T lymphocyte antigen-4 (CTLA-4), and T lymphocyte attenuator (BTLA) and T-cell immunoglobulin.

**Conclusions:** Chimeric antigen receptors (CARs) are engineered fusion proteins constructed from antigen recognition, signaling, and costimulatory domains that can be expressed in cytotoxic T cells with the purpose of reprogramming the T cells to specifically target tumor cells. CAR T-cell 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.

**Keywords:** T-cell therapy, (CAR), Genetic engineering, Immunotherapy

