

## چکیده :

ایمونوتراپی یکی از روش‌های درمان سرطان است که به سیستم ایمنی بدن برای مبارزه با سرطان کمک می‌کند اما علیرغم مزایای فراوان، همچنان با چالش‌های متعددی از جمله ایمنی زایی ضعیف واکسن‌های سرطانی، سرکوب ایمنی در ناحیه تومور یا تحمل ایمونولوژیک مواجه است، نانوذرات سیستم‌های تحویل دارویی هستند که احتمالاً بتوانند بر این چالش‌های پیش روی ایمونوتراپی غلبه کنند، از سویی دیگر استفاده از ایمونوتراپی ترکیبی به دلیل اینکه با چندین عنصر سرکوب کننده سیستم ایمنی در ریزمحیط تومور مقابله می‌کند و مراحل متعددی از چرخه ایمنی-سرطان را فعال می‌کند، می‌تواند در تقویت ایمونوتراپی موثر واقع شود. هدف از پژوهش حاضر تولید واکسن نانوذرات PLGA حاوی عصاره سلول توموری پستان به عنوان منبع غنی از آنتی ژن‌های توموری و Poly (I:C) به عنوان ادجوانت محرک سیستم ایمنی، تزئین شده با آنتی بادی مونوکلونال آگونیستیک CD40 به عنوان کمک محرک فعال کننده سلول‌های ایمنی مانند سلول‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی (NK) و نیز تولید واکسن نانوذرات PLGA حاوی داروی Linrodostat mesylate به عنوان مهارکننده آنزیم IDO1 تزئین شده با آنتی بادی مونوکلونال ضد PDL-1، و بررسی اثرات درمانی آن بر روی مدل موشی سرطان پستان می‌باشد. در این مطالعه نانوذرات با استفاده از روش امولسیون دوگانه تبخیر حلال تهیه شدند و اندازه و مورفولوژی ذرات و شاخص پراکندگی، پتانسیل زتای ذرات و نیز رهایش و بازده انکپسولاسیون، قبل و بعد از اتصال به آنتی بادی مونوکلونال مورد بررسی قرار گرفت. از رده سلولی سرطان پستان موشی 4T1 جهت القای تومور استفاده گردید. حیوانات بعد از القای تومور به صورت تصادفی در 5 گروه 8 تایی شامل گروه کنترل سالم بدون القا تومور، گروه کنترل توموری بدون درمان، گروه درمان شده با نانوذرات PLGA حاوی عصاره سلولی و Poly (I:C) تزئین شده با آنتی بادی مونوکلونال آگونیستیک CD40، گروه درمان شده با نانوذرات حاوی داروی Linrodostat mesylate تزئین شده با آنتی بادی مونوکلونال ضد PDL-1 و گروه درمان شده با هر دو نانوذره به طور همزمان، تقسیم شدند.

برنامه درمانی دو بار تزریق با فاصله دو هفته از روز ۱۴ام بعد از القاء تومور و تشریح روز ۳۵ام انجام گرفت. بعد از آسان کشی موش‌ها در روز ۳۵ام، جهت ارزیابی اثربخشی واکسن، میزان تکثیر لنفوسیت‌های طحالی، پاسخ

ازدیاد حساسیت تاخیری، تغییرات تولید سیتوکاین، پاسخ اختصاصی سلول‌های CTL، بررسی میزان بیان CD107 و تغییرات هیستوپاتولوژیک بافت توموری پستان مورد سنجش قرار گرفت. نتایج این پژوهش نشان داد که نانوذرات حاصل دارای پراکندگی یکنواخت، شکل کروی و سطح صاف، کارایی انکپسولاسیون مناسب و رهایش پایدار می‌باشند.

هر دو واکسن مبتنی بر نانوذرات PLGA باعث کاهش معنی‌دار رشد تومور، افزایش در زمان بقا، افزایش میزان فعالیت تکثیری لنفوسیت‌های طحالی نشان دهنده پاسخ ایمنی سلولی ضد تومور، افزایش پاسخ ازدیاد حساسیت تاخیری نشان دهنده پاسخ سلول‌های Th1 ضد تومور، افزایش پاسخ‌های CTL اختصاصی ضد تومور، شیف‌ت پاسخ سیتوکینی به سمت سلول‌های Th1، افزایش تولید سیتوکین  $IFN\ \gamma$  و کاهش تولید IL-4 در موش‌های مبتلا به تومور پستان گردید، که تغییرات در گروه تحت درمان با نانوذرات حاوی داروی Linrodostat mesylate تزیین شده با آنتی بادی مونوکلونال ضد PDL-1 نسبت به گروه تحت تیمار با نانوذرات حاوی آنتی ژن (عصاره سلول توموری) و ادجوانت (Poly (I:C)) درون نانوذرات PLGA متصل شده به آنتی بادی مونوکلونال آگونیستیک CD40 بیشتر بود و تمامی این تغییرات در گروهی که هر دو نانوذره باهم استفاده شده بودند شدیدتر بود. همچنین در ارزیابی‌های پاتولوژیک افزایش نکروز، افزایش نفوذ سلول‌های ایمنی، و کاهش تراکم سلول‌های توموری دیده شد.

با توجه به نتایج مطالعه حاضر به نظر می‌رسد، ایمونوتراپی با استفاده از ترکیبی از آنتی ژن (عصاره سلول توموری) و ادجوانت (Poly (I:C)) درون نانوذرات PLGA متصل شده به آنتی بادی مونوکلونال آگونیستیک CD40 و نانوذرات حاوی داروی Linrodostat mesylate تزیین شده با آنتی بادی مونوکلونال ضد PDL-1 و بخصوص استفاده از این دو نانوذره به صورت همزمان، به عنوان یک استراتژی درمانی جهت درمان تومور پستان، باعث تقویت پاسخ‌های ایمنی ضد توموری شده و می‌تواند به عنوان یک راهکار درمانی موثر در درمان سرطان پستان مطرح شود.

**واژه‌های کلیدی:** ایمونوتراپی، نانوذرات PLGA، عصاره سلولی توموری، Poly (I:C)، Linrodostat mesylate، CD40، PDL-1