ویروس های انکولیتیک، یک ابزار جدید برای کاهش بیماری پیوند علیه میزبان

رضا میرفخرایی[۱]، بنت الهدی کوهستانی دهقی[۲]، مهشید مهدیزاده[۳]، محمد حسین کاظمی[۴]، الهام روشندل[۵*]

۱- دانشیار ژنتیک پزشکی، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲- دانشجوی دکترای خون شناسی و بانک خون، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۳-دانشیار، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۴-دانشجوی دکترای ایمنی شناسی پزشکی، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۵-دکترای خون شناسی و بانک خون، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

یافته / دوره ۲۳ / شماره ۵ / زمستان ۱۴۰۰ / مسلسل ۹۰

چکیده

دریافت مقاله: ۱۴۰۰/۴/۷ پذیرش مقاله: ۱۴۰۰/۸/۱۵

مقدمه: با وجود پیشرفت‌های اخیر در زمینه پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز، بروز بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD) همچنان به‌عنوان یکی از پرچالش‌ترین عوارض پس از پیوند مطرح می‌باشد که با مرگ‌ومیر قابل‌توجهی همراه است. راهکارهای مختلفی نظیر شیمی درمانی، تخلیه لنفوسیت های T، آنتی بادی های مونوکلونال، کورتیکواستروئیدها و سایر داروهای سرکوبگر ایمنی به منظور کاهش بروز بیماری پیوند علیه میزبان استفاده می شوند که عموماً موجب افزایش احتمال عود سرطان و بروز عفونت های مختلف در بیماران می شوند. مطالعات اخیر، ویروس درمانی با ویروس های انکولیتیک را به عنوان راهکاری امیدبخش در زمینه جلوگیری از بروز بیماری پیوند علیه میزبان و تقویت اثرات واکنش پیوند علیه تومور معرفی کرده اند. ویروس های انکولیتیک ویروسهای غیر بیماری زایی هستند که قادر به لیز انتخابی سلولهای سرطانی می باشند. این دسته از ویروس ها قادر به تفکیک اختصاصی میان لنفوسیت‌های T آلوژن و سلول‌های بنیادی خون‌ساز بوده و سبب ایجاد اختلال در عملکرد سلول‌های T آلوژن می شوند. در این مقاله مروری، مکانیسم های ویروس درمانی با ویروس های انکولیتیک در کاهش بروز بیماری پیوند علیه میزبان شرح داده شده است.

واژه‌های کلیدی: پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز، بیماری پیوند علیه میزبان، ویروس های انکولیتیک.

***آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات سلول های بنیادی خونساز.**
پست الکترونیک: elham.roshandel@gmail.com

مقدمه

بدخیمی‌های خونی زیر گروه متفاوتی از سرطان‌ها هستند که حدود ۱۰ درصد از موارد جدید سرطان‌ها را در سال ۲۰۱۹ در ایالات متحده به خود اختصاص داده‌اند. اگرچه در میزان بقای کلی آن‌ها پیشرفت‌های زیادی حاصل شده است اما همچنان حدود ۹ درصد از مرگ و میر ناشی از بدخیمی‌ها در نتیجه بدخیمی‌های خونی می باشد (۱). لوسمی‌های میلوئیدی و لنفوئیدی که به صورت حاد و مزمن رخ می‌دهند و لنفوم‌های هوچکین و غیر هوچکینی از جمله زیرگروه‌های مختلف بدخیمی‌های خونی هستند (۴-۱).

با توجه به آن که روش‌های رایج درمان بدخیمی‌های خونی در برخی از موارد با شکست همراه بودند، پیوند سلولهای بنیادی خون‌ساز به عنوان یک راهکار درمانی نوین ظهور کرد و بسته به نوع اهدا کننده به سه صورت اتولوگ، آلوژن و سینژنیک تقسیم شد (۸-۵). در پیوند اتولوگ، پس از ورود بیمار به فاز بهبودی کامل (CR)، فاکتور رشد کلونی زای گرانولوسیتی (G-CSF) به بیمار تزریق می‌شود تا رهاسازی سلول‌های بنیادی خونساز (HSC) از مغز استخوان به خون محیطی رخ دهدو با روش آفرزیس سلول‌های تک هسته‌ای از خون محیطی جمع آوری و ذخیره شوند. سپس برای بیمار برنامه‌های مهیاسازی(Conditioning Regimn) تجویز می‌شود و در نهایت سلول‌های بنیادی خون‌ساز به وی تزریق می‌شوند (۹). در فرم آلوژن از یک اهدا کننده سالم که دارای آنتی ژن‌های لکوسیتی انسانی (HLA) سازگار با بیمار می‌باشند، پس از تزریق G-CSF، سلول‌های بنیادی جمع‌آوری می‌شوند و به بیماری که به فاز بهبودی کامل رسیده و درمان‌های مهیا سازی را دریافت کرده تزریق می شوند (۱۰،۱۱). پیوند سینژنیک بین دوقلوهای همسان انجام می‌شود (۱۲). جایگزینی سلول‌های بنیادی خون‌ساز سالم و کارا در مغز استخوان آسیب دیده و ناکارآمد به منظور بهبود عملکرد آن، بازسازی سیستم ایمنی، وقوع واکنش پیوند علیه تومور و واکنش پیوند علیه عفونت از جمله مهمترین پیامدهای بالینی حاصل از این راهکار درمانی است در حالی که بیماری پیوند علیه میزبان (GVHD)، عود بیماری و رد پیوند جز عوارض نامطلوب آن هستند (۱۰-۱۴).

بیماری پیوند علیه میزبان مهم‌ترین عارضه مرتبط با پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلوژنیک است که به طور قابل توجهی بر مرگ و میر غیر عودکننده تأثیر می‌گذارد. بر اساس بازه زمانی و نوع درگیری ارگان، بیماری پیوند علیه میزبان را می‌توان به دو گروه حاد و مزمن تقسیم کرد (۱۵). عامل اصلی در گسترش بیماری پیوند علیه میزبان، لنفوسیت‌های T موجود در پیوند آلوژن هستند که به علت عدم سازگاری آنتی‌ژن‌های سازگاری نسجی اصلی و یا فرعی اهداکننده با بیمار فعال می‌شوند و باعث آسیب بافتی می‌شوند (۹، ۱۶، ۱۷). علاوه بر سرکوب سیستم ایمنی توسط گلوکوکورتیکوئیدها، القای لنفوسیت‌های T تنظیم کننده (Treg)، تزریق سلول‌های بنیادی مزانشیمی (MSCs)، هدف قرار دادن لنفوسیت‌های B، استفاده از آنتاگونیست های سایتوکاین و کموکاینی نظیر مهارکننده TNF، مهارکننده گیرنده IL-2 و مهارکننده IL-6 جهت مدیریت بیماری پیوند علیه میزبان به کار رفته‌اند اما هر یک با نقص هایی نظیر افزایش احتمال بروز عود و عفونت همراه هستند که این خود نیاز به تحقیقات بیشتر در این زمینه را نشان می‌دهد (۲۶-۱۸).

ویروس درمانی با ویروس‌های انکولیتیک (OVT) یکی از راهکارهای موفق غلبه بر محدودیت‌های موجود در درمان‌های رایج سرطان است، زیرا ویروس‌های انکولیتیک می‌توانند با عملکرد متفاوت خود نسبت به سایر روش‌های درمانی در مدیریت بسیاری از سرطان‌های مقاوم به درمان مثمر ثمر باشند. از طرف دیگر استفاده هم‌زمان این روش با

سایر روش‌های مرسوم اثرات سوئی را به همراه ندارد و ایمن بودن آن به اثبات رسیده است.

ویروس‌های انکولیتیک و سرطان

ویروس‌های انکولیتیک دسته ای از ویروس های غیر بیماری‌زای DNA یا RNA دار هستند که می توانند سلول‌های سرطانی را آلوده کنند و از بین ببرند اما قابلیت تکثیر در سلولهای سالم را ندارند و آسیبی به آنها نمی رسانند (۲۷). علت این تکثیر انتخابی این است که سلول های سالم با به کار گیری مسیر های ضد ویروسی نظیر PKR، JAK-STAT، NF-KB، RBP، P53 و در نهایت ترشح IFN-I مانع بقا و تکثیر ویروس در خود می شود در حالی که در سلول های سرطانی به علت اختلال در مسیر های مذکور، ویروس باقی مانده، تکثیر می‌شود و سلول سرطانی را لیز می کند (۳۰-۲۸).

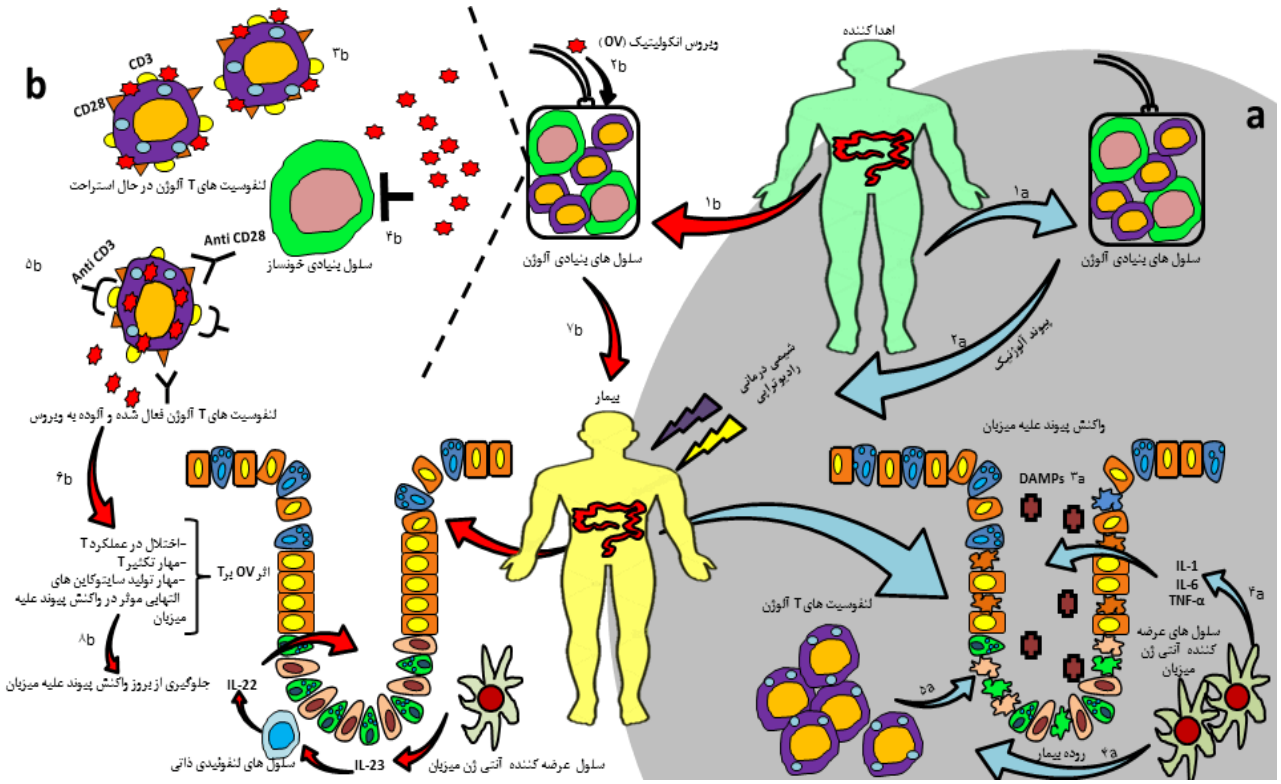
ویروس‌های انکولیتیک همچنین می توانند باعث القای پاسخ‌های ضد ویروسی شوند به طوری که پس از لیز تومور توسط آنها، آنتی ژن های اختصاصی تومور (TAA) ، الگوهای مولکولی مرتبط با آسیب (DAMPs) نظیر پروتئین های شوک حرارتی (HSPs) ، کالرتیکولین، ATP و همچنین الگوهای مولکولی مرتبط با پاتوژن (PAMPs) آزاد می‌شوند که منجر به فراخوانی سلول های عرضه کننده آنتی ژن (APCs) ، بلوغ آنها و در نهایت تحریک سلول‌های $TCD4^+$ و $TCD8^+$ اختصاصی علیه آنتی ژن‌های توموری می شود و واکنش های سایتوتوکسیک را علیه تومور القا می‌کنند (۳۲-۲۹).

با پیشرفت مهندسی ژنتیک، ویروس‌های انکولیتیک دستکاری ژنتیکی شده به بازار آمد که در نسل اول با حذف یک ژن و در نسل‌های بعدی با تغییرات حذف و اضافه در چندین ژن همراه بودند (۳۳). حذف ژن‌های ویرولانس ویروس، اضافه کردن ژن‌های دخیل در افزایش پاسخ ایمنی، کارایی و اختصاصیت ورود ویروس به سلول‌های سرطانی از جمله تغییرات اعمال شده بر این ویروس‌ها می باشد (۳۳،۳۴).

به‌طورکلی طی درمان با ویروس‌های انکولیتیک علیه سرطان‌های خونی، از مکانیسم لیز مستقیم سلول و علیه سرطان‌های توپر، از مکانیسم لیز تومور و القای پاسخ‌های ایمنی علیه تومور استفاده می کنند (۳۴). ویروس سرخک (MV)، ویروس آدنو (AV)، ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)، ویروس بیماری نیوکاسل (NDV) ، ویروس دره سنکا (SVV)، ویروس کوکساکی ۲۱(CVA21) ، رئو ویروس (RV) و ویروس واکسینا در درمان انواع سرطان‌های توپر همچون ملانوما، پانکراس، گلیوبلاستوما، پستان، مثانه، کبد و تخمدان نتایج مطلوبی را به همراه داشته است (۴۰-۳۵). همچنین ویروس هرپس سیمپلکس (HSV)، ویروس سرخک (MV) و ویروس واریسلا زوستر (VZV) در درمان لنفوم نتایج خوبی را از خود نشان داده‌اند (۳۸، ۴۱، ۴۲). در این راستا حتی داروهایی نظیر Rigvir از خانواده اکو ویروس‌ها و T-VEC حاصل از HSV-1 نوترکیب و همچنین Oncocorine مشتق از آدنو ویروس نوترکیب در درمان برخی از سرطان‌ها مورد تأیید قرار گرفته‌اند (۴۵-۴۳).

ویروس‌های انکولیتیک و بیماری پیوند علیه میزبان

ویروس‌های انکولیتیک به عنوان راهکاری نوید بخش نه تنها در پاکسازی سلول‌های سرطانی موجود در پیوند اتولوگ (که القاکننده عود بیماری می‌باشند) نقش دارند، بلکه با پاکسازی لنفوسیت‌های T موجود در پیوند آلوژن از بروز بیماری پیوند علیه میزبان نیز جلوگیری می‌کنند (۴۶). روند درمان با ویروس‌های انکولیتیک و تأثیر آن در جلوگیری از بروز بیماری پیوند علیه میزبان در شکل ۱ نشان داده شده است.



شکل ۱. نحوه تاثیر درمان با ویروس‌های انکولیتیک برای جلوگیری از بیماری پیوند علیه میزبان

۱a: از اهداکننده با روش آفرزیس سلول‌گیری انجام می شود. ۲a: سلول‌های بنیادی جمع‌آوری‌شده به بیماری که تحت شیمی‌درمانی و پرتودرمانی قرار گرفته است تزریق می‌شود (پیوند آلوژنیک). ۳a: در بدن بیمار در نتیجه آسیب حاصل از برنامه‌های مهیاسازی، مولکول‌هایی نظیر DAMPs ترشح می‌شوند و باعث فعال‌شدن سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن می‌شوند. ۴a: سلول‌های عرضه‌کننده آنتی‌ژن تحت تأثیر مولکول‌های مذکور فعال شده و با ترشح سایتوکاین‌های التهابی در شروع واکنش پیوند علیه میزبان نقش دارند. همچنین، این سلول‌ها با عرضه آنتی‌ژن، لنفوسیت‌های T آلوژن اهداکننده را فعال می‌کنند. ۵a: سلول‌های فعال شده به ارگان‌های مختلف بیمار (بعنوان مثال دستگاه گوارش بیمار) حمله کرده و آنها را تخریب می‌کنند و بدین ترتیب واکنش پیوند علیه میزبان رخ می‌دهد.

۱b: از اهداکننده با روش آفرزیس سلول‌گیری انجام می شود. ۲b: سلول‌های بنیادی اهدا شده با ویروس‌های انکولیتیک (ویروس میکسوما) تیمار می‌شوند. ۳b: ویروس به لنفوسیت‌های T در حال استراحت متصل می‌شود اما قدرت آلوده کردن آنها را ندارد. ۴b: ویروس قابلیت اتصال به سلول‌های بنیادی خون‌ساز را ندارد. ۵b: ویروس به داخل لنفوسیت‌های T فعال شده با آنتی‌بادی علیه CD3/CD28 وارد می‌شود و در آنها شروع به تکثیر می‌کند. ۶b: در نتیجه ورود ویروس به سلول، اختلال در عملکرد لنفوسیت‌های T، مهار تکثیر آنها و مهار تولید سایتوکاین های التهابی دخیل در بروز واکنش پیوند علیه میزبان انجام می شود. ۷b: سلول‌های بنیادی تیمار شده با ویروس به بیمار تزریق می‌شود (پیوند آلوژنیک). ۸b: در نتیجه ویروس درمانی پیوند آلوژن، واکنش پیوند علیه میزبان رخ نمی‌دهد.

تا به امروز، ویروس میکسوما (MYXV) اصلی‌ترین ویروس انکولیتیکی بوده که در مدیریت بیماری پیوند علیه میزبان به‌کاررفته است. از آنجایی که میزبان اصلی این ویروس خرگوش است، برای گونه‌هایی نظیر انسان و موش حتی با وجود نقص ایمنی قادر به ایجاد بیماری نیست (۴۷، ۴۸).

با وجود آن که این ویروس میزبان های محدودی را در طبیعت مورد هدف قرار می‌دهد اما می‌تواند طیف گسترده‌ای از سلول‌های سرطانی انسانی و یا موشی نظیر لوسمی میلوئیدی، مالتیپل میلوم، ملانوما، گلیوبلاستوما، سرطان تخمدان و سرطان لوزالمعده را آلوده کند، در آنها تکثیر شود و آنها را از بین ببرد (۴۹-۵۶).

تصور بر آن است که ویروس میکسوما به گلیکوز آمینو گلیکان ها که تقریباً در تمام سطح سلول پراکنده‌اند متصل می‌شود و نیازی به گیرنده‌های پروتئینی اختصاصی برای ورود به سلول ندارد، بنابراین انواع مختلفی از سرطان‌های انسانی را می‌تواند مورد هدف قرار دهد (۵۷-۵۹). اخیراً در مطالعه‌ای مشخص شده است که آن دسته از موش‌های NSG با نقص ایمنی که برای پیوند گزنو از سلول‌های بنیادی خون‌ساز انسانی تیمار شده با ویروس

میکسوما در محیط برون‌تنی استفاده کرده‌اند نسبت به گروه کنترل که در آنها تیمار سلول‌های بنیادی خون‌ساز با ویروس انجام نشده بود، از طول عمر بیشتری برخوردار بودند.

در این مطالعه، موش‌های NSG بالغ تضعیف ایمنی شده به وسیله اشعه در گروه کنترل، مغز استخوان یا سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی انسانی طبیعی را دریافت کردند اما در مدت ۴ تا ۶ هفته یک بیماری کشنده با تظاهرات بیماری پیوند علیه میزبان حاد را نشان دادند، در حالی که در گروه تحت درمان با مغز استخوان یا سلول‌های تک هسته ای خون محیطی تیمار شده با ویروس میکسوما هیچ شاهدی دال بر بروز بیماری پیوند علیه میزبان رخ نداد (۶۰). بررسی‌های دیگری نشان داده‌اند که تیمار لنفوسیت‌های T فرد اهدا کننده در محیط برون‌تنی با ویروس میکسوما قادر به جلوگیری از بروز پاسخ های T آلوژن و بروز بیماری پیوند علیه میزبان می باشد (۶۱، ۶۲).

از طرف دیگر مشخص شده است که ویروس درمانی بر روی نمونه‌های سلول‌های بنیادی خون‌ساز در محیط برون‌تنی نقش دوگانه‌ای را ایفا می‌کند که نه تنها باعث تعدیل بیماری پیوند علیه میزبان می‌شود بلکه اثرات مفید پیوند علیه تومور را در بیماران مالتیپل میلوم تحت پیوند آلوژنیک سلول‌های بنیادی خون‌ساز حفظ می‌کند و یا حتی افزایش می‌دهد (۶۰).

در این راستا پس از انکوباسیون ویروس میکسوما با سلول‌های بنیادی خون‌ساز اهدا کننده در محیط برون‌تنی، ویروس به لنفوسیت‌های T در حال استراحت متصل می‌شود اما تا زمانی که سلول‌های T غیر فعال هستند، ویروس میکسوما وارد سلول نمی‌شود و در عملکرد آن تداخلی ایجاد نمی‌کند. در صورتی که لنفوسیت‌هایT توسط محرک‌هایی نظیر بید و یا آنتی‌بادی علیه CD3/CD28 یا تحریک آلوژنیک نظیر واکنش مختلط لنفوسیتی (MLR) فعال شود، ویروس وارد لنفوسیت‌های T شده و شروع به تکثیر می کند و باعث بروز اختلال در عملکرد آن، مهار تکثیر سلولی و کاهش تولید سایتوکاین های التهابی مؤثر در بروز بیماری پیوند علیه میزبان نظیر IL-2، IL-2Rα و IFNγ می‌شود اما بر روی بیان IL-4 و IL-10 اثری ندارد.

کاهش ترشح IFNγ با سطوح کاهش یافته بیان T-bet (ژن دخیل در تمایز TH1) مطابقت دارد در حالی که در بیان GATA3 (ژن دخیل در تمایز TH2) تغییری رخ نمی‌دهد. لازم به ذکر است که مکانیسم دقیق ورود ویروس به سلول پس از فعال شدن لنفوسیت‌های T هنوز شناخته نشده است (۶۳). علاوه بر مهار سلول‌های T آلوژن، ویروس میکسوما چندین پروتئین ضد التهابی نظیر گلیکوپروتئین SERP1 را ترشح می‌کند که در مهار سلول‌های میلوئیدی و کنترل التهاب سیستمی نقش دارند و می‌توانند به طور غیر مستقیم منجر به کاهش بروز GHVD شوند (۶۴).

ویروس‌های انکولیتیک و واکنش پیوند علیه تومور

پس از تزریق سلول‌های بنیادی خون‌ساز آلوژن تیمار شده با ویروس میکسوما، واکنش‌های آلوژنیک در بدن بیمار به راه می افتند. در طی این واکنش‌ها، اگر سلول‌های عرضه کننده آنتی ژن جزء سلول های طبیعی میزبان باشند، لنفوسیت‌های T آلوده به ویروس قادر به تکثیر و القای پاسخ علیه آنها نیستند اما اگر سلول های عرضه کننده ی آنتی ژن جزء سلول های سرطانی باشند، تماس لنفوسیت‌های T حاوی ویروس با سلول سرطانی موجب انتقال ویروس انکولیتیک از لنفوسیت T به سلول بدخیم شده و باعث تکثیر ویروس در این سلول ها و مرگ آنها می شود که به آن اثر پیوند علیه تومور (GVT) گفته می شود.

توضیح احتمالی برای این تفاوت در عملکرد ویروس های انکولیتیک می تواند این باشد که در هر

دو حالت ویروس های انکولیتیک از سلول T به سلول عرضه کننده‌ی آنتی ژن منتقل می شود اما فقط در سلول‌های سرطانی که دارای نقص در مکانیسم‌های ضد ویروسی هستند قادر به تکثیر بوده و آنها را از بین می برد (۶۲).

بنابراین به طور کلی استراتژی پاکسازی توسط ویروس میکسوما در محیط برون‌تنی می‌تواند با دو هدف انجام شود: در صورتی که با استفاده از ویروس میکسوما سلول‌های سرطانی باقی مانده در پیوند اتولوگ پاکسازی شوند از وقوع عود بیماری جلوگیری می‌شود (اثر پیوند علیه تومور) و در صورتی که لنفوسیت‌های T آلوژن در پیوند آلوژن پاکسازی شوند مانع از وقوع بیماری پیوند علیه میزبان می‌شود (۴۹،۵۱).

شایان ذکر است که ویروس های انکولیتیک علاوه بر جلوگیری از بروز پاسخ‌های آلوژنیک لنفوسیت‌های T و بروز بیماری پیوند علیه میزبان، می‌توانند از سلول‌های ایمنی به عنوان حامل استفاده کنند تا راحت‌تر به محل تومور برسند و وارد سلول‌های سرطانی شوند. این خاصیت ویروس‌های انکولیتیک که سبب بهبود اثر پیوند علیه تومور می‌شود را عموماً اثر ویروس علیه تومور (VVT) می‌نامند (۶۵).

علاوه بر لنفوسیت‌های T فعال، نوتروفیل‌های بارگذاری شده با ویروس میکسوما نیز به عنوان حامل ویروس باعث افزایش میزان مرگ و میر در سلول‌های سرطانی می‌شوند و می‌توانند بقایای سلول‌های توموری را از بین ببرند (۶۶). ویروس‌های انکولیتیک وارد شده به نوتروفیل‌ها باعث تحریک این سلول‌ها و آزادسازی مقادیر فراوانی سایتوکاین و کموکاین با اثرات ضد سرطانی می شوند. به علاوه، این سلول ها با تغییر فنوتیپ خود در شرایط مختلف ریز محیطی می توانند به طور غیر مستقیم در فعال کردن سلول‌های کشنده ی طبیعی(NK) و افزایش اثرات پیوند علیه تومور تأثیر گذار باشند (۶۷).

پاکسازی اختصاصی توسط ویروس میکسوما

به منظور بررسی قدرت ویروس میکسوما در تمایز میان سلول‌های بنیادی خون‌ساز از سلول‌های سرطانی آزمایشی انجام شد که در آن مشخص شد در موش‌های گروه کنترل که تحت تزریق مخلوط U266 (رده سلولی میلومایی) و سلول‌های بنیادی خون‌ساز تیمار شده با PBS و FBS قرار گرفتند، پیوند هر دو رده سلولی رخ می‌دهد در حالی که در موش‌های گروه تست که در آنها مخلوط U266 و سلول‌های بنیادی خون‌ساز تیمار شده با ویروس میکسوما تزریق شد، فقط پیوند سلول‌های بنیادی خون‌ساز رخ می دهد. این نتایج نشان می‌دهد تیمار سلول‌های بنیادی خون‌ساز با ویروس میکسوما در محیط برون‌تنی منجر به حذف کارآمد سلول‌های سرطانی و جلوگیری از بروز عود بیماری می‌شود اما بر روی خود سلول‌های بنیادی خون‌ساز و در نتیجه پیوند پذیری آنها اثری ندارد.

این نوع پاکسازی اختصاصی به ویروس میکسوما این اجازه را می‌دهد که حتی سطوح کم سلول‌های میلومایی را در مخلوطی از سلول‌های مختلف، به راحتی شناسایی کند و تمایز دهد. گرچه شناسایی مکانیسم دقیق توانایی ویروس میکسوما در تمایز میان سلول‌های عامل عود یا بروز بیماری پیوند علیه میزبان از سلول‌های بنیادی خون‌ساز سالم به ارزیابی‌های فراوانی نیاز دارد، اما برخی از مطالعات نشان داده اند که مصونیت سلول‌های بنیادی خون‌ساز در برابر ویروس میکسوما به علت عدم اتصال فیزیکی ویروس به این سلول‌ها می باشد که علت دقیق این عدم اتصال مشخص نیست (۵۰، ۶۸).

بحث و نتیجه‌گیری

ویروس درمانی با ویروس میکسوما به طور مستقیم و با اثر بر روی لنفوسیت‌های T آلوژن و سلول‌های سرطانی می‌تواند باعث کاهش میزان بروز بیماری پیوند علیه میزبان، بهبود اثرات پیوند علیه تومور و کاهش بروز عود شود و همچنین از طریق مکانیسم‌های ضدالتهابی غیر مستقیم نیز می‌تواند از توسعه بیماری پیوند علیه میزبان جلوگیری کند (۶۱).

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از تمامی اعضای مرکز تحقیقات سلولهای بنیادی خونساز دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای حمایت های علمی و عملی خود در زمینه نگارش این مقاله کمال تشکر و قدردانی را دارد.

References

1. In T. Facts & figures 2019: US cancer death rate has dropped 27% in 25 years. 2019.
2. Ferlay J, Colombet M, Soerjomataram I, Parkin DM, Piñeros M, Znaor A, et al. Cancer statistics for the year 2020: an overview. Int J Cancer. 2021.
3. Hajifathali A, Parkhideh S, Kazemi MH, Chegeni R, Roshandel E, Gholizadeh M. Immune checkpoints in hematologic malignancies: What made the immune cells and clinicians exhausted! J Cell Physiol. 2020;235(12):9080-97.
4. Roshandel E, Noorazar L, Farhadihosseinabadi B, Mehdizadeh M, Kazemi MH, Parkhideh S. PI3 kinase signaling pathway in hematopoietic cancers: A glance in miRNA's role. J Clin Lab Anal. 2021:e23725.
5. Ardakani MT, Mehrpooya M, Mehdizadeh M, Beiraghi N, Hajifathali A, Kazemi MH. Sertraline treatment decreased the serum levels of interleukin-6 and high-sensitivity C-reactive protein in hematopoietic stem cell transplantation patients with depression; a randomized double-blind, placebo-controlled clinical trial. Bone arrow Transplant. 2020;55(4):830-2.
6. Roshandel E, Kaviani S, Hajifathali A, Soleimani M. Pre-transplant thrombocytopenia predicts engraftment time and blood products requirement in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation patients. Transfus Apher Sci. 2020;59(4):102810.
7. Parkhideh S, Chegeni R, Mehdizadeh M, Roshandel E, Tavakoli F, Hajifathali A. Effects of ABO incompatibility on the outcome of allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Transfus Apher Sci. 2020;59(2):102696.
8. Guha P, Morgan JW, Mostoslavsky G, Rodrigues NP, Boyd AS. Lack of immune response to differentiated cells derived from syngeneic induced pluripotent stem cells. Cell Stem cell. 2013;12(4):407-12
9. Ghasemi K, Parkhideh S, Kazemi MH, Salimi M, Salari S, Nalini R, et al. The role of serum uric acid in the prediction of graft-versus-host disease in allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. J Clin Lab Anal. 2020;34(7):e23271.
10. Passweg J, Baldomero H, Bader P, Bonini C, Duarte R, Dufour C, et al. Use of haploidentical stem cell transplantation continues to increase: the 2015 European Society for Blood and Marrow Transplant activity survey report. Bone Marrow Transplant 2017;52(6):811-7.
11. cZeiser R, Beelen DW, Bethge W, Bornhäuser M, Bug G, Burchert A, et al. Biology-driven approaches to prevent and treat relapse of myeloid neoplasia after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. Biol Blood Marrow Transplant. 2019;25(4):e128-e40.
12. Koreth J, Biernacki M, Aldridge J, Kim HT, Alyea III EP, Armand P, et al. Syngeneic donor hematopoietic stem cell transplantation is associated with high rates of engraftment syndrome. Biol

Blood Marrow Transplantat. 2011;17(3):421-8.
13. Barnes D, Ford C, Ilbery P, Koller P, Loutit J. Tissue transplantation in the radiation chimera. J Cell Compar Physiol. 1957;50(S1):123-38.
14. Fuchs VR, Sox Jr HC. Physicians' views of the relative importance of thirty medical innovations. Health Aff. 2001;20(5):30-42.
15. Momeni-Varposhti Z, Kazemi MH, Talebi M, Chegeni R, Roshandel E, Hajifathali A, et al. Plasma levels of norepinephrine and expression levels of ß2-adrenergic receptor gene correlate with the incidence of acute graft-versus-host disease. Med J Islamic Rep Iran (MJIRI). 2020;34(1):1037-43.
16. Choi SW, Reddy P. Current and emerging strategies for the prevention of graft-versus-host disease. Nat Rev Clin Oncol. 2014;11(9):536.
17. Choi SW, Levine JE, Ferrara JL. Pathogenesis and management of graft-versus-host disease. Immunol Allergy Clin. 2010;30(1):75-101.
18. Martínez C, Urbano-Ispízua Á. Graft-versus-host disease therapy: something else beyond glucocorticoids? : Haematologica; 2011.
19. Heinrichs J, Bastian D, Veerapathran A, Anasetti C, Betts B, Yu X-Z. Regulatory T-cell therapy for graft-versus-host disease. J Immunol Res Ther. 2016;1(1):1.
20. Amorin B, Alegretti AP, Valim V, Pezzi A, Laureano AM, da Silva MAL, et al. Mesenchymal stem cell therapy and acute graft-versus-host disease: a review. Hum cell. 2014;27(4):137-50.
21. Li X, Gao Q, Feng Y, Zhang X. Developing role of B cells in the pathogenesis and treatment of chronic GVHD. Br J Haematol. 2019;184(3):323-36.
22. Moy RH, Huffman AP, Richman LP, Crisalli L, Wang XK, Hoxie JA, et al. Clinical and immunologic impact of CCR5 blockade in graft-versus-host disease prophylaxis. Blood. 2017;129(7):906-16.
23. Choi SW, Stiff P, Cooke K, Ferrara JL, Braun T, Kitko C, et al. TNF-inhibition with etanercept for graft-versus-host disease prevention in high-risk HCT: lower TNFR1 levels correlate with better outcomes. Biol Blood Marrow Transplant. 2012;18(10):1525-32.
24. Kumar S, Mohammadpour H, Cao X. Targeting Res Ther. 2017;2(1):90.
25. Kennedy GA, Varelias A, Vuckovic S, Le Texier L, Gartlan KH, Zhang P, et al. Addition of interleukin-6 inhibition with tocilizumab to standard graft-versus-host disease prophylaxis after allogeneic stem-cell transplantation: a phase 1/2 trial. Lancet Oncol. 2014) ;15(13):1451-9.
26. Woollard SM, Kanmogne GD. Maraviroc: a review of its use in HIV infection and beyond. Drug Des Dev Ther. 2015;9:5447.
27. Yousefi A.R, Ranjbar M.M, Alamian S., Ranjbar M.M, Ahmadi M., Lysis of

cancer cells by oncolyticvirotherap,vet Res Biol Product. 2018;31(1):16-24
28. Crance JM, Scaramozzino N, Jouan A, Garin D. Interferon, ribavirin, 6-azauridine and glycyrrhizin: antiviral compounds active against pathogenic flaviviruses . Antivir Res. 2003;58(1):73-9.
29. Kaufman HL, Kohlhapp FJ, Zloza A. Oncolytic viruses: a new class of immunotherapy drugs. Nat Rev Drug Discover. 2015;14(9):642-62.
30. Kohlhapp FJ, Kaufman HL. Molecular pathways: mechanism of action for talimogene laherparepvec, a new oncolytic virus immunotherapy. Clin Cancer Res. 2016;22(5):1048-54.
31. Bakhshaei P, Kazemi MH, Golara M, Abdolmaleki S, Khosravi-Eghbal R, Khoshnoodi J, et al. Investigation of the cellular immune response to recombinant fragments of filamentous hemagglutinin and pertactin of Bordetella pertussis in BALB/c mice. J. Interferon Cytokine Res. J interf cytok res. 2018;38(4):161-70.
32. Bourgeois-Daigneault M-C, Roy DG, Aitken AS, El Sayes N, Martin NT, Varette O, et al. Neoadjuvant oncolytic virotherapy before surgery sensitizes triple-negative breast cancer to immune checkpoint therapy. Science translational medicine. 2018;10(422).
33. Chiocca EA, Rabkin SD. Oncolytic viruses and their application to cancer immunotherapy. Cancer Immunol Res. 2014;2(4):295-300.
34. 34. Bai Y, Hui P, Du X, Su X. Updates to the antitumor mechanism of oncolytic virus. Thorac Cancer. 2019;10(5):1031-5.
35. Galanis E, Hartmann LC, Cliby WA, Long HJ, Peethambaram PP, Barrette BA, et al. Phase I trial of intraperitoneal administration of an oncolytic measles virus strain engineered to express carcinoembryonic antigen for recurrent ovarian cancer. Cancer Res. 2010;70(3):875-82.
36. Heo J, Reid T, Ruo L, Breitbach CJ, Rose S, Bloomston M ,et al. Randomized dose-finding clinical trial of oncolytic immunotherapeutic vaccinia JX-594 in liver cancer. Nat Med 2013;19(3):329-36.
37. Kim KH, Dmitriev I, O'Malley JP, Wang M, Saddekni S, You Z, et al. A phase I clinical trial of Ad5. SSTR/TK. RGD, a novel infectivity-enhanced bicistronic adenovirus, in patients with recurrent gynecologic cancer. Clin Cancer Res. 2012;18(12):3440-51.
38. Patel B, Dey A, Ghorani E, Kumar S, Malam Y, Rai L, et al. Differential cytopathology and kinetics of measles oncolysis in two primary B-cell malignancies provides mechanistic insights. Mol Ther. 2011;19(6):1034-40.
39. Perez OD, Logg CR, Hiraoka K, Diago O, Burnett R, Inagaki A, et al. Design and selection of Toca 511 for clinical use: modified retroviral replicating vector with improved stability and gene expression. Mol Ther. 2012;20(9):1689-98.
40. Pesonen S, Diaconu I, Cerullo V, Escutenaire S, Raki M, Kangasniemi L, et

al. Integrin targeted oncolytic adenoviruses Ad5-D24-RGD and Ad5-RGD-D24-GMCSF for treatment of patients with advanced chemotherapy refractory solid tumors. Int J Cancer. 2012;130(8):1937-47.
41. Grote D, Russell SJ, Cornu TI, Cattaneo R, Vile R, Poland GA, et al. Live attenuated measles virus induces regression of human lymphoma xenografts in immunodeficient mice. Blood. 2001;97(12):3746-54.
42. Ishino R, Kawase Y, Kitawaki T, Sugimoto N, Oku M, Uchida S, et al. Oncolytic virus therapy with HSV-1 for hematological malignancies. Mol Ther. 2021;29(2):762-74.
43. Alberts P, Tilgase A, Rasa A, Bandere K, Venskus D. The advent of oncolytic virotherapy in oncology: The Rigvir® story. Eur J Pharmacol. 2018;837:117-26.
44. Russell L, Peng K-W. The emerging role of oncolytic virus therapy against cancer. Chin Clin Oncol. 2018;7(2):16.
45. Speeckaert R, van Geel N. Vitiligo: an update on pathophysiology and treatment options. Am J Clin Dermatol. 2017;18(6):733-44.
46. Villa NY, McFadden G. Virotherapy as Potential Adjunct Therapy for Graft-Vs-Host Disease. Curr Pathobiol Rep. 2018;6(4):247-63.
47. Stanford MM, McFadden G. Myxoma virus and oncolytic virotherapy: a new biologic weapon in the war against cancer. Exp Opin Biologic Ther. 2007;7(9):1415-25.
48. Russell SJ, Peng K-W, Bell JC. Oncolytic virotherapy. Nat Biotechno. 2012;30(7):658.
49. Bais S, Bartee E, Rahman MM, McFadden G, Cogle CR. Oncolytic virotherapy for hematological malignancies. Adv Virol. 2012:186512:1-8
50. Bartee E, Chan WM, Moreb JS, Cogle CR, McFadden G. Selective purging of human multiple myeloma cells from autologous stem cell transplantation grafts using oncolytic myxoma virus. Biol blood Marrow Transplant. 2012;18(10):1540-51.
51. Rahman MM, Madlambayan GJ, Cogle CR, McFadden G. Oncolytic viral purging of leukemic hematopoietic stem and progenitor cells with Myxoma virus. Cytokine Growth Factor Rev. 2010;21(2-3):169-75
52. Chan WM, Rahman MM, McFadden G. Oncolytic myxoma virus: the path to clinic. Vaccine. 2013;31(39):4252-8.
53. Kim M, Madlambayan GJ, Rahman MM, Smallwood SE, Meacham A, Hosaka K, et al. Myxoma virus targets primary human leukemic stem and progenitor cells while sparing normal hematopoietic stem and progenitor cells. Leukemia. 2009;23(12):2313-7.
54. Kerr PJ. Myxomatosis in Australia and Europe: a model for emerging infectious diseases. Antiviral research. 2012;93(3):387-415.
55. Stanford MM ,Werden SJ, McFadden G. Myxoma virus in the European rabbit: interactions between the virus and its

susceptible host. Vet Res. 2007;38(2):299-318.
56. Villa NY, Bais S, Chan WM, Meacham AM, Wise E, Rahman MM, et al. Ex vivo virotherapy with myxoma virus does not impair hematopoietic stem and progenitor cells. Cytotherapy. 2016;18(3):465-80.
57. Socié G, Blazar BR. Acute graft-versus-host disease: from the bench to the bedside. Blood. 2009;114(20):4327-36.
58. Blazar BR, Korngold R. Recent advances in graft-versus-host disease (GVHD) prevention. Immunologic Rev. 1997;157(1):79-109.
59. Paczesny S, Choi SW, Ferrara JL. Acute Graft versus Host Disease: New Treatment Strategies. Curr Opin in hematology. 2009;16(6):427.
60. Villa NY, Rahman MM, McFadden G, Cogle CR. Therapeutics for graft-versus-host disease: from conventional therapies to novel virotherapeutic strategies. Viruses. 2016;8(3):85.
61. Bartee E, Meacham A, Wise E, Cogle CR, McFadden G. Virotherapy using myxoma virus prevents lethal graft-versus-host disease following xeno-transplantation with primary human hematopoietic stem cells. PLoS One. 2012;7(8):e43298.
62. Villa NY, Wasserfall CH, Meacham AM, Wise E, Chan W, Wingard JR, et al. Myxoma virus suppresses proliferation of activated T lymphocytes yet permits oncolytic virus transfer to cancer cells. Blood. 2015;125(24):3778-88.
63. Chan WM, Bartee EC, Moreb JS, Dower K, Connor JH, McFadden G. Myxoma and vaccinia viruses bind differentially to human leukocytes. J Virol. 2013;87(8):4445-60.
64. Barlogie B, Jagannath S, Vesole DH, Naucke S, Cheson B, Mattox S, et al. Superiority of tandem autologous transplantation over standard therapy for previously untreated multiple myeloma. Blood. 1997;89(3):789-93.
65. van de Velde HJ, Liu X, Chen G, Cakana A, Deraedt W, Bayssas M. Complete response correlates with long-term survival and progression-free survival in high-dose therapy in multiple myeloma. Haematologica. 2007;92(10):1399-406.
66. Calton CM, Kelly KR, Anwer F, Carew JS, Nawrocki ST. Oncolytic viruses for multiple myeloma therapy. Cancers. 2018;10(6):198
67. Amano K, Hirayama M, Azuma E, Iwamoto S, Keida Y, Komada Y. Neutrophils induced licensing of natural killer cells. Mediators of inflammation. 2015:747680Madlambayan GJ, Bartee E, Kim M, Rahman MM, Meacham A, Scott EW, et al. Acute myeloid leukemia targeting by myxoma virus in vivo depends on cell binding but not permissiveness to infection in vitro. Leuk Res. 2012;36(5): 619-24.

Oncolytic virotherapy, a new approach in graft-versus-host disease

Mirfakhraie R [1], Kuhestani Dehaghi Bh[2], Mehdizadeh M [3], Kazemi MH [4], Roshandel E [5*]

1. Associated Professor, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

2 .Ph.D student in Hematology Immunology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

3. Associate Professor, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

4. Ph.D student in Immunology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran

5. Ph.D in Hematology, Hematopoietic Stem Cell Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, elham.roshandel@gmail.com

Received: *28 Jun 2021* Accepted: *16 Nov 2021*

Abstract

Background: Despite recent advances in hematopoietic stem cell transplantation (HSCT), graft-versus-host disease (GVHD) is still one of the most challenging post-transplant complications with a considerable mortality rate. Various strategies, including chemotherapy, depletion of T lymphocytes, monoclonal antibodies, corticosteroids, and other immunosuppressive drugs are used to reduce GVHD incidence, which usually increases the risk of cancer relapse and various infections in patients. The recently conducted studies have introduced oncolytic virotherapy as a promising solution to prevent GVHD and enhance the graft-versus-tumor effects. Oncolytic viruses are non-pathogenic viruses capable of selective lysis of cancer cells. These viruses can differentiate between allogeneic T lymphocytes and hematopoietic stem cells, and suppress allogeneic T cells. This review study aimed to discuss the mechanisms of oncolytic virotherapy in reducing the incidence of GVHD.

Keywords: Graft-versus-host disease, Hematopoietic stem cell transplantation, Oncolytic viruses.

Citation: Mirfakhraie R, Kuhestani Dehaghi Bh, Mehdizadeh M, Kazemi MH, Roshandel E. Oncolytic virotherapy, a new approach in graft-versus-host disease. Yafte. 2022; 23(5):1-13.