

العلاج المناعي للسرطان

د. نعيمى حسن*، محمد فهمي عبد الوهاب عللو**

(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: nouma.hasan@manara.edu.sy)

(كلية الصيدلة، جامعة المنارة، البريد الإلكتروني: mohammadallou2001@gmail.com)

الملخص

علم المناعة السرطانية هو مجال سريع التطور. إن فهم سلوك الخلايا السرطانية وتحديد المستضدات المستهدفة وتفصيل مسارات الجهاز المناعي قد سمح للعلماء باستكشاف أساليب جديدة في العلاجات المناعية. على الرغم من التقدم المثير للإعجاب في العلاجات المناعية، إلا أن هناك بعض التحديات بما في ذلك معدلات الاستجابة المحدودة، وعدم القدرة على التنبؤ بالفعالية السريرية والآثار الجانبية المحتملة مثل تفاعلات المناعة الذاتية. من أجل تعزيز الاستجابات، يتم إجراء دراسات مكثفة حول مجموعات عقلانية من عوامل العلاج المناعي وتقنيات العلاج المناعي الجديدة.

أظهرت العلاجات المناعية للسرطان إمكانات كبيرة في تسخير الجهاز المناعي للمريض لمحاربة السرطان. إن اكتشاف الخلايا التائية المضادة للأورام التي تتسلل إلى الأورام قد فتح الأبواب أمام العلاج المناعي للخلايا التائية الذي يستهدف مستضدات الورم. على مر السنين، كان العلاج المناعي القائم على الخلايا التائية الذي يستهدف المستضدات هو محور الكثير من البحث والتطوير، مع استخدام أساليب مختلفة لعلاج السرطان.

كلمات مفتاحية_ العلاج المناعي، التعديل المناعي، الأضداد، مثبطات نقاط التفتيش المناعية.

ABSTRACT

Clinically, different approaches are adopted worldwide for the treatment of cancer, which still ranks second among all causes of death. Immunotherapy for cancer treatment has been the focus of attention in recent years, aiming for an eventual antitumoral effect through the immune system response to cancer cells both prophylactically and therapeutically. The application of nanoparticulate delivery systems for cancer immunotherapy, which is defined as the use of immune system features in cancer treatment, is currently the focus of research. Nanomedicines and nanoparticulate macromolecule delivery for cancer therapy is believed to facilitate selective cytotoxicity based on passive or active targeting to tumors resulting in improved therapeutic efficacy and reduced side effects. Today, with more than 55 different nanomedicines in the market, it is possible to provide more effective cancer diagnosis and treatment by using nanotechnology. Cancer immunotherapy uses the body's immune system to respond to cancer cells; however, this may lead to increased immune response and immunogenicity. Selectivity and targeting to cancer cells and tumors may lead the way to safer immunotherapy and nanotechnology-based delivery approaches that can help achieve the desired success in cancer treatment.

Keywords_ Immuno therapy, Immuno modulators, Antibodies, ICIs.

1. مقدمة

محددة على سطح الخلايا السرطانية. إذ تحجب الإشارات التي ترسلها الخلايا السرطانية بهدف حجب رؤية الجهاز المناعي عنها.

II. استراتيجيات العلاج المناعي للسرطان:

قد أثبتت الدراسات السريرية فعالية العلاج المناعي للسرطان وكذلك في الدراسات المختبرية والحيوية، هناك العديد من العلاجات المناعية المختلفة.

تتقسم استراتيجيات العلاج المناعي للسرطان بشكل أساسي إلى:

أ. العلاج بمثبطات نقاط التفتيش المناعية.

نقاط التفتيش المناعية هي جزء طبيعي من جهاز المناعة ويتمثل دورها في منع الاستجابة المناعية من أن تكون قوية لدرجة أنها تدمر الخلايا السليمة في الجسم.

تتفاعل نقاط التفتيش المناعية عندما تتعرف البروتينات الموجودة على سطح الخلايا المناعية، الخلايا التائية على البروتينات الشريكة الموجودة على الخلايا الأخرى مثل بعض الخلايا السرطانية، وترتبط بها.

تسمى هذه البروتينات بروتينات نقطة التفتيش المناعية. عندما ترتبط نقطة التفتيش والبروتينات الشريكة معاً، فإنها ترسل إشارة "إيقاف" إلى الخلايا التائية، وهذا يمكن أن يمنع الجهاز المناعي من تدمير السرطان.

تعمل أدوية العلاج المناعي التي تسمى مثبطات نقاط التفتيش المناعية عن طريق منع بروتينات نقاط التفتيش من الارتباط بالبروتينات الشريكة لها، وهذا يمنع إرسال إشارة "الإيقاف"، مما يسمح للخلايا التائية بقتل الخلايا السرطانية.

(1) مستقبل نقطة التفتيش المناعية PD-1:

يمتلك PD-1 مستضدان: (B7-H1; CD274) و PD-L1 و PD-L2 (B7-DC; CD273). يمكن العثور على كلاهما على سطح الخلايا المقدمة للمستضد (مثل البالعات، والوحيدات)، ولكن تُعبّر بشكل مختلف عنهما في الأنسجة غير اللمفاوية المختلفة. يعتبر الانترفيرون (γ -IFN) هو المشغل الرئيسي المعروف لزيادة تعبير PD-L1 و PD-L2.

السرطان مصطلح عام يشمل مجموعة كبيرة من الأمراض التي يمكن أن تصيب أي جزء من الجسم، وهناك مصطلحات أخرى مستخدمة هي الأورام الخبيثة. ومن السمات المميزة للسرطان التولد السريع لخلايا شاذة تنمو خارج نطاق حدودها المعتادة وبإمكانها أن تغزو بعد ذلك أجزاءً مجاورة من الجسم وتنتشر في أعضاء أخرى منه؛ وتُطلق على العملية الأخيرة تسمية النقيلة، وتمثل النقائل المنتشرة على نطاق واسع أهم أسباب الوفاة من جراء السرطان.

العلاج المناعي للسرطان هو إحدى التقنيات العلاجية التي قد تساعد على مقاومة مرض السرطان، وترتكز آلية عمله على تحفيز جهاز المناعة لمقاومة الخلايا السرطانية بعدة طرق مختلفة.

يهدف العلاج المناعي للسرطان إلى تعرّف الجهاز المناعي على خلايا السرطان لكي يقتلها، يحارب الجهاز المناعي للجسم الأجسام الدخيلة مثل الجراثيم، في جميع أجزاء الجسم. والخلايا السرطانية أجسام دخيلة، لكن الجهاز المناعي لا يتعرف عليها دائماً. إذ يمكن أن تختبئ الخلايا السرطانية من خلايا الجهاز المناعي. أو قد توقف الخلايا السرطانية خلايا الجهاز المناعي عن العمل.

بشكل عام، تعمل العلاجات المناعية من خلال:

أ. تحفيز الجهاز المناعي لمهاجمة الخلايا السرطانية

توجد عدّة طرق تحقق من خلالها العلاجات الحيوية هذا الأمر، ومن هذه الطرق إدخال المواد الكيميائية التي تحفّز عمل الجهاز المناعي في الجسم. وثمة طريقة أخرى وهي تدريب عينة من خلايا الجهاز المناعي من أحد الأشخاص في أحد المختبرات على مهاجمة الخلايا السرطانية، ثم إعادتها مرة أخرى إلى جسم ذلك الشخص.

ب. تسهيل رؤية الجهاز المناعي للخلايا السرطانية

يمكن أيضاً أن يستهدف العلاج الحيوي الخلايا السرطانية، من خلال تعطيل إشارات الخلية التي تساعد على الاختباء من الجهاز المناعي أو إيقافها. على سبيل المثال، قد تستهدف الأدوية التي يُطلق عليها اسم مثبطات نقاط التفتيش المناعية مستقبلات

وظائف الخلايا التائية. يتم التعبير عنه بشكل أساسي بواسطة Tregs ولكن يمكن أيضاً تنظيمه بواسطة مجموعات فرعية أخرى من الخلايا التائية، وخاصة خلايا CD4 + T عند التنشيط. غالباً ما تتميز الخلايا التائية المنهكة أيضاً بالتعبير عن CTLA-4 بين المستقبلات المثبطة الأخرى. يقع CTLA-4 في الغالب في الحويصلات داخل الخلايا ويتم التعبير عنه بشكل عابر فقط عند التنشيط في المشبك المناعي قبل أن يتم الانتقام السريع له.

(3) مثبطات LAG-3:

جين تنشيط الخلايا الليمفاوية 3 (LAG-3) هو مستقبل مثبط يتم التعبير عنه بشكل كبير بواسطة الخلايا التائية المنهكة. يعد LAG-3 هدفاً واعداً للعلاج المناعي، حيث تم اعتماد أكثر من 20 علاجاً يستهدف LAG-3 في التجارب السريرية. في الآونة الأخيرة، أدى استخدام مثبط LAG-3 الجديد المعتمد من إدارة الغذاء والدواء الأمريكية، إلى جانب نيفولوماب كعلاج مناعي مركب جديد للورم الميلانيني النقيلي، إلى إعادة تركيز LAG-3 مرة أخرى. تشير البيانات السريرية إلى أن العوامل المضادة لـ LAG-3 يمكنها تضخيم الاستجابة العلاجية لمثبطات نقاط التفتيش المناعية الأخرى مع آثار جانبية يمكن التحكم فيها.

Relatlimab هو نوع من الأجسام المضادة وحيدة النسيلة الحاصرة للجلوبولين المناعي البشري G4. إنه أول مثبط لجين 3 (LAG-3) لتنشيط الخلايا الليمفاوية في العالم وثالث مثبط لنقطة التفتيش المناعية مع التطبيق السريري، بعد PD-1 و CTLA-4. يمكن أن يرتبط Relatlimab بمستقبل LAG-3 الذي يمنع التفاعل بين LAG-3 و ارتباطه لتقليل كبت المناعة بواسطة LAG-3 وتعزيز تكاثر الخلايا التائية، مما يؤدي إلى موت الخلايا السرطانية. في 18 مارس 2022، وافقت إدارة الغذاء والدواء الأمريكية على تركيبة الجرعة الثابتة من ريلاتليماب التي طورتها شركة بريستول مايرز سكويب مع نيفولوماب، تحت الاسم التجاري أوبدوالاغ Opdualag لعلاج سرطان الجلد غير القابل للعلاج أو النقيلي لدى المرضى البالغين والأطفال الذين تتراوح أعمارهم بين 12 عاماً فما فوق.

يحتوي PD-1 على عنصر تثبيط معتمد على التيروسين للمستقبلات المناعية (ITIM) وعنصر تبديل معتمد على التيروسين للمستقبلات المناعية (ITSM) على ذيله الخلوي. الأحداث التي تبدأ عند الاشتراك مع PD-1 تكون أفضل وصفاً في الخلايا T. يؤدي تفاعل PD-1 إلى فسفرة بقايا التيروسين، مما يؤدي إلى بدء سلسلة إشارات داخل الخلايا تتوسط في إزالة الفسفرة من مكونات الإشارة القريبة من TCR.

(2) مثبطات البروتين المرتبط بالخلايا التائية السامة ؛

CTLA-4:

يتوسط CTLA-4 في كبت المناعة عن طريق تقليل الإشارة بشكل غير مباشر من خلال مستقبل التحفيز المشترك CD28. على الرغم من أن كلا المستقبلين يرتبطان بـ CD80 و CD86، إلا أن CTLA-4 يفعل ذلك بألفة أعلى بكثير، ويتفوق بشكل فعال على CD28. قد يقوم CTLA-4 أيضاً بإزالة CD80 و CD86 (بما في ذلك نطاقاتها السيتوبلازمية) من أسطح الخلايا للخلايا المقدمة للمستضد عبر الانتقام الخلوي، وبالتالي تقليل توافر هذه المستقبلات التحفيزية للخلايا التائية الأخرى التي تعبر عن CD28. في الواقع، تعد هذه العملية آلية مهمة تتوسط من خلالها خلايا Tregs في كبت المناعة.

من خلال الحد من الإشارات التي تتوسط CD28 أثناء عرض المستضد، يزيد CTLA-4 من عتبة تنشيط الخلايا التائية، مما يقلل الاستجابات المناعية للمستضدات الضعيفة مثل المستضدات الذاتية والورمية. يتجلى الدور المركزي الذي يلعبه CTLA-4 في التحمل المناعي من خلال التجارب التي أجريت على الفئران التي تفقر إلى جين CTLA-4 بشكل عام أو على وجه التحديد في قسم Forkhead box P3 (FoxP3). تصاب هذه الحيوانات باضطرابات تكاثرية لمفية وتموت في سن مبكرة. وبالمثل، ترتبط الأشكال المتعددة داخل جين CTLA-4 بأمراض المناعة الذاتية لدى البشر. تبين أن إشارات CTLA-4 تثبط الاستجابات المناعية ضد الالتهابات والخلايا السرطانية.

كان الجسم المضاد لـ CTLA-4 (ipilimumab) هو أول مثبط لنقطة التفتيش المناعية يتم اختباره والموافقة عليه لعلاج مرضى السرطان. CTLA-4 هو أحد أفراد عائلة B7/CD28 الذي يمنع

ب. اللقاحات.

(2) العلاج المناعي الفيروسي:

يستخدم العلاج الفيروسي الحال للورم Oncolytic virotherapy فيروسات قادرة على التكاثر والتي تم تكييفها لتضخيمها وانتشارها بشكل انتقائي في مواقع نمو الورم.

إن قتل الخلايا السرطانية المصابة في الموقع، إما عن طريق العدوى أو الجهاز المناعي المضيف، يخلق بيئة التهابية محلية داخل الورم تحتوي على جميع المكونات اللازمة لتعزيز المناعة الجهازية المضادة للأورام. تتأثر المساهمات النسبية لهذين الوضعين في قتل الخلايا السرطانية (تحلل الورم الفيروسي المباشر وتعزيز المناعة المضادة للأورام) بشدة عن طريق تحييد الأجسام المضادة والخلايا التائية المتفاعلة مع الفيروس والتي تم إنشاؤها أثناء التعرض السابق للفيروس. لذلك، يعد تاريخ التعرض للفيروس محركاً مهماً للتباين بين الأفراد في استجابات العلاج الفيروسي الحال للورم (OV)، خاصة للجرعة الأولى من الفيروس المعطى، وقد يؤدي أيضاً إلى تغييرات تدريجية في حجم الاستجابة مع كل جرعة متتالية.

(T-VEC) Talimogene laherparepvec هو لقاح يستخدم في علاج سرطان الميلانوما وهو فيروس هريس بسيط مستأصل يتم تطويره باستخدام نهج الهندسة الوراثية كما أنه أول منتج لعلاج السرطان بالفيروسات المعتمد من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA).

ت. العلاج بالخلايا التائية (T-CAR).

المستقبلات الخيمرية للخلايا التائية (T-CAR) التي يتم جمعها من المريض وتحويلها في المختبر لمحاربة السرطان. العلاج بالمستقبلات الخيمرية للخلايا التائية CAR، هو نوع من العلاج الجيني القائم على الخلايا. حيث يتم تغيير الجينات داخل الخلايا التائية حتى تتمكن من مهاجمة الخلايا السرطانية.

يُعرف العلاج بالخلايا التائية CAR باسم "الأدوية الحية". فكما يوحي الاسم، فإن الخلية التائية تساعد في تنظيم استجابة الجهاز المناعي وقتل الخلايا المسببة للمرض، حيث إنه في الوقت الحاضر، تم تخصيص علاجات الخلايا التائية CAR بشكل فردي لكل مريض.

تعمل لقاحات السرطان على تحفيز جهاز المناعة على حماية الجسم من السرطان، وتنقسم إلى فئتين وقائية وعلاجية. كانت اللقاحات الوقائية ضد التهاب الكبد B وفيروس الورم الحليمي البشري مفيدة في الحد من الإصابة بسرطان الخلايا الكبدية وسرطان عنق الرحم، على التوالي. هذه هي اللقاحات الكلاسيكية المستخدمة للوقاية من العدوى بالفيروسات المسرطنة. وعلى النقيض من ذلك، تهدف اللقاحات العلاجية إلى تسخير جهاز المناعة للقضاء على الخلايا المسببة للأمراض والتي هي بالفعل أورام. ومن الأمثلة المبكرة على ذلك استخدام لقاح عصبية كالميت غيران، الذي يشتمل على المتفطرة البقريّة الموهنة، والذي يستخدم بشكل عام كلقاح وقائي ضد مرض السل ولكن تم إعادة استخدامه أيضاً كلقاح علاجي بدائي لسرطان المثانة.

(1) لقاحات الخلايا التغصنية:

الخلية التغصنية (DC) هي نوع من الخلايا التي تقدم المستضدات (APC) التي تشكل دوراً مهماً في الجهاز المناعي التكيّفي. عندما تدخل المواد الغريبة إلى الجسم وتسبب العدوى، يتم إخطار الخلايا التغصنية على الفور وتحديد موقع المواد الغريبة، وخاصة الخلايا السرطانية، وتحفيز المستضدات الأخرى للخلايا المناعية للقضاء على الخلايا الغريبة.

تتمثل المهمة الرئيسية للخلايا التغصنية في مساعدة الجهاز المناعي على التعرف على مستقبلات الخلايا السرطانية، والتي تعرف أيضاً باسم مستضدات الورم. يعمل العلاج بالخلايا التغصنية عن طريق تحفيز الجهاز المناعي الطبيعي للجسم لمحاربة الخلايا السرطانية. العلاج بلقاحات الخلايا التغصنية هو علاج ثوري وواعد لمكافحة السرطان يستخدم على نطاق واسع في أحدث علاج للسرطان في جميع أنحاء العالم.

عندما تظهر خلايا سرطانية في الجسم، سيكون من الصعب على الخلايا التغصنية في الجسم التعرف على الخلايا السرطانية، مما يؤدي إلى تأخر الاستجابة المناعية. لذلك، مع زراعة الخلايا التغصنية في المختبر وحقنها في الجسم، يمكن أن يساعد ذلك في زيادة عدد الخلايا التغصنية في الجسم وجعلها أكثر فعالية في تحفيز جهاز المناعة.

Trastuzumab المضاد لـ HER2 لعلاج سرطان الثدي وبيفاسيزوماب Bevacizumab المضاد لـ VEGF وسيتوكسيماب Cetuximab المضاد لـ EGFR لعلاج سرطان القولون والمستقيم. حتى الآن، يوجد حوالي 30 مضاداً للأجسام المضادة وحيدة النسيلة مُعتمد من قبل إدارة الغذاء والدواء الأمريكية (FDA) للاستخدام في علاج السرطان وهي متوفرة في السوق الدوائية.

ج. التعديل المناعي.

يركّز التعديل المناعي على تحسين الاستجابة المناعية من خلال تنشيط جهاز المناعة للمضيف. على الرغم من أن عوامل مختلفة تلعب دوراً في التعديل المناعي، إلا أن النهج الأساسي يستند إلى تحفيز خلايا العرض المستضدية إلى خلايا T، وبالتالي مقتل خلايا الأورام بواسطة خلايا T.

السيتوكينات هي الاستراتيجية الرئيسية للتعديل المناعي، هناك العديد من مثبطات التعديل المناعي القائمة على السيتوكينات الموافق عليها للاستخدام في علاج السرطانات المختلفة. على سبيل المثال، aldesleukin (بروليوكين®) هو شكل اصطناعي من IL-2 يتم إنتاجه بتقنية الحمض النووي المتكرر وتمت الموافقة عليه لعلاج سرطان الكلى وسرطان الجلد، مثال آخر هو الإنترفيرون ألفا-2 (إنترن أ®)، الذي يتم إنتاجه أيضاً بتقنية الحمض النووي المتكرر ويُستخدم في علاج اللوكيميا والمفوما وسرطان الجلد.

السيتوكينات هي المراسيل الكيميائية لجهاز المناعة. تقوم كريات الدم البيضاء وخلايا معينة أخرى من الجهاز المناعي بإنتاج السيتوكينات عند اكتشاف مادة غريبة (مُستضد) تتضمن الأمثلة على السيتوكينات الإنترفيرونات والإنترلوكينات. تنقل السيتوكينات رسائلها عن طريق الارتباط بجزيئات محددة تسمى المستقبلات على سطح خلية أخرى، تُشبه السيتوكينات ومستقبلاتها القفل والمفتاح بشكل ما. تمتلك السيتوكينات المختلفة أنواعاً مختلفة من المستقبلات.

يمكن إنتاج السيتوكينات أو مستقبلاتها في المختبر عند إعطائها لشخص ما، يمكن استعمال السيتوكينات الاصطناعية أو

إن آلية العلاج تكون بجمع الخلايا التائية من المريض، وإعادة هندستها في المختبر لإنتاج بروتينات تسمى مستقبلات المستضد الخيمري أو CARs، التي تتعرف على بروتينات معينة أو مستضدات على سطح الخلايا السرطانية وترتبط بها. بعد أن تتم إعادة صياغة الخلايا في المختبر، ستتضاعف الخلايا التائية إلى الملايين ثم تتم إعادتها إلى جسم المريض.

ستستمر خلايا T-CAR في التكاثر في الجسم، وبتعليمات من مستقبلاتها المهندسة، سوف تتعرف على الخلايا السرطانية الموجودة على أسطح المستضدات المستهدفة وتدمرها.

ث. العلاج بالأضداد.

الأجسام المضادة أحادية النسيلة هي جزيئات مصممة مخبرياً لتعمل كأجسام مضادة بديلة يمكن أن تستعيد أو تعزز أو تعدّل أو تحاكي هجمات الجهاز المناعي ضد الخلايا غير المرغوب بها، كالخلايا السرطانية.

يمكن تعريف الأجسام المضادة وحيدة النسيلة (mAbs) بإيجاز على أنها أجسام مضادة ترتبط بأجزاء محددة من مستضد معين. لقد جعلت الدقة العالية للأجسام المضادة وحيدة النسيلة في الربط بخلايا السرطان أمراً لا مفر منه في استخدامها في علاج السرطان. تمت دراسة الأجسام المضادة وحيدة النسيلة للاستخدام في علاج السرطان لسنوات عديدة، وهناك مجموعة متنوعة من المنتجات في السوق. جعلت فكرة الاستفادة من الاستهداف النشط في علاج السرطان استخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة لا مفر منه. على وجه الخصوص، زاد اكتشاف مستضدات الأورام الخاصة بالاهتمام بالأجسام وحيدة النسيلة.

السبب الرئيسي لاستخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة في العلاج الكيميائي هو أنه يمكن تجنب السمية. لهذا السبب، تستمر الأبحاث المتنوعة لاستخدام الأجسام المضادة وحيدة النسيلة في علاج السرطان.

ريتوكسيماب Rituximab، الذي تم تطويره لمستضد CD20 المعبر عنه على سطح خلايا B في لمفوما الخلايا اللاهودجكين، هو أول مضاد للأجسام المضادة وحيدة النسيلة المستخدم في علاج السرطان. بعد ذلك، تمت الموافقة على تراستوزوماب

Molecules. 2021 Jun 3;26(11):3382. doi: 10.3390/molecules26113382. PMID: 34205019; PMCID: PMC8199882.

- [6]. Russell SJ, Peng KW. Oncolytic Virotherapy: A Contest between Apples and Oranges. Mol Ther. 2017 May 3;25(5):1107-1116. doi: 10.1016/j.ymthe.2017.03.026. Epub 2017 Apr 6. PMID: 28392162; PMCID: PMC5417845.

مستقبلات السيوتوكينات لتعديل الاستجابة المناعية الطبيعية للشخص وعلاج العديد من الأمراض.

III. الاستنتاجات:

لكي يكون العلاج المناعي فعالاً، يجب أن يفي بالمقدمات الرئيسية التالية:

(1) الجهاز المناعي المضيف كفؤ ويحتوي على الخلايا السليفة ذات الصلة ومجموعات APC الوظيفية.

(2) تعبر الخلايا السرطانية عن المستضدات التي تميزها بشكل انتقائي أو خاص عن الأنسجة المضيفة الطبيعية من أجل التعرف المناعي الفعال والهجوم بعد التطعيم.

(3) في ظل ظروف حساسية الخلايا التائية الطرفية، يجب أن تكون استراتيجيات العلاج المناعي هذه قادرة على التغلب على أو "كسر" آليات التحمل المحتملة، دون إحداث سميات مناعية ذاتية غير مقبولة.

الشكر:

نتقدم بالشكر لعمادة كلية الصيدلة متمثلة بالدكتورة كندة درويش، وللدكتورة نعمى حسن لتقديم كافة التسهيلات لإنجاز هذه المقالة.

المراجع:

- [1]. Sahu M, Suryawanshi H. Immunotherapy: The future of cancer treatment. J Oral Maxillofac Pathol. 2021 May-Aug;25(2):371. doi: 10.4103/0973-029X.325257. Epub 2021 Aug 31. PMID: 34703141; PMCID: PMC8491352.
- [2]. Want MY, Bashir Z, Najar RA. T Cell Based Immunotherapy for Cancer: Approaches and Strategies. Vaccines (Basel). 2023 Apr 13;11(4):835. doi: 10.3390/vaccines11040835. PMID: 37112747; PMCID: PMC10142387.
- [3]. Waldman, A.D., Fritz, J.M. & Lenardo, M.J. A guide to cancer immunotherapy: from T cell basic science to clinical practice. Nat Rev Immunol 20, 651–668 (2020). <https://doi.org/10.1038/s41577-020-0306-5>
- [4]. Akkin S, Varan G, Bilensoy E. A Review on Cancer Immunotherapy and Applications of Nanotechnology to Chemoimmunotherapy of Different Cancers. Molecules. 2021 Jun 3;26(11):3382. doi: 10.3390/molecules26113382. PMID: 34205019; PMCID: PMC8199882.
- [5]. Akkin S, Varan G, Bilensoy E. A Review on Cancer Immunotherapy and Applications of Nanotechnology to Chemoimmunotherapy of Different Cancers.