

Original Article

The Effect of Bicalutamide on Suppressing Inhibitory Immune Checkpoints in Mature Dendritic Cells: A Novel Approach in Prostate Cancer Immunotherapy

Niloufar Sadat Nourbakhsh¹, PhD Candidate; Behzad Baradaran^{2*}, PhD; Sirous Naeimi³, PhD; Mehdi Moghanibashi⁴, PhD

¹Department of Genetics, Kaz.C., Islamic Azad University, Kazerun, Iran

²Immunology Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

³Department of Biology, Zand Institute of Higher Education, Shiraz, Iran

⁴Department of Biology, Kaz.C., Islamic Azad University, Kazerun, Iran

Article Information

Article History:

Received: April 18, 2025

Accepted: June 17, 2025

*Corresponding Author:

Behzad Baradaran, PhD;
Immunology Research Center, Tabriz
University of Medical Sciences, Tabriz,
Iran

Email: baradaranb@tbzmed.ac.ir
behzad_im@yahoo.com

Abstract

Introduction: Bicalutamide, an antiandrogen agent used in prostate cancer treatment, has been shown to influence immune cells and alter the immune response within the tumor microenvironment. This study investigated the impact of bicalutamide on the expression patterns of immune checkpoints in dendritic cells.

Methods: Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor (GM-CSF) and interleukin-4 (IL-4) were utilized to differentiate monocytes isolated from peripheral blood mononuclear cells into immature dendritic cells (iDCs). Subsequently, prostate cancer cell lysates were employed to treat iDCs in order to facilitate their maturation into mature dendritic cells (mDCs). Bicalutamide treatment was then applied to the mDCs, followed by total RNA extraction. After cDNA synthesis, the expression of inhibitory immune checkpoints was analyzed using quantitative real-time PCR (qPCR).

Results: The findings indicated that administration of Bicalutamide to mDCs significantly decreased the mRNA expression levels of several inhibitory immune checkpoints, including B- and T-lymphocyte attenuator (BTLA), V-domain Ig suppressor of T cell activation (VISTA), lymphocyte-activation gene 3 (LAG-3), cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA-4), and programmed-death ligand 1 (PD-L1).

Conclusion: The findings suggested that bicalutamide might exert an immunomodulatory effect on dendritic cells and possess the potential for consideration in DC-mediated immunotherapies for prostate cancer.

Keywords: Prostatic Neoplasms; Dendritic Cells; bicalutamide; Immune Checkpoint Inhibitors

Please cite this article as:

Nourbakhsh NS, Baradaran B, Naeimi S, Moghanibashi M. The Effect of Bicalutamide on Suppressing Inhibitory Immune Checkpoints in Mature Dendritic Cells: A Novel Approach in Prostate Cancer Immunotherapy. *Sadra Med. Sci. J.* 2026; 14(1): 3-11. doi: 10.30476/smsj.2026.106499.1620.



مقاله پژوهشی

تأثیر بیکالوتامید بر سرکوب نقاط ایمنی مهاری در سلول‌های دندریتیک بالغ: رویکردی نوین در ایمونوتراپی سرطان پروستات

نیلوفر سادات نوربخش^۱، بهزاد برادران^{۲*}، سیروس نعیمی^۳، مهدی مغنی باشی^۴

^۱گروه ژنتیک، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، ایران
^۲مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
^۳گروه زیست‌شناسی، مؤسسه آموزش عالی زند، شیراز، ایران
^۴گروه زیست‌شناسی، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، ایران

چکیده

اطلاعات مقاله

تاریخچه مقاله:

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۱/۲۹

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۲/۲۷

*نویسنده مسئول:

بهزاد برادران،

مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران
 پست الکترونیکی: baradaranb@tbzmed.ac.ir
 behzad_im@yahoo.com

مقدمه: بیکالوتامید، یک داروی ضد‌اندروژنی برای سرطان پروستات است که تأثیر به‌سزایی بر روی سلول‌های ایمنی و تغییر پاسخ ایمنی در ریز محیط تومور را نشان داده است. این پژوهش تأثیر بیکالوتامید بر الگوهای بیان نقاط بازرسی ایمنی در سلول‌های دندریتیک را مورد بررسی قرار داد.

مواد و روش‌ها: GM-CSF^۱ و IL-4^۲ برای تبدیل مونوسیت‌ها از سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی به سلول‌های دندریتیک نابالغ (iDCs)^۳ مورد استفاده قرار گرفتند. پس از آن، از لیزات سلول‌های سرطان پروستات برای تیمار سلول‌های دندریتیک نابالغ (iDCs) به منظور تسهیل توسعه آن‌ها به سلول‌های دندریتیک بالغ (mDCs)^۴ استفاده شد. تیمار بیکالوتامید به mDCs اعمال شد و به دنبال آن استخراج RNA صورت گرفت. پس از سنتز cDNA، تجزیه و تحلیل بیان نقاط بازرسی مهاری ایمنی، از طریق qPCR انجام شد.

یافته‌ها: یافته‌ها نشان داد که تجویز بیکالوتامید به mDCs به‌طور معنی‌داری سطوح بیان mRNA در نقاط بازرسی ایمونولوژیک مهاری شامل CTLA-4^۵، LAG-3^۶، VISTA^۷، BTLA^۸ و PD-L1^۹ را کاهش داد.

نتیجه‌گیری: یافته‌های ما نشان می‌دهند که بیکالوتامید ممکن است یک اثر تعدیل‌کننده ایمنی بر DCها داشته باشد و پتانسیل آن را دارد که در ایمونوتراپی‌های با واسطه DC برای سرطان پروستات مورد توجه قرار گیرد.

کلمات کلیدی: نئوپلاسم‌های پروستات، سلول‌های دندریتیک، بیکالوتامید، مهارکننده‌های نقاط واری ایمنی

1. Granulocyte-macrophage colony-stimulating factor
2. Interleukin-4
3. Immature dendritic cells
4. Mature dendritic cells
5. B- and T-lymphocyte attenuator
6. V-domain Ig suppressor of T cell activation
7. Lymphocyte-activation gene 3
8. Cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4
9. Programmed-death ligand 1

لطفاً این مقاله را به این صورت استناد کنید:

سادات نوربخش ن، برادران ب، نعیمی س، مغنی باشی م. تأثیر بیکالوتامید بر سرکوب نقاط ایمنی مهاری در سلول‌های دندریتیک بالغ: رویکردی نوین در ایمونوتراپی سرطان پروستات. مجله علوم پزشکی صدرا. دوره ۱۴، شماره ۱، بهار ۱۴۰۵، ۱۱-۳.

شده سلول (PD-1) روی سلول‌های T تعامل می‌کنند، عملکرد سلول‌های T سرکوب می‌شود. این سرکوب برای جلوگیری از پاسخ‌های ایمنی بیش‌فعال و حفظ تعادل صحیح فعالیت‌های ایمنی ضروری است (۷). مسیرهای حیاتی دیگری که در تنظیم نقاط کنترل ایمنی نقش دارند شامل پروتئین ۴ مرتبط با لنفوسیت T سایتوتوکسیک (CTLA-4)، زن فعال‌سازی لنفوسیت ۳ (LAG-3)، بازدارنده واکنش لنفوسیت T با دومین (VISTA) V، ایمونوگلوبولین^۵ سلول T و بازدارنده لنفوسیت B و T (BTLA) هستند. بنابراین، عدم تنظیم مسیرهای بازرسی ایمنی ممکن است به فرار از تشخیص ایمنی توسط سلول‌های سرطانی و دیگر عوامل بیماری‌زا کمک کند (۸).

انواع مختلفی از سلول‌های ایمنی، از جمله سلول‌های دندریتیک^۶ (DCs) و سلول‌های سرطانی، این نقاط بازرسی ایمنی را دارند (۹). سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن^۷ (APCs) که برای آغاز و تنظیم پاسخ‌های ایمنی ضروری هستند، توسط سلول‌های دندریتیک (DCs) عرضه می‌شوند (۱۰). سرکوب ایمنی در ریز محیط تومور^۸ می‌تواند ناشی از بیان PD-L1 توسط سلول‌های دندریتیک در موارد سرطانی باشد، زیرا آن‌ها از فعال شدن سلول‌های T برای حمله مستقیم به تومور جلوگیری می‌کنند (۱۱). تنظیم تعاملات بین نقاط بازرسی ایمنی که بر روی سلول‌های دندریتیک (DCs) بیان می‌شوند و گیرنده‌های آن‌ها می‌تواند پاسخ‌های ایمنی ضد توموری را تقویت کرده و اثربخشی رویکردهای ایمنی درمانی را افزایش دهد. عملکرد سلول‌های دندریتیک در سیستم ایمنی تحت تأثیر آندروژن‌ها^۹ قرار گرفته است. مطالعات نشان می‌دهند که آندروژن‌ها بر پاسخ‌های ایمنی تأثیر می‌گذارند و به تنظیم توسعه، فعال‌سازی و تولید سایتوکاین‌های^{۱۰} DC کمک می‌کنند. تحقیقات نشان می‌دهد که آندروژن‌ها، مانند تستوسترون^{۱۱}، ممکن است توانایی سلول‌های دندریتیک برای تولید برخی سایتوکاین‌ها، مانند اینترفرون-گاما^{۱۲} (IFN- γ) و اینترلوکین-۱۲^{۱۳} (IL-12) را مختل کنند. بنابراین، IL-12 برای ترویج پاسخ‌های Th1^{۱۴} و فعالیت سلول‌های T سایتوتوکسیک ضروری است، در حالی

سرطان پروستات به عنوان یکی از نگرانی‌های عمده بهداشت جهانی شناخته می‌شود (۱). این نوع سرطان به عنوان دومین شایع در مردان، مسئول ۳۵۲۵۰ مرگ در سال ۲۰۲۴ بوده و به عنوان پنجمین بدخیمی کشنده در مردان شناخته می‌شود (۲). با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در درمان سرطان، ناکامی‌های درمانی همچنان در مدیریت سرطان پروستات وجود دارد که ناشی از شناسایی دیر هنگام، مقاومت به درمان و متاستاز^۱ است که اثربخشی درمان را کاهش داده و نیاز به روش‌های درمانی جایگزین را نمایان می‌سازد (۳). سلول‌های تومور زمانی که بتوانند از شناسایی سیستم ایمنی فرار کنند، سریع‌تر رشد می‌کنند. تومورها اهداف نظارت ایمنی هستند و سیستم ایمنی می‌تواند با استفاده از سلول‌های T سایتوتوکسیک^۲ و سلول‌های کشنده طبیعی^۳ (NK)، سلول‌های سرطانی را شناسایی و نابود کند. این فرار به آن‌ها اجازه می‌دهد که بدون محدودیت رشد و گسترش یابند (۴). برای ایجاد تکنیک‌های موفق برای پیشگیری و درمان سرطان، درک استراتژی‌های متعدد به کار رفته توسط سلول‌های سرطانی برای اجتناب از شناسایی و حذف توسط سیستم ایمنی ضروری است (۴).

یکی از استراتژی‌های کلیدی که سلول‌های سرطانی به کار می‌برند، افزایش بیان نقاط کنترل ایمنی بازدارنده^۴ است که پاسخ‌های ایمنی را تضعیف یا سرکوب می‌کنند، به ویژه پاسخ‌های میانجی‌گری شده توسط سلول‌های T سایتوتوکسیک CD8+ (۵). تحمل ایمنی و تنظیم پاسخ‌های ایمنی، توسط نقاط کنترل ایمنی که مکانیسم‌های تنظیمی در سیستم ایمنی هستند، حفظ می‌شود. گیرنده‌های نقاط کنترل ایمنی، که پروتئین‌های کنترلی هستند، با لیگاند‌های مربوط به خود تعامل می‌کنند تا این مسیرها را شکل دهند. این لیگاند‌ها در بسیاری از سلول‌ها، از جمله سلول‌های توموری و سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن وجود دارند؛ با این حال، این گیرنده‌ها به طور معمول در سطح سلول‌های ایمنی مانند سلول‌های T واقع شده‌اند (۶). هنگامی که گیرنده‌های نقاط کنترل ایمنی با لیگاند‌های خود درگیر می‌شوند، توانایی افزایش یا سرکوب پاسخ‌های ایمنی را دارند. زمانی که لیگاند‌های PD-L1 و PD-L2 بر روی سلول‌های توموری یا سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن با پروتئین ۱ مرگ برنامه‌ریزی

5. Immunoglobulin

6. Dendritic cells

7. Antigen-presenting cells

8. Tumor microenvironment

9. Androgens

10. Cytokines

11. Testosterone

12. Gamma interferon

13. Interleukin-12

14. T helper 1

1. Metastasis

2. Cytotoxic

3. Natural killer cells

4. Immune checkpoint inhibitors

Miltenyi Biotec در برگ‌چ گلدباخ، آلمان توسعه یافته است، استفاده شد.

تمایز سلول‌های دندریتیک مشتق از مونوسیت (mDCs) و تحلیل بیان ژن‌های نقاط بازرسی ایمنی مهاری با استفاده از qPCR

در این مطالعه، سلول‌های دندریتیک مشتق از مونوسیت^{۲۲} (mDCs) با کشت در پلیت‌های ۶ چاهکی غنی شده با اینترلوکین ۴ نوترکیب انسانی، (rh IL-4) GM-CSF و rh GM-CSF تفکیک شدند. پس از گذشت سه روز، ۵۰ درصد از محیط کشت با محیط تازه تعویض شد. سلول‌های دندریتیک نابالغ در معرض لیزات مخلوط از رده‌های سلولی سرطان پروستات انسانی قرار گرفتند و پس از انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد با لیپوپلی ساکارید^{۲۳} (LPS) ادغام شدند. پس از تیمار با بیکالوتامید، تغییرات در سطوح بیان نقاط بازرسی ایمنی مهاری در mDCها با استفاده از PCR کمی (qPCR) بررسی شد. پس از بارگذاری روی پلیت‌های ۶ چاهکی با تراکم سلولی 3×10^5 سلول، mDCها با ۲۰ میکرومولار بیکالوتامید تیمار شدند (۱۳). از کیت استخراج RNA ترایزول^{۲۴} (GeneAll، کره) برای استخراج RNA کلی، از گروه‌های تیمار شده پس از یک دوره انکوباسیون ۲۴ ساعته استفاده شد. پس از ارزیابی غلظت و خلوص RNA، نمونه‌هایی که حاوی یک میکروگرم RNA بودند برای سنتز cDNA با استفاده از BioFact™ RT-Kit (کره) پردازش شدند، که از سیستم ترموسایکلر^{۲۵} T100 (Bio-Rad، هرکولس، کالیفرنیا) بهره گرفتند. سپس، ژن‌های هدف ارائه شده در جدول ۱، با استفاده از 2X Real-Time PCR Master™ BioFact RT-PCR Applied (کره) بر روی سیستم Biosystems Step One Plus (ایالات متحده) به تحلیل پرداخته شدند. روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$ برای محاسبه سطح بیان نسبی ژن‌ها پس از نرمال‌سازی مقادیر Ct ژن هدف نسبت به ژن ۱۸S در سلول‌های دندریتیک مشتق از مونوسیت (mDCs) استفاده شد.

تحلیل آماری

با استفاده از آزمون T مستقل، تفاوت در سطوح بیان ژن بین گروه‌های mDC و mDC + بیکالوتامید به صورت آماری مقایسه شد.

22. Monocyte-derived dendritic cells
23. Lipopolysaccharide
24. Trizol
25. Thermocycler

که IFN- γ برای تقویت پاسخ‌های ایمنی علیه عوامل بیماری‌زا و تومورها حیاتی است (۱۲).
باتوجه به شیوع و مرگ و میر بالای سرطان پروستات، در این مطالعه از بیکالوتامید^{۱۵} به عنوان یک داروی مهار کننده گیرنده آندروژن، بیان فاکتورهای محرک یا مهاری سلول‌های دندریتیک مشتق از مونوسیت تولرژن^{۱۶} شده با تستوسترون، به عنوان نماینده‌ای از DCهای سرکوب شده در ریز محیط تومور، بررسی شد که می‌تواند پیشنهاد تازه‌ای در افزایش اثرات داروهای از این دسته داشته باشد و چشم‌انداز جدیدی را در راهکارهایی درمانی سرطان پروستات، چه به صورت تک‌درمانی و چه به صورت درمان ترکیبی ارائه دهد.

مواد و روش‌ها

جداسازی و تهیه سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی (PBMCs)

یک اهداکننده مرد سالم ۳۲ ساله با ارائه رضایت آگاهانه برای اهدا خون محیطی تازه (PB) در ظروف استریل حاوی هپارین^{۱۷} اقدام کرد. پژوهش پیشین ما جزئیات استفاده از تفکیک به روش گرادیان فایکول^{۱۸} برای جداسازی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی^{۱۹} (PBMCs) را نشان می‌دهد (۱۳). مونوسیت‌ها^{۲۰} با استفاده از تکنیک MACS به‌طور مثبت انتخاب شدند که شامل آنتی‌بادی‌های بیوتینه آنتی-CD14 است که با نانوذرات استرپتاویدین^{۲۱} ترکیب شده‌اند. به‌طور خلاصه، PBMCs (با تراکم سلولی 10^8 سلول/میلی‌لیتر) در بافر MACS معلق شدند. سپس، آنتی‌بادی‌های بیوتینه CD14 با غلظت ۱۰ میکرولیتر به ازای 10^7 سلول به نمونه‌ها اضافه شده و برای مدت ۱۵ دقیقه روی یخ انکوبه شدند. در مرحله بعد، نانوذرات استرپتاویدین (۱۰ میکرولیتر/ 10^7 سلول) نیز اضافه شده و انکوباسیون ۱۵ دقیقه‌ای دیگری نیز انجام شد. سلول‌ها تحت فرآیند شستشو قرار گرفتند و بعد از آن دوباره در بافر MACS معلق شدند. سپس، آن‌ها از طریق میدان مغناطیسی از یک ستون MACS عبور داده شدند که امکان حفظ مونوسیت‌های CD14 مثبت را فراهم کرد. برای تأیید بیان نشانگر CD14 بر روی سلول‌های جدا شده، از فلوسایتومتری MACSQuant که توسط

15. Bicalutamide
16. Tolerogen
17. Heparin
18. Ficoll
19. Peripheral blood mononuclear cells
20. Monocytes
21. Streptavidin nanoparticles

جدول ۱. مجموعه ژن‌های هدف در کنار توالی آغازگر مربوط به آن‌ها

نام ژن	F & R	توالی (5'-3')
PD-L1	F	TGCCGACTACAAGCGAATTACTG
	R	CTGCTTGTCCAGATGACTTCGG
CTLA-4	F	CATGATGGGGAATGAGTTGACC
	R	TCAGTCCTTGGATAGTGAGGTTC
LAG-3	F	CTGGGACCTACACCTGCCAT
	R	TACTGGAGTCACCTCACAAAGCA
VISTA	F	GCGGATGGACAGCAACATT
	R	TTGGAGAGTCAGGGACAGGG
BTLA	F	GCACCAGGCAAAATTCCCAAG
	R	TTCGGTCCAATGACAGAATGG
∞s	F	ACCCGTTGAACCCCATTCGTGA
	R	GCCTCACTAAACCATCCAATCGG

(F): Forward primer (پرایمر رفت)، (R): Reverse primer (پرایمر برگشت).

قابل توجهی در بیان نقاط بازرسی ایمنی، از جمله LAG3 و BTLA ($P < 0.01$), VISTA ($P < 0.05$) را نشان داده‌اند (شکل ۱).

بحث

این مطالعه نشان داد که بیان نقاط کنترل ایمنی مهاری در سلول‌های دندریتیک می‌تواند با استفاده از بیکالوتامید به عنوان داروی ضد آندروژن کاهش یابد، به ویژه زمانی که این سلول‌ها تحت تأثیر لیژات سلول‌های سرطانی پروستات قرار می‌گیرند. بیان این مهارکننده‌های کنترل ایمنی غالباً در ریز محیط تومور در هر دو نوع سلول‌های بدخیم و ایمنی افزایش می‌یابد، که به سلول‌های تومور کمک می‌کند تا از سیستم ایمنی فرار کنند (۴). بدون سلول‌های دندریتیک، که یک بخش اساسی از سلول‌های ارائه‌دهنده آنتی‌ژن هستند، هماهنگ‌سازی پاسخ ایمنی به سرطان غیرممکن است (۱۴). سلول‌های دندریتیک (DCs) مواد شیمیایی خاصی را که باعث تحریک همزمان سایتوکاین‌های التهابی می‌شوند را تولید می‌کنند و همچنین آنتی‌ژن‌های توموری را به لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک CD8+ ارائه می‌دهند. علاوه بر این، آن‌ها از مولکول‌های MHC II برای ارائه آنتی‌ژن‌های توموری به لنفوسیت‌های T CD4+ استفاده می‌کنند. از طریق این مکانیسم، سلول‌های T کمکی CD4+ تحریک می‌شوند تا به انواع مختلف سلول‌های موثر، شامل Th1، Th2، Th17 و سلول‌های

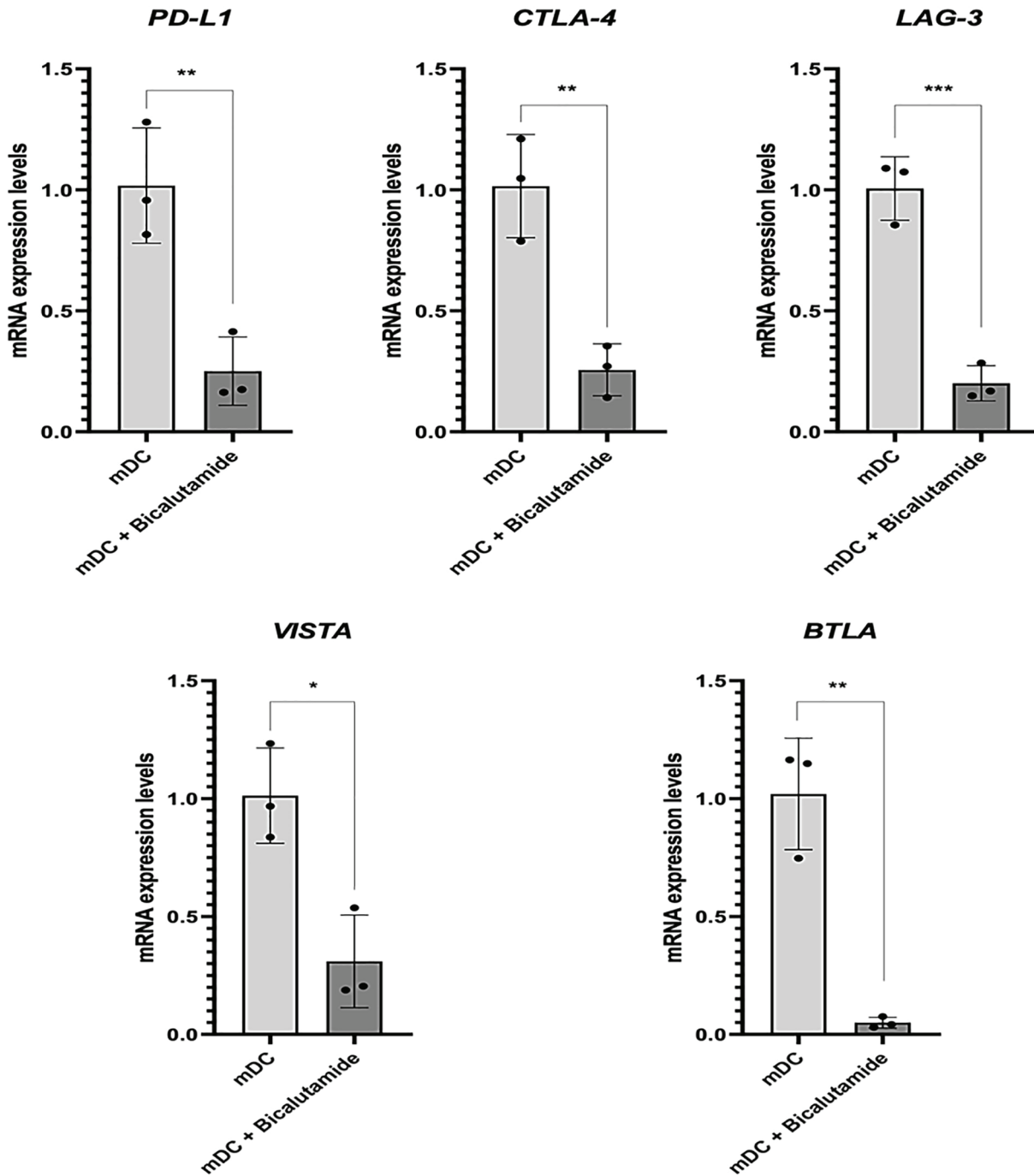
تحلیل داده‌ها و ایجاد گراف‌ها با نرم‌افزار Graphpad Prism 9 انجام شد. برای اهمیت آماری، مقدار P کمتر از ۰/۰۵ مورد استفاده قرار می‌گیرد و مقادیر به صورت میانگین با انحراف معیار (SD) نشان داده می‌شوند.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه مطابق با اصول اخلاقی مطرح شده در اعلامیه هلسینکی انجمن پزشکی جهانی انجام شده و رضایت آگاهانه از همه شرکت‌کنندگان کسب شده است. همچنین، مطالعاتی که شامل مشارکت‌کنندگان انسانی بودند، با کد اخلاقی IR.IAU.KAU.REC.1403.157 بررسی و تأیید شده‌اند.

یافته‌ها

برای تعیین این که آیا بیکالوتامید می‌تواند بر پاسخ ایمنی سلول‌های T علیه تومورها تأثیر بگذارد، تأثیرات آن بر بیان نقاط بازرسی ایمنی مهم که سلول‌های دندریتیک را به ریز محیط تومور مرتبط می‌کند، مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به‌دست‌آمده از qPCR نشان داد که قرار گرفتن mDCs در معرض بیکالوتامید به طور معنی‌داری ($P < 0/01$) بیان PD-L1 را کاهش داد. علاوه بر این، هنگام مقایسه سلول‌های تیمار نشده با mDCهای تیمار شده با بیکالوتامید، نشان داده شد که CTLA-4 به طور قابل توجهی ($P < 0/01$) کاهش یافته است. علاوه بر این، یافته‌ها کاهش



شکل ۱. تحلیل qPCR از بیان ژن. پس از تیمار با بیکالوتامید، بیان نقاط بازرسی ایمنی سرکوب‌گر ارزیابی شد. نتایج کاهش معناداری در سطوح بیان ژن PD-1، CTLA-4، LAG-3، VISTA و BTLA در mDCها را نشان داده‌اند.

ایمنی‌زا را بهبود ببخشد (۱۳). همچنین در سلول‌های دندریتیک مشتق از مونوسیت، تیمار با بیکالوتامید به‌طور قابل توجهی بیان مولکول‌های CD86 و HLA-DR MHC II، که نشان‌دهنده پیشرفت بلوغ سلول‌های دندریتیک است، را افزایش داد. علاوه بر این، بیکالوتامید تولید TGF-Beta و سایر سایتوکاین‌های ضدالتهابی را در mDCs به‌طور معنی‌داری کاهش می‌دهد (۱۳). بیکالوتامید، به‌عنوان یک ضد آندروژن غیر استروئیدی^{۲۷}، به گیرنده‌های آندروژن متصل شده و سیگنال‌دهی AR را در سلول‌های سرطان پروستات

27. Non-steroidal

T تنظیمی (Tregs) تمایز پیدا کنند (۱۵). با این حال، نشان داده شده‌است که در ریزمحیط تومور، DCها همچنین نقاط کنترل ایمنی مهار را بیان می‌کنند که تمایز Treg را ترویج می‌کند و پاسخ ایمنی ضد تومور را سرکوب می‌کند (۱۶). بنابراین، به نظر می‌رسد هدف‌گیری این نقاط کنترل ایمنی برای درمان سرطان امیدوارکننده باشد.

ما پیش‌تر نشان دادیم که بیکالوتامید می‌تواند با تعدیل نشانگرهای ایمونوژنیک (mDC)^{۲۶} و سایتوکاین‌های ضدالتهابی، بلوغ سلول‌های DC

26. Immunogenic markers

اینترفرون γ با واسطه سلول‌های دندریتیک (DC) می‌شود و با اثر گذاری بر کاتابولیسیم تریپتوفان^{۲۹}، پاسخ ایمنی با واسطه سلول T را مختل می‌کند. گزارش شده است که CTLA-4 روی DCها نیز بیان می‌شود و پیوند متقابل آن می‌تواند بلوغ سلول‌های DC و قابلیت ارائه آنتی‌ژن آن‌ها را کاهش دهد (۲۲).

همچنین نشان داده شده است که بیان LAG-3 به طور قابل توجهی در mDCهای تیمار شده با بیکالوتامید کاهش می‌یابد. ژن فعال کننده لنفوسیت ۳ (LAG3) که اخیراً کشف شده است به ظرفیت سلول‌های تومور برای فرار از سیستم ایمنی کمک می‌کند. افزایش LAG-3 در تومورهای جامد با پیش‌آگهی^{۳۰} نامناسب بیماران مرتبط بوده است (۲۳). جالب‌تر این که، LAG-3 با مولکول‌های MHC-II درگیر شده و بلوغ و تکثیر سلول‌های دندریتیک را مهار می‌کند. علاوه بر این، LAG-3 در سلول‌های دندریتیک پلاسما سیتوئید^{۳۱} نفوذکننده تومور رشد می‌کند و منجر به تشکیل یک ریزمحیط سرکوب کننده سیستم ایمنی می‌شود (۲۴).

باتوجه به یافته‌های این تحقیق، نشان داده شد که بیکالوتامید به طور موثر بیان چندین نقطه بازرسی ایمونولوژیک مهاری را در mDCها کاهش می‌دهد، از جمله تضعیف کننده لنفوسیت‌های B و (BTLA) T و سرکوب‌گر Ig دامنه V فعال‌ساز سلول‌های (VISTA) T. نشان داده شده است که BTLA روی DCها بیان می‌شود، که با بلوغ سلول‌های DC تداخل می‌کنند و Th2 و Tregs + Foxp3 را تقویت کرده و به سرکوب پاسخ ایمنی کمک می‌کنند (۲۵). علاوه بر این، نشان داده شده است که بیان بیش از حد VISTA بر روی سلول‌های دندریتیک، رشد سلول‌های CD4+ T ترانسژنتیک را مهار می‌کند که به نوبه خود تولید سایتوکاین را کاهش می‌دهد (۲۶).

با این حال، در کنار نتایج و یافته‌های بدست آمده قابل توجه در این پژوهش، باید به برخی محدودیت‌های این مطالعه دانشجویی نیز اشاره کرد. در انجام این مطالعه دانشگاهی، محدودیت زمانی و مالی وجود داشته است، لذا امیدواریم مطالعات آینده در ابعاد وسیع‌تر و جامعه آماری بزرگتر به خصوص در سطح بیماران مبتلا به سرطان پروستات، به یافته‌های این مطالعه، اعتباری دوچندان ببخشند.

مسدود می‌کند و رشد و تکثیر سلول‌ها را سرکوب می‌کند (۱۷). علاوه بر این، مطالعات روز افزون نیز نشان داده‌اند که آندروژن‌ها و سیگنال‌دهی AR²⁸ پاسخ ایمنی را تعدیل کرده و محیط میکروتومور سرکوب‌گر ایمنی را با تأثیر بر DCها ایجاد می‌کنند. تحقیقات بیشتری نشان داده‌اند که هدف‌گیری سیگنال‌دهی AR تولید سایتوکاین‌های مورد اهمیت CD8 T را بهبود بخشیده و کارایی درمان ضد PD-1 را در بیماران افزایش می‌دهد (۱۸). با توجه به این حقایق، این مطالعه برای درک این که آیا مسدود کردن سیگنال‌دهی AR می‌تواند پاسخ ایمنی میانجی‌گری شده توسط DC را بهبود بخشد، پروفایل بیانی نقاط کنترل ایمنی را بر روی mDCها پس از تیمار بیکالوتامید را مورد بررسی قرار داد.

نتایج qPCR نشان داد که بیکالوتامید به‌طور قابل توجهی بیان PD-L1 را در mDCها کاهش می‌دهد. PD-L1 یک نقطه کنترل ایمنی مهاری است که به طور معمول در سلول‌های بدخیم مختلف یافت می‌شود. از طریق تعامل آن با مسیرهای سیگنال‌دهی PD-1/PD-L1، این امکان را به سلول‌های توموری می‌دهد که از سیستم ایمنی فرار کنند (۷). علاوه بر این، در سلول‌های ایمنی مانند سلول‌های دندریتیک، این نقطه کنترلی ایمنی آن‌ها را از حمله سلول‌های T سایتوتوکسیک محافظت می‌کند. نشان داده شده است که افزایش PD-L1 در سلول‌های دندریتیک به واسطه‌ی ریز محیط توموری، فعالیت سلول‌های T را کاهش می‌دهد و حتی ممکن است به فرار ایمنی کمک کند (۱۹). بنابر نتایج یکی از مطالعات، یکی از منابع عمده PD-L1، سلول‌های DC هستند. سرکوب این نقطه کنترلی ایمنی در سلول‌های DC به طور مؤثری پاسخ‌های سلول‌های CD8+ T را افزایش داده و توسعه تومور را کاهش می‌دهد (۲۰). همچنین، شواهدی وجود دارد مبنی بر این که سلول‌های DC که به ریز محیط توموری سرکوب کننده ایمنی کمک می‌کنند، گاهی اوقات PD-L1 را بیان می‌کنند و سطوح بیان آن با نتایج بیماران مرتبط است (۲۱).

علاوه بر این، نتایج ما نشان داد که پس از دریافت بیکالوتامید، بیان mDC CTLA-4ها به طور معنی‌داری کاهش یافت. یک مولکول محرک مهاری شناخته شده که به گیرنده‌های B7 سلول ایمنی متصل می‌شود، پروتئین مرتبط با لنفوسیت T سایتوتوکسیک ۴ (CTLA-4) نامیده می‌شود. CTLA-4 باعث تولید

29. Tryptophan

30. Prognosis

31. Plasmacytoid

28. Androgen Receptor

آیا بیکالوتامید این اثرات را از طریق سیگنال دهی AR در mDCs تعدیل می کند یا مکانیسم های دیگری نیز دخیل هستند.

تشکر و قدردانی

تمام نویسندگان از حمایت مرکز تحقیقات ایمنی شناسی دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران، سپاسگزارند.

تضاد منافع

هیچ گونه تضاد منافی وجود ندارد

منابع

- Berenguer CV, Pereira F, Camara JS, Pereira JAM. Underlying features of prostate cancer—statistics, risk factors, and emerging methods for its diagnosis. *Curr Oncol*. 2023;30(2):2300-21.
- Siegel RL, Giaquinto AN, Jemal A. Cancer statistics, 2024. *CA Cancer J Clin*. 2024;74(1):12-49.
- Posdzhich P, Darr C, Hilser T, Wahl M, Herrmann K, Hadaschik B, et al. Metastatic prostate cancer—a review of current treatment options and promising new approaches. *Cancers (Basel)*. 2023;15(2):461.
- Kim SK, Cho SW. The evasion mechanisms of cancer immunity and drug intervention in the tumor microenvironment. *Front Pharmacol*. 2022;13:868695.
- Raskov H, Orhan A, Christensen JP, Gogenur I. Cytotoxic CD8(+) T cells in cancer and cancer immunotherapy. *Br J Cancer*. 2021;124(2):359-67.
- Kobayashi Y, Lim SO, Yamaguchi H. Oncogenic signaling pathways associated with immune evasion and resistance to immune checkpoint inhibitors in cancer. *Semin Cancer Biol*. 2020;65:51-64.
- Han Y, Liu D, Li L. PD-1/PD-L1 pathway: current researches in cancer. *Am J Cancer Res*. 2020;10(3):727-42.
- Qin S, Xu L, Yi M, Yu S, Wu K, Luo S. Novel immune checkpoint targets: moving beyond PD-1 and CTLA-4. *Mol Cancer*. 2019;18(1):155.
- Guo Z, Zhang R, Yang AG, Zheng G. Diversity of immune checkpoints in cancer immunotherapy. *Front Immunol*. 2023;14:1121285.
- Song L, Dong G, Guo L, Graves DT. The function of dendritic cells in modulating the host response. *Mol Oral Microbiol*. 2018;33(1):13-21.
- Marciscano AE, Anandasabapathy N. The role of dendritic cells in cancer and anti-tumor immunity. *Semin Immunol*. 2021;52:101481.
- Shabbir S, Khurram E, Moorthi VS, Eissa YTH, Kamal MA, Butler AE. The interplay between androgens and the immune response in polycystic ovary syndrome. *J Transl Med*. 2023;21(1):259.
- Nourbakhsh NS, Naeimi S, Moghanibashi M, Baradaran B. Bicalutamide reveals immunomodulatory effects in prostate cancer by regulating immunogenic dendritic cell maturation. *Tissue Cell*. 2024;91:102530.
- Del Prete A, Salvi V, Soriani A, Laffranchi M, Sozio F, Bosisio D, et al. Dendritic cell subsets in cancer immunity and tumor antigen sensing. *Cell Mol Immunol*. 2023;20(5):432-47.
- Wang Y, Xiang Y, Xin VW, Wang XW, Peng XC, Liu XQ, et al. Dendritic cell biology and its role in tumor immunotherapy. *J Hematol Oncol*. 2020;13(1):107.
- Ghorbaninezhad F, Asadzadeh Z, Masoumi J, Mokhtarzadeh A, Kazemi T, Aghebati-Maleki L, et al. Dendritic cell-based cancer immunotherapy in the era of immune checkpoint inhibitors: from bench to bedside.

- Life Sci. 2022;297:120466.
17. Wang T, Alavian MR, Goel HL, Languino LR, Fitzgerald TJ. Bicalutamide inhibits androgen-mediated adhesion of prostate cancer cells exposed to ionizing radiation. *Prostate*. 2008;68(16):1734-42.
 18. Bonifazi F, Pavoni C, Peccatori J, Giglio F, Arpinati M, Busca A, et al. Myeloablative conditioning with thiotepa-busulfan-fludarabine does not improve the outcome of patients transplanted with active leukemia: final results of the GITMO prospective trial GANDALF-01. *Bone Marrow Transplant*. 2022;57(6):949-58.
 19. Peng Q, Qiu X, Zhang Z, Zhang S, Zhang Y, Liang Y, et al. PD-L1 on dendritic cells attenuates T cell activation and regulates response to immune checkpoint blockade. *Nat Commun*. 2020;11(1):4835.
 20. Oh SA, Wu DC, Cheung J, Navarro A, Xiong H, Cubas R, et al. PD-L1 expression by dendritic cells is a key regulator of T-cell immunity in cancer. *Nat Cancer*. 2020;1(7):681-91.
 21. Palicelli A, Bonacini M, Croci S, Bisagni A, Zanetti E, De Biase D, et al. What do we have to know about PD-L1 expression in prostate cancer? A systematic literature review. Part 7: PD-L1 expression in liquid biopsy. *J Pers Med*. 2021;11(12):1312.
 22. Wang XB, Fan ZZ, Anton D, Vollenhoven AV, Ni ZH, Chen XF, et al. CTLA4 is expressed on mature dendritic cells derived from human monocytes and influences their maturation and antigen presentation. *BMC Immunol*. 2011;12:21.
 23. Li R, Qiu J, Zhang Z, Qu C, Tang Z, Yu W, et al. Prognostic significance of Lymphocyte-activation gene 3 (LAG3) in patients with solid tumors: a systematic review, meta-analysis and pan-cancer analysis. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):306.
 24. Andrews LP, Cillo AR, Karapetyan L, Kirkwood JM, Workman CJ, Vignali DAA. Molecular pathways and mechanisms of LAG3 in cancer therapy. *Clin Cancer Res*. 2022;28(23):5030-9.
 25. Zhang JA, Lu YB, Wang WD, Liu GB, Chen C, Shen L, et al. BTLA-expressing dendritic cells in patients with tuberculosis exhibit reduced production of IL-12/IFN-alpha and increased production of IL-4 and TGF-beta, favoring Th2 and Foxp3(+) Treg polarization. *Front Immunol*. 2020;11:518.
 26. Shekari N, Shanebandi D, Kazemi T, Zarredar H, Baradaran B, Jalali SA. VISTA and its ligands: the next generation of promising therapeutic targets in immunotherapy. *Cancer Cell Int*. 2023;23(1):265.