

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

بِسْمِ اللّٰهِ الرَّحْمٰنِ الرَّحِیْمِ

Tumor Microenvironment

دکتر سیده زهرا مطلوبی

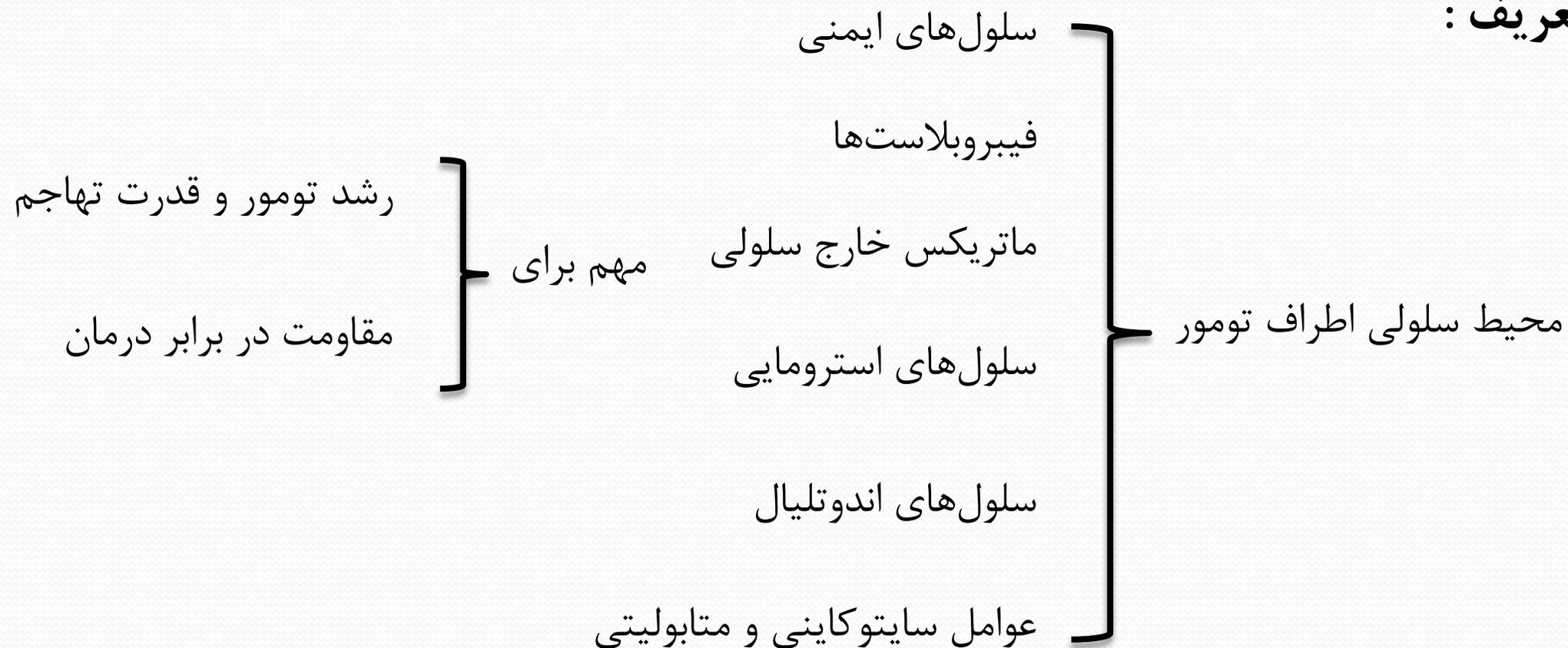
دکتری ایمنی شناسی

استادیار دانشکده پزشکی

دانشگاه علوم پزشکی سبزوار

مقدمه

□ تعریف :



مقدمه

□ تاریخچه :

➤ ۱۸۶۳ : رودولف ویرشو ← ارتباط بین سرطان و التهاب

➤ ۱۸۸۹ : استیون پجت ← نظریه بذر و خاک

➤ ۱۹۲۸ : جیمز اوینگ ← چالش نظریه بذر و خاک

➤ ۱۹۷۰ : اشعیا فیدلر ← بیان مبحث ارگانوتروپیسیم



سلول ها

□ فیبروبلاست های مرتبط با سرطان CAF

□ ماکروفاژهای M2

□ سلول های مهاری مشتق شده از میلوئید ها (MDSC)

□ سلول های Treg

□ سلول های اندوتلیال

□ آدیپوسیت ها

□ سلول های ستاره ای

سلول ها

☐ فیبروبلاست های مرتبط با سرطان CAF

➤ منشأهای مختلف :

✓ فیبروبلاست های ساکن بافت

✓ MSC های مشتق شده از مغز استخوان

✓ آدیپوسیت

✓ Pericytes

✓ سلول های اندوتلیال

سلول ها

☐ فیبروبلاست های مرتبط با سرطان CAF

➤ اعمال :

✓ کمک به تهاجم و متاستاز

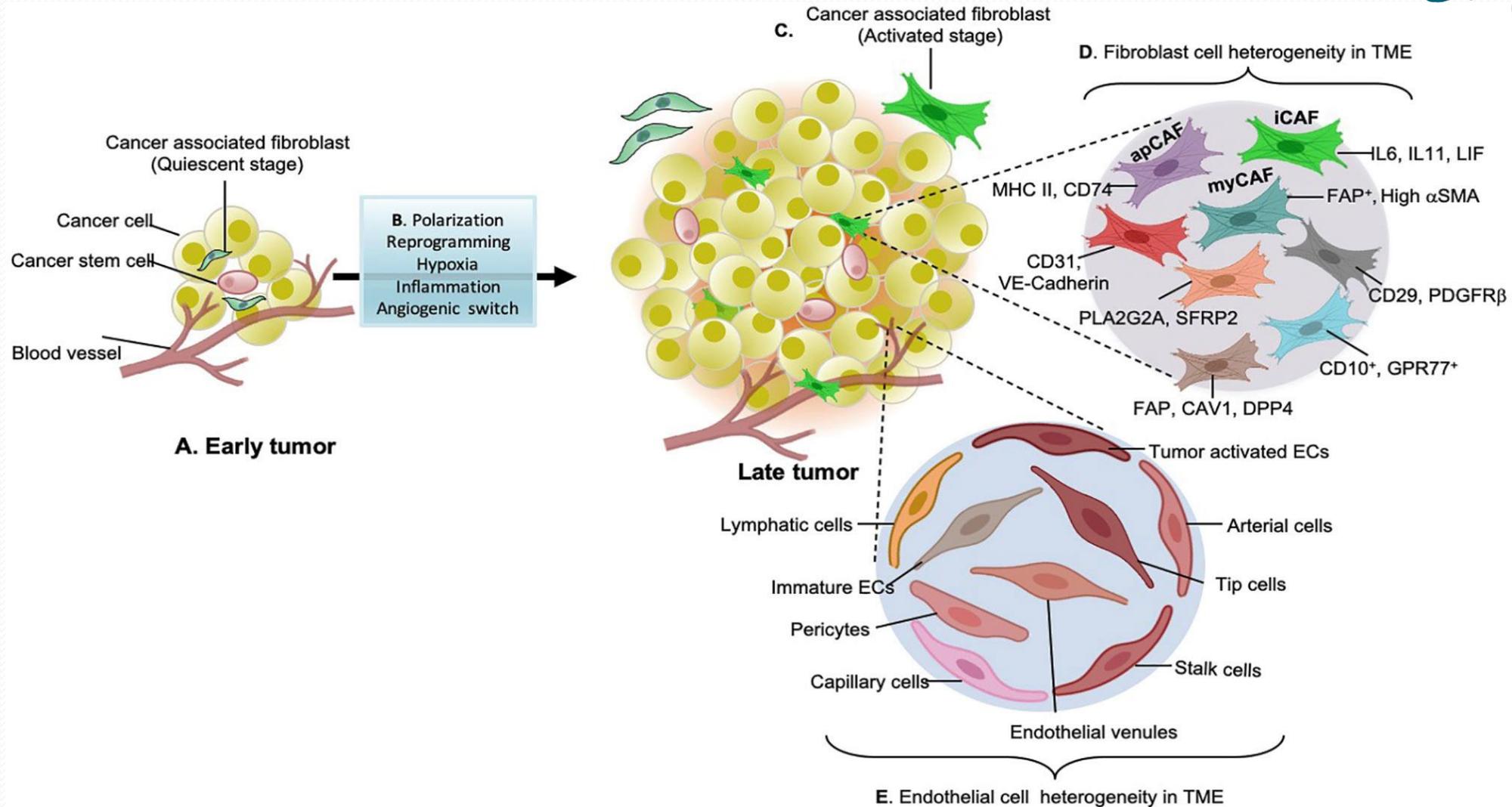
✓ ترشح $TGF-\beta$ و کمک به مرحله گذر اپیتلیال-مزانشیم EMT

✓ رگزایی : ترشح VEGF

✓ باز سازی ماتریکس خارج سلولی : ترشح MMP-3 و تجزیه E-cadherin، ترشح MMP-13

✓ سرکوب سیستم ایمنی: کمک به اسیدی شدن محیط و تولید لاکتات ، تولید سایتوکاین های مهاری

سلول ها



سلول ها

□ ماکروفاژهای M2

➤ القا شده در محیط اسیدی اطراف تومور

➤ ترشح IL-10 و TGF- β

➤ ترشح VEGF

سلول ها

□ سلول های مهاری مشتق شده از میلوئید ها (MDSC)

- شامل دو گروه : PMN-MDSCs و M-MDSCs
- PMN-MDSCs: ترشح ROS، PGE2، MMP-9
- M-MDSCs: ساخت NO، IL-10 و TGF- β و PDL1
- هر دو دسته : فعال سازی بیان STAT3، القای استرس ER، بیان آرژیناز ۱

سلول ها

□ سلول های Treg و Breg

✓ Treg: بیان FOXP3 سبب حفظ عملکرد سرکوب کننده سیستم ایمنی در محیط های کم گلوکز و پر لاکتات

✓ Breg: تولید IL-10 و TGF- β

سلول ها

□ سلول های اندوتلیال

✓ گذر از اندوتلیال به مزانشیم

✓ کمک به متاستاز

✓ عمدتاً نابالغ در داخل بافت تومور

سلول ها

□ سلول های آدیپوسیت

✓ ترشح MMP-1, MMP-7, MMP-10, MMP-11 and MMP-14

شرایط محیطی

□ شرایط هایپوکسی

□ محیط اسیدی و پر لاکتات

□ آگزوزوم ها

□ میکروبیوتای تومور

شرایط محیطی

□ شرایط هایپوکسی:

- ✓ فعال شدن فاکتور ۱ آلفای القا شده توسط هایپوکسی ($HIF-1\alpha$) و $NF-\kappa B$ تحت شرایط هایپوکسی
- ✓ تاثیر $HIF-1\alpha$ بر روی عنصر پاسخ هایپوکسی-4 (HRE-4) و در نتیجه افزایش بیان mRNA PD-L1
- ✓ ایجاد آسیب سلولی و ترشح DAMP ها و در نتیجه روی دادن التهاب مزمن و مجددا القا بیان PD-L1

شرایط محیطی

□ محیط اسیدی و پر لاکتات

✓ کمک به عملکرد های مسیر هایپوکسی

✓ تاثیر در عملکرد سلول های ایمنی

✓ القای M2 و سلول های تنظیمی

با شکر از توجه شما

