SJKUMS
Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences
No.5/ Nov-Dec 2026;31(5):510-521
DOI: 10.22034/31.5.510
https://sjku.muk.ac.ir



Review Article

A Brief Review of Immune System Changes in the Tumor Environment of Breast Cancers

Masoumeh Mohammadi[1,2*], **Alireza Jalali**[1,3]

1. Sport Medicine and Knee Research Center, Milad General Hospital, Tehran, Iran
2. Assistant Professor of Molecular Medicine, Al-Taha Institute of Higher Education, Tehran, Iran
3. Health Systems Engineering Research Center, Milad Hospital, Tehran, Iran

Article history:
Received: May 24, 2025
Revised: September 8, 2026
Accepted: September 21, 2026

***Corresponding author:** Masoumeh Mohammadi, Assistant Professor of molecular medicine, Al-Taha Institute of Higher Education, Tehran, Iran

Email: mgm8362@gmail.com

Abstract

Background and Aims: Tumor cells and components of the tumor microenvironment can modulate each other's function through complex cellular and molecular interactions, including the exchange of cytokines, chemokines, and growth factors, and shift the balance between the antitumor immune response and the immunosuppressive environment in favor of tumor progression. This review aimed to investigate how the immune system influences the progression, malignancy, and clinical outcomes of patients with breast cancer.

Materials and Methods: The approach used to collect and compile information included reviewing research on breast cancer immunology, using relevant keywords in the SID, Magiran, PubMed, Scopus, Google Scholar, and Web of Science databases up to 2026.

Results: Interactions between the innate and adaptive immune systems play an important role in the antitumor immune response. A diverse range of immune cells, including dendritic cells, macrophages, polymorphonuclear leukocytes, mast cells, and lymphocytes, are found in the breast tumor microenvironment, and the balance between their antitumor effects and tumor-promoting actions may influence cancer prognosis and prognosis.

Conclusion: Overall, the reviewed evidence suggests that in breast cancer, especially in aggressive subtypes such as TNBC, the interaction between tumor cells and components of the immune microenvironment can lead to the dominance of suppressive populations, such as Tregs, MDSCs, and TAMs, leading to impaired antitumor response, disease progression, metastasis, and therapeutic resistance. In contrast, enrichment of the tumor microenvironment with effective antitumor cells is associated with more favorable clinical outcomes and better response to some immunotherapies. Therefore, the cellular and functional properties of the microenvironment, together with the molecular characteristics of the tumor, may be important in determining the clinical behavior and therapeutic response of breast cancer.

Keywords: Breast cancer, Chemokine, Cytokine, Immune cells, Metastasis

Please cite this article as follows: Mohammadi M, Jalali A. A Brief Review of Immune System Changes in the Tumor Environment of Breast Cancers. SJKUMS. 2026;31(5):510-521. DOI: 10.22034/31.5.510

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

Copyright © 2026 Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences. This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License (http://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/) which permits copy and redistribute the material just in noncommercial usages, provided the original work is properly cite

SJKUMS
مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان
دوره ۳۱، شماره ۵ ، آذر و دی ۱۴۰۵، صفحات: ۵۱۰-۵۲۱
DOI: 10.22034/31.5.510
https://sjku.muk.ac.ir



مقاله مروری

مروری مختصر بر تغییرات سیستم ایمنی در محیط توموری سرطان‌های سینه

معصومه محمدی[۲،۱*]، علیرضا جلالی[۳،۱]

۱. مرکز تحقیقات زانو و پزشکی ورزشی، بیمارستان عمومی میلاد، تهران، ایران
۲. استادیار پزشکی مولکولی، مؤسسهٔ آموزش عالی آل طه، تهران، ایران
۳. مرکز تحقیقات مهندسی سیستم‌های سلامت، بیمارستان میلاد، تهران، ایران

تاریخچه مقاله:
دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۰۳
ویرایش: ۱۴۰۵/۰۶/۱۷
پذیرش: ۱۴۰۵/۰۶/۳۰

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی کردستان محفوظ است.

***نویسنده مسئول:** معصومه محمدی، استادیار پزشکی مولکولی، مؤسسهٔ آموزش عالی آل طه، تهران، ایران

ایمیل: mgm8362@gmail.com

چکیده

زمینه و هدف: سلول‌های توموری و اجزای ریزمحیط تومور از طریق تعاملات پیچیدهٔ سلولی و مولکولی، ازجمله تبادل سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها و فاکتورهای رشد، می‌توانند عملکرد یکدیگر و تعادل میان پاسخ ایمنی ضدتوموری و محیط سرکوبگر ایمنی را در جهت پیشرفت تومور تغییر دهند. این بررسی با هدف بررسی چگونگی تأثیر سیستم ایمنی در پیشرفت، بدخیمی و پیامدهای بالینی بیماران مبتلابه سرطان پستان انجام شده است.

مواد و روش‌ها: رویکرد استفاده‌شده برای جمع‌آوری و تدوین اطلاعات شامل بررسی تحقیقات دربارهٔ ایمونولوژی سرطان پستان، با استفاده از کلمات کلیدی مرتبط در پایگاه‌های دادهٔ SID، Magiran، PubMed، Scopus، Google Scholar و Web of Science تا سال ۲۰۲۶ بود.

یافته‌ها: تعاملات بین سیستم‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی در پاسخ ایمنی ضدتوموری نقش مهمی ایفا می‌کنند. طیف متنوعی از سلول‌های ایمنی، ازجمله سلول‌های دندریتیک، ماکروفاژها، لکوسیت‌های پلی‌مورفونوکلئر، ماست سل‌ها و لنفوسیت‌ها، در ریزمحیط تومور پستان یافت می‌شوند و تعادل بین آثار ضدتوموری و اقدامات پیش‌برندهٔ تومور آن‌ها ممکن است در پیش‌آگهی و پیش‌بینی سرطان تأثیر بگذارد.

نتیجه‌گیری: در مجموع، شواهد بررسی‌شده نشان می‌دهند که در سرطان پستان، به‌ویژه در زیرگروه‌های تهاجمی مانندTNBC ، تعامل میان سلول‌های توموری و اجزای ریزمحیط ایمنی می‌تواند با غلبه جمعیت‌های سرکوبگر مانند Tregها، MDSCها و TAMها، به تضعیف پاسخ ضدتوموری، پیشرفت و متاستاز بیماری و مقاومت درمانی منجر شود. در مقابل، غنی‌شدن ریزمحیط تومور از سلول‌های مؤثر ضدتوموری، با پیامدهای بالینی مطلوب‌تر و پاسخ بهتر به برخی درمان‌های ایمنی همراه است. بنابراین، ویژگی‌های سلولی و عملکردی ریزمحیط می‌توانند در کنار ویژگی‌های مولکولی تومور، در تعیین رفتار بالینی و پاسخ درمانی سرطان پستان اهمیت داشته باشند.

واژگان کلیدی: سرطان سینه، متاستاز، سلول‌های ایمنی، سایتوکاین، کموکاین

استناد: محمدی، معصومه؛ جلالی، علیرضا. مروری مختصر بر تغییرات سیستم ایمنی در محیط توموری سرطان‌های سینه. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، آذر و دی ۱۴۰۵؛۳۱(۵): ۵۱۰-۵۲۱.

مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین بدخیمی جهان، با سهمی نزدیک به ۱۱ درصد از کل موارد سرطانی، اکنون بیش از پیش دامن‌گستر شده است، به‌گونه‌ای که بروز آن ۲۰ درصد و مرگ‌ومیر جهانی ناشی از آن ۱۴ درصد افزایش یافته است. این بیماری در کشورهای کم‌توسعه‌یافته به یکی از علل اصلی مرگ زنان بدل شده و در رتبه‌بندی جهانی، پنجمین عامل مرگ ناشی از سرطان و نخستین علت مرگ زنان در این مناطق است. حال آنکه در جوامع توسعه‌یافته، پس از سرطان ریه در جایگاه دوم قرار دارد. بر پایهٔ گزارش ثبت سرطان ایران، میزان بروز این بیماری در سال ۱۳۹۶ معادل ۷۲/۴۰ در هر ۱۰۰۰ زن برآورد شده است [۱].

اگرچه درمان سرطان پستان در سال‌های اخیر پیشرفت‌های چشمگیری داشته است، متاستاز و عود همچنان چالش‌های درمانی باقی مانده‌اند. این بیماری از لحاظ بالینی ناهمگن است و براساس بیان ایمونوهیستوشیمیایی گیرنده‌های استروژن (ER)، پروژسترون (PR) و فاکتور رشد اپیدرمی (HER2)، به چهار

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

زیرگروه اصلی تقسیم می‌شود: ER مثبت، PR مثبت، HER2 مثبت و سه‌گانهٔ منفی (فاقد هر سه گیرنده). گیرندهٔ استروژن، مهم‌ترین شاخص تشخیصی است؛ زیرا حدود ۷۰ تا ۷۵ درصد تومورهای مهاجم آن را بیان می‌کنند؛ گیرنده پروژسترون نیز، که اغلب در بیش از نیمی از بیماران +ER دیده می‌شود و در ER- ها نادر است، به‌طور غیرمستقیم از مسیر استروژن تنظیم می‌شود [۲]. تومورهای دارای گیرندهٔ هورمونی در مقایسه با موارد منفی پیش‌آگهی بهتری دارند، درحالی‌که زیرگروه HER2 مثبت از نوع HER2 منفی تهاجمی‌تر است. اگرچه بیماری HER2 مثبت در گذشته با ویژگی‌های تهاجمی‌تر و پیش‌آگهی نامطلوب‌تری همراه بود، ظهور درمان‌های هدفمند ضد HER2- به‌طور قابل‌توجهی پاسخ درمانی و پیامد بیماران این گروه را بهبود داده است. در این میان، سرطان سه‌گانهٔ منفی، به‌دلیل فقدان هر سه گیرنده، مهاجم‌ترین زیرگروه با بدترین پیش‌آگهی، بیشترین نرخ عود و پیچیده‌ترین روند درمانی محسوب می‌شود [۳].

ریزمحیط تومور (TME: Tumor Microenvironment) متشکل از سلول‌های سرطانی، سلول‌های غیرسرطانی (شامل سلول‌های ایمنی و سلول‌های استرومایی) و ماتریکس خارج‌سلولی (ECM: Extracellular Matrix)، در سیر پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان نقشی بنیادین دارد. سلول‌های ایمنی حاضر در این ریزمحیط، طیفی از لنفوسیت‌های T و B، سلول‌های پلاسمایی، سلول‌های کشندهٔ طبیعی، ماکروفاژها، سلول‌های سرکوبگر مشتق از مغز استخوان، سلول‌های دندریتیک و نوتروفیل‌ها را در بر می‌گیرند و سلول‌های استرومایی نیز شامل اندوتلیال‌ها، پری‌سیت‌ها، فیبروبلاست‌ها، آدیپوسیت‌ها و سلول‌های بنیادی مزانشیمی هستند. پژوهش‌ها نشان داده‌اند که این جمعیت‌های سلولی، افزون‌بر بازتاب وضعیت ایمنی میزبان، می‌توانند به‌عنوان زیست‌نشانگرهایی برای پیش‌بینی پاسخ به درمان عمل کنند و در رشد تومور تأثیر مستقیم بگذارند [۴].

بر این اساس، هدف مطالعهٔ حاضر، واکاوی وضعیت و پویایی‌های سیستم ایمنی درون‌توموری سرطان پستان، با تأکید ویژه بر پیامدهای پیش‌آگهی‌دهنده و تأثیر آن‌ها در کارآمدی ایمنی‌درمانی‌های کنونی است.

روش کار

پژوهش پیش‌رو به‌صورت مرور نقلی طراحی شده است. برای گردآوری و تدوین یافته‌ها، مجموعه‌ای از مقالات چاپ‌شده دربارهٔ ایمونولوژی سرطان پستان و پاسخ‌های ایمنی مؤثر در پیشرفت بیماری، که می‌توانند در تشخیص تومور بدخیم نیز یاری‌رسان باشند، استخراج و ارزیابی شدند.

جست‌وجوی نظام‌مند با ترکیبی از واژگان کلیدی همچون «گیرنده‌های استروژن، پروژسترون و فاکتور رشد اپیدرمی»، «زیرگروه‌های +ER، +PR، +HER2 و سه‌گانهٔ منفی»، «سلول‌های ایمنی»، «سیتوکین‌ها و کموکاین‌ها»، «متاستاز»، «پیشرفت تومور»، «مسیرهای پیام‌رسانی سلولی» و «پروتوانکوژن» انجام شد؛ بدون آنکه برای جست‌وجو محدودیت زمانی در نظر گرفته شود. پایگاه‌های اطلاعاتی بررسی‌شده شامل SID، MagIran، PubMed، Scopus، Google Scholar و Web of Science بودند.

در گام نخست، مقالات اصیل و مروری براساس ارتباط عنوان با هدف پژوهش گزینش شدند. سپس، چکیده‌ها و متعاقباً متن کامل مقالات بررسی و موارد مرتبط وارد مطالعه شدند. افزون‌بر این، برخی منابع دیگر نیز از طریق جست‌وجوی دستی در کتابنامهٔ مقالات مرتبط و مرورهای پیشین، شناسایی و ارزیابی شدند. در نهایت، مقالات فاقد ارتباط با هدف تحقیق کنار گذاشته شدند و براساس معیارهای ورود و خروج، از میان ۱۰۳ مقالهٔ واجد شرایط، ۴۰ مقاله به‌عنوان منبع نهایی در این مرور نقلی به کار گرفته شدند.

نتایج و بحث

سلول‌های ایمنی در ریزمحیط تومور

براساس یافته‌های جدید پژوهش‌های ایمونولوژی سرطان پستان، می‌توان جمعیت سلول‌های ایمنی درگیر در ریزمحیط تومور را براساس نقش آن‌ها در فرایند ویرایش ایمنی، به دو گروه اصلی تحریک‌کننده و سرکوبگر تقسیم‌بندی کرد. شواهد گسترده نشان می‌دهند که حضور و تعادل این سلول‌ها در ریزمحیط تومور، در پیشرفت سرطان پستان و پاسخ به درمان‌ها نقشی تعیین‌کننده ایفا می‌کند. نفوذ سلول‌های ایمنی تحریک‌کننده، مانند ماکروفاژهای پلاریزه‌شدهٔ نوع ۱، لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک، سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK)، سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (ILCs)، سلول‌های دندریتیک (DCs) و ائوزینوفیل‌ها، در کنترل تومور نقش مهمی دارند.

بااین‌حال، پاسخ ایمنی ضدسرطانی تولیدشده توسط این سلول‌ها، به‌طور قابل‌توجهی توسط عملکرد سلول‌های سرکوبگر ایمنی مهار می‌شود. این سلول‌های سرکوبگر شامل سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید (MDSCs)، ماست‌سل‌ها (MCs)، سلول‌های T تنظیمی (Tregs) و ماکروفاژهای پلاریزه‌شده مرتبط با تومور نوع ۲ (M2-TAMs) هستند که با ایجاد شبکهٔ سرکوبگر خودتقویت‌شونده، بستر مناسبی برای فرار ایمنی و پیشرفت تومور فراهم می‌کنند [۵]. خلاصه‌ای از ترکیب سلولی و مولکولی ریزمحیط تومور در سرطان پستان و تأثیر آن در پیش‌آگهی در جدول ۱ آمده است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

جدول ۱. خلاصهٔ ترکیب سلولی و مولکولی ریزمحیط تومور در سرطان پستان و تأثیر آن در پیش‌آگهی

دسته‌بندی	سلول‌ها/ عوامل	نقش در سرطان پستان	تأثیر در پیش‌آگهی
سلول‌های تحریک‌کنندهٔ ایمنی (ضدتومور)	لنفوسیت‌های T (CD8+, CD4+)	شناسایی و تخریب سلول‌های توموری	مثبت به‌جز در لومینال A
	سلول‌های NK	تخریب سلول‌های فاقد MHC کلاس I	مثبت در ER+ و / HER2+ منفی در TNBC
	سلول‌های دندریتیک بالغ	ارائهٔ آنتی‌ژن و فعال‌سازی T	مثبت در TNBC
	ائوزینوفیل‌ها	جذب و فعال‌سازی سلول‌های T و NK	مثبت
	ماکروفاژهای M1	پاسخ التهابی ضدتومور	مثبت
سلول‌های سرکوبگر ایمنی (پروتومور)	MDSC	تولید ROS/NO، جذب Treg، مهار T و NK	منفی به‌ویژه در TNBC
	ماست‌سل‌ها	ترشح VEGF، IL-13، آنژیوژنز	منفی مگر در برخی شرایط استرومایی
	Treg	ترشح IL-10 و TGF-β، سرکوب سلول‌های مؤثر	منفی
	ماکروفاژهای M2	ترشح فاکتورهای رشد، آنژیوژنز، سرکوب T	منفی
عوامل مولکولی مهاری	سایتوکاین‌ها IL-10, TGF-β, IL-6	سرکوب پاسخ ایمنی، القای Treg	منفی
	کموکاین‌ها CCL2, CCL5, CCL22	جذب سلول‌های سرکوبگر به TME	منفی
	متابولیت‌ها ROS, NO, آدنوزین	مهار عملکرد لنفوسیت‌ها	منفی
	آنزیم‌ها (IDO1, COX-2 آرژیناز)	کاهش اسیدهای آمینه ضروری، تولید PGE2	منفی
زیرگروه‌های سرطان	TNBC	تهاجمی‌ترین، بیشترین MDSC و Treg، کمترین پاسخ به ایمنی‌درمانی	بدترین پیش‌آگهی
	HER2+	پاسخ به درمان با TILs، حساسیت نسبی به ایمنی‌درمانی	متوسط
	ER+/PR+ لومینال	تأثیر کمتر TILs، نقش هورمون‌ها	بهترین پیش‌آگهی

سلول‌های سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی

سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید (Myeloid-Derived Suppressor Cells: MDSCs)

سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید جمعیتی ناهمگون از سلول‌های میلوئیدی هستند که در شرایط توموری افزایش می‌یابند و توانایی سرکوب پاسخ‌های ایمنی را به دست می‌آورند. در انسان، MDSCها عمدتاً به زیرجمعیت‌های مونوسیتی (M-MDSC) و پلی‌مورفونوکلئر یا گرانولوسیتی (PMN-MDSC) تقسیم می‌شوند. در سرطان پستان، افزایشMDSCها در خون محیطی و ریزمحیط تومور گزارش شده است و شواهد موجود نشان می‌دهد که تجمع این سلول‌ها با پیشرفت بیماری، متاستاز و پیامد نامطلوب‌تر ارتباط دارد. MDSCها در ریزمحیط سرطان پستان از طریق مجموعه‌ای از مکانیسم‌های متابولیک و مولکولی، پاسخ ضدتوموری را سرکوب می‌کنند. مصرف ال‌آرژینین (L-arginine) از طریق آرژیناز، تولید گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن، ترشح سیتوکین‌های سرکوبگر و اختلال در عملکرد سلول‌های T و NK ازجمله مکانیسم‌های مهم آن‌ها هستند. این تغییرات موجب کاهش تکثیر و عملکرد سلول‌های T مؤثر و ایجاد شرایط مناسب برای فرار ایمنی سلول‌های سرطانی می‌شود [۶].

نقش MDSCها در سرطان پستان فراتر از سرکوب مستقیم

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

ایمنی است. این سلول‌ها می‌توانند با تأثیر در بازسازی ماتریکس خارج‌سلولی، رگ‌زایی، ویژگی‌های سلول‌های بنیادی سرطانی و تشکیل محیط پیش‌متاستاتیک، در انتشار تومور نیز مشارکت کنند. شواهد حاصل از مدل‌های سرطان پستان نشان داده‌اند که MDSCها در ایجاد محیط مناسب برای متاستاز، به‌ویژه متاستاز ریوی، نقش دارند و از طریق برهم‌کنش با سلول‌های استرومایی و سرطانی، می‌توانند استقرار سلول‌های توموری در اندام‌های دوردست را تسهیل کنند. از نظر بالینی، افزایش MDSCها در سرطان پستان با ویژگی‌های نامطلوب بیماری ارتباط نشان داده است. برای نمونه، مطالعهٔ جدیدی نشان داد که افزایش MDSCهای دارای بیان CSF3R در خون بیماران مبتلابه سرطان پستان با عود بیماری و بقای ضعیف‌تر همراه است و این جمعیت از نظر عملکردی توانایی بیشتری در تولید ROS و سرکوب سلول‌های T دارد. این یافته‌ها از امکان استفاده از برخی جمعیت‌های MDSC به‌عنوان نشانگرهای زیستی بالقوه برای پیش‌بینی عود حمایت می‌کنند [۷].

اهمیت MDSCها در TNBC نیز قابل‌توجه است؛ زیرا این زیرگروه از سرطان پستان اهداف هورمونی و HER2 ندارد و در بسیاری از بیماران با TME سرکوبگر همراه است. بنابراین، مهار جذب، گسترش یا عملکرد MDSCها می‌تواند در کنار مهار نقاط کنترلی ایمنی، رویکردی بالقوه برای غلبه بر مقاومت ایمنی و افزایش پاسخ درمانی در سرطان پستان باشد [۶، ۷].

ماست سل‌ها (MCs)

ماست‌سل‌ها به‌عنوان سلول‌های ایمنی ذاتی، با داشتن گرانول‌های سیتوپلاسمی سرشار از واسطه‌های التهابی شناسایی می‌شوند. این گرانول‌ها در پاسخ به محرک‌هایی مانند IgE، که در بیماری‌های آلرژیک نقش محوری دارد، آزاد می‌شوند و در دفاع علیه پاتوژن‌هایی نظیر کرم‌ها، باکتری‌ها و ویروس‌ها نقش مفیدی ایفا می‌کنند. ماست‌سل‌ها در بافت‌های مختلف بدن پراکنده‌اند و همانند سلول‌های ایمنی دیگر، از پیش‌سازهای خون‌ساز مغز استخوان منشأ می‌گیرند، از طریق جریان خون به بافت‌های محیطی مهاجرت می‌کنند و در آنجا به بلوغ کامل می‌رسند. تمایز، رشد و بقای آن‌ها با عوامل ریزمحیطی، ازجمله فاکتور سلول‌های بنیادی (SCF)، لیگاند گیرندهٔ c-Kit و اینترلوکین IL-3 تنظیم می‌شود [۸]. همچنین، عوامل درون‌زای دیگر مانند IL-4، IL-6، IL-9، IL-10، IL-33، فاکتور رشد عصبی (NGF) و فاکتور رشد تبدیل‌کنندهٔ بتا (TGF-β) به بلوغ و عملکرد آن‌ها کمک می‌کنند [۸].

در برخی ریزمحیط‌های توموری، ازجمله سرطان پستان، ماست‌سل‌ها می‌توانند از طریق مکانیسم‌های مختلفی نقش پروتوموری ایفا کنند. این سلول‌ها با ترشح IL-13، موجب مهار ایمنی تطبیقی و کاهش فعالیت سلول‌های T مؤثرهٔ ضدتوموری می‌شوند و با ایجاد محیط سرکوبگر ایمنی، توانایی سیستم ایمنی را در شناسایی و تخریب تومور ضعیف می‌کنند. افزون‌بر این، با ترشح فاکتورهای رشد نظیر VEGF و FGF و همچنین آنزیم‌های پروتئولیتیک، آنژیوژنز و لنفانژیوژنز را تقویت می‌کنند و خون‌رسانی و تشکیل عروق لنفی جدید را افزایش می‌دهند که به‌نوبهٔ خود، رشد تومور و گسترش متاستاز را تسهیل می‌کند. این شرایط معمولاً ماست‌سل‌ها را به‌سمت یک نقش منفی یا تومور پروموتور سوق می‌دهد [۹].

بااین‌حال، در شرایط دیگر، ماست‌سل‌ها می‌توانند نقش محافظتی داشته باشند و ایمنی ضدتوموری را تقویت کنند. برای مثال، هنگامی‌که این سلول‌ها در استرومای تومور قرار دارند، مطالعات متعددی در برخی زیرگروه‌های سرطان پستان نشان داده‌اند که حضور ماست‌سل‌های استرومایی با بقای بیشتر بیماران و پیش‌آگهی بهتر همراه است. همچنین، اگر ماست‌سل‌ها به‌جای فاکتورهای پیش‌توموری، سیتوکین‌های تحریک‌کنندهٔ ایمنی مانند TNF-α و IL-9 ترشح کنند، می‌توانند باعث جذب سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK)، تحریک سلول‌های T سیتوتوکسیک و محدودکردن رشد تومور شوند [۱۰].

در این زمینه، مطالعهٔ ساموسزوک و همکاران نشان داد که کاهش ماست‌سل‌ها با داروی ایماتینیب، به افزایش رشد تومور منجر می‌شود که حاکی از نقش محافظت‌کنندهٔ ماست‌سل‌ها در آن مدل تجربی است. این یافته‌ها نشان‌دهندهٔ ماهیت دوگانه و وابسته به بافت ماست‌سل‌ها در ریزمحیط تومور است [۱۱].

ماکروفاژهای مرتبط با تومور – Tumor Associated Macrophages: TAM-M2)

ماکروفاژهای مرتبط با تومور از فراوان‌ترین سلول‌های ایمنی در ریزمحیط سرطان پستان هستند و به‌دلیل انعطاف‌پذیری عملکردی زیاد، می‌توانند تحت‌تأثیر سیگنال‌های TME، ویژگی‌های متفاوتی پیدا کنند. اگرچه در گذشته TAMها عمدتاً در قالب دو فنوتیپ M1 و M2 توصیف می‌شدند، شواهد جدید نشان می‌دهد که این تقسیم‌بندی بیش از حد ساده‌سازی‌شده است و TAMهای سرطان پستان مجموعه‌ای ناهمگون از جمعیت‌های سلولی با منشأ و عملکرد متفاوت هستند. در سرطان پستان، TAMها می‌توانند با ترشح فاکتورهای رشد، سیتوکین‌ها و آنزیم‌های بازسازی‌کنندهٔ ماتریکس، در پیشرفت تومور مشارکت کنند. آن‌ها با تحریک رگ‌زایی و لنف آنژیوژنز، بازسازی ماتریکس خارج‌سلولی و تسهیل مهاجرت سلول‌های سرطانی، شرایط لازم را برای تهاجم و متاستاز فراهم می‌کنند. علاوه‌بر این، TAMهای دارای ویژگی‌های سرکوبگر می‌توانند فعالیت سلول‌های T و NK را محدود و از طریق ایجاد محیط ایمنی‌گریز، به فرار سلول‌های سرطانی از سیستم ایمنی کمک کنند. اهمیت TAMها در سرطان پستان از نظر بالینی نیز مورد توجه قرار گرفته است.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

مطالعات نشان داده‌اند که تراکم بیشتر TAMها در بافت تومور با پیشرفت بیماری، افزایش پتانسیل متاستاتیک و پیش‌آگهی نامطلوب‌تر همراه است. این ارتباط در سرطان پستان سه‌گانهٔ منفی (TNBC) برجسته‌تر گزارش شده است، به‌طوری‌که تراکم TAMها در TNBC در بسیاری از مطالعات بیشتر از برخی زیرگروه‌های دیگر بوده و با ویژگی‌های تهاجمی بیماری ارتباط نشان داده است [۱۲].

تعامل دوطرفه میان TAMها و سلول‌های سرطان پستان نیز در حفظ این محیط تومورزا اهمیت دارد. سلول‌های سرطانی می‌توانند از طریق کموکاین‌ها و عوامل محلول دیگر، جذب و برنامه‌ریزی ماکروفاژها را تغییر دهند و TAMها نیز با ترشح فاکتورهایی مانند VEGF و واسطه‌های تومورزای دیگر، رشد، تهاجم و ویژگی‌های سلول‌های بنیادی سرطانی را تقویت کنند. بنابراین، TAMها بخش فعالی از شبکه‌ای هستند که میان التهاب، سرکوب ایمنی، رگ‌زایی و متاستاز ارتباط ایجاد می‌کنند. بر این اساس، هدف قرار دادن TAMها در سرطان پستان به‌عنوان رویکرد درمانی بالقوه مورد توجه قرار گرفته است. راهبردهای پیشنهادی شامل کاهش جذب ماکروفاژها به تومور، مهار سیگنال‌های بقای آن‌ها و بازبرنامه‌ریزی TAMهای تومورزا به‌سمت فنوتیپ‌های ضدتوموری است. با توجه به ناهمگونی TAMها، هدف‌گیری عملکردهای اختصاصی آن‌ها به‌جای حذف غیرانتخابی کل جمعیت ماکروفاژی می‌تواند رویکرد دقیق‌تری باشد [۱۲].

سلول‌های T تنظیم‌کنندهٔ FoxP3+ (FoxP3+ Regulatory T Cells)

سلول‌های T تنظیمی، عمدتاً جمعیتی از سلول‌های $CD4^+$ با بیان FoxP3 و CD25 هستند که در شرایط فیزیولوژیک در حفظ تحمل ایمنی نقش اساسی دارند. بااین‌حال، در سرطان پستان، این سلول‌ها می‌توانند با تومور جذب یا در ریزمحیط تومور گسترش یابند و به یکی از مؤلفه‌های اصلی سرکوب ایمنی تبدیل شوند. شواهد موجود نشان می‌دهد که Tregها در بافت سرطان پستان در مقایسه با بافت‌های غیرتوموری افزایش می‌یابند و تجمع آن‌ها با ایجاد محیط مناسبی برای فرار ایمنی همراه است [۱۳]. Tregها از طریق چندین مکانیسم، پاسخ ضدتوموری را مهار می‌کنند. این سلول‌ها با کاهش دسترسی سلول‌های T به IL-2، ترشح سیتوکین‌های مهارکننده مانند TGF-β و IL-10، و بیان مولکول‌های مهاری ازجمله CTLA-4، فعالیت سلول‌های T مؤثر را محدود می‌کنند. همچنین، Tregها می‌توانند عملکرد سلول‌های NK و دیگر سلول‌های ارائه‌کنندهٔ آنتی‌ژن را تحت‌تأثیر قرار دهند. در نتیجه، ظرفیت سیستم ایمنی برای شناسایی و حذف سلول‌های سرطانی کاهش یابد [۱۴].

اهمیت Tregها در سرطان پستان تنها به سرکوب مستقیم پاسخ ایمنی محدود نیست. تعامل متقابل Tregها با دیگر سلول‌های TME، به‌ویژه MDSCها و ماکروفاژهای مرتبط با تومور، می‌تواند شبکهٔ تقویت‌کنندهٔ سرکوب ایمنی ایجاد کند. برای مثال، MDSCها قادرند گسترش Tregها را افزایش دهند و در مقابل، Tregها نیز با تولید عوامل تنظیمی به حفظ محیط سرکوبگر کمک کنند. بنابراین، افزایش Treg در TME سرطان پستان را می‌توان بخشی از شبکهٔ سلولی پیچیده‌ای دانست که در آن، چندین جمعیت ایمنی به‌صورت هماهنگ، پاسخ ضدتوموری را محدود می‌کنند [۱۵].

از نظر بالینی، اهمیت Tregها در سرطان پستان به‌ویژه در زمینهٔ فرار ایمنی و پاسخ به ایمونوتراپی مطرح است. بنابراین، هدف‌قراردادن انتخابی Tregها یا اختلال در عملکرد آن‌ها، در کنار فعال‌سازی سلول‌های T و مهار نقاط کنترلی ایمنی، می‌تواند رویکرد بالقوه‌ای برای غلبه بر سرکوب ایمنی در سرطان پستان باشد. بااین‌حال، به‌دلیل نقش ضروری Tregها در حفظ تحمل ایمنی، هدف‌گیری آن‌ها باید با درنظرگرفتن تعادل میان تقویت ایمنی ضدتوموری و جلوگیری از عوارض ناشی از اختلال تحمل ایمنی انجام شود [۱۴، ۱۵].

سلول‌های ایمنی ضدتومور

سلول‌های T نفوذکرده به داخل تومور (Tumor Infiltrating T cells: TILs)

سلول‌های T نفوذکننده به تومور (TILs)، که شامل تمامی لنفوسیت‌های حاضر در بافت تومور می‌شوند، به‌عنوان یکی از مهم‌ترین و مؤثرترین مؤلفه‌های پاسخ ایمنی ضدتومور شناخته می‌شوند. این جمعیت عمدتاً از لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک (CD8+) و لنفوسیت‌های T کمکی (CD4+) تشکیل شده است که بخش اصلی سیستم ایمنی تطبیقی را شکل می‌دهند. لنفوسیت‌های $CD8^+$ با شناسایی آنتی‌ژن‌های توموری و نئوآنتی‌ژن‌های ارائه‌شده با مولکول‌های MHC کلاس I، به‌عنوان سلول‌های مؤثرهٔ اصلی در حذف سلول‌های سرطانی عمل می‌کنند [۱۶]. در مقابل، سلول‌های $CD4^+$ با ترشح طیف گسترده‌ای از سیتوکین‌ها، در فعال‌سازی، بقا و عملکرد سلول‌های $CD8^+$ نقش کلیدی ایفا می‌کنند و پاسخ ضدتوموری را تقویت می‌کنند [۱۷]. به‌طور کلی، افزایش فراوانی لنفوسیت‌های T در بافت تومور در بسیاری از سرطان‌ها با پیش‌آگهی بهتر همراه است. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که در سرطان پستان، افزایش TILs در تومورها با بهبود بقای بدون بیماری (DFS) و بقای کلی (OS) در بیماران مبتلا به زیرگروه‌های سه‌گانهٔ منفی (TNBC) و HER2 مثبت، که شیمی‌درمانی نئوادجوانت دریافت کرده‌اند، ارتباط مثبت دارد [۱۸]. بااین‌حال، این الگو در همهٔ زیرگروه‌های سرطان پستان صدق نمی‌کند. برای نمونه، در تومورهای لومینال A، افزایش TILsالزاماً با کاهش رشد تومور یا بهبود بقا همراه نیست [۱۹].

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

یکی از دلایل این پدیده، می‌تواند غلبهٔ سلول‌های T تنظیمی (Treg) در برخی تومورها باشد، بدین‌صورت که اگرچه درصد نفوذ لنفوسیتی افزایش یافته است، حضور زیاد Tregها، که از طریق ترشح IL-10 و TGF-β محیط را به‌سمت سرکوبگری سوق می‌دهند، باعث مهار عملکرد سلول‌های +CD8 می‌شود و از تشکیل پاسخ ضدتوموری مؤثر جلوگیری می‌کند. به بیان دیگر، کمیت TILs به‌تنهایی نمی‌تواند تعیین‌کننده باشد، بلکه کیفیت و ترکیب فنوتیپی این سلول‌ها اهمیت بیشتری دارد. عواملی همچون فنوتیپ ایمونولوژیک تومور، سطح بیان آنتی‌ژن‌های توموری، حضور Tregها، آثار هورمونی و درمان غدد درون‌ریز، بیان مولکول‌های مهارکننده مانند PD-L1 و وضعیت متابولیک تومور، از مهم‌ترین عوامل تعیین‌کنندهٔ کارایی TILها در مهار رشد تومور محسوب می‌شوند. این موارد می‌توانند توجیه‌کنندهٔ این موضوع باشند که چرا افزایش ارتشاح TIL در برخی زیرگروه‌های سرطان پستان با مهار رشد تومور هم‌خوانی دارد، اما در زیرگروه‌هایی مانند لومینال A این ارتباط ضعیف یا حتی گاهی معکوس است [۲۰]. با توجه به پیچیدگی این موضوع، برای روشن‌شدن مکانیسم‌های دقیق مؤثر در عملکرد TILها در زیرگروه‌های مختلف سرطان پستان، مطالعات بیشتر ضروری است.

سلول‌های کشندهٔ طبیعی (Natural Killer Cells: NK):

سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK) از یک پیش‌ساز لنفوئیدی مشترک در مغز استخوان منشأ گرفته‌اند و سپس به بافت‌های لنفوئیدی اولیه و ثانویه و همچنین بافت‌های غیرلنفوئیدی، ازجمله ریه‌ها، کبد و خون محیطی، مهاجرت می‌کنند [۲۱]. این سلول‌ها در نظارت ایمنی علیه سرطان نقش اساسی ایفا می‌کنند و سلول‌های توموری را از طریق آزادسازی گرانول‌های سیتولیتیک حاوی پرفورین و گرانزیم، از بین می‌برند. برخلاف لنفوسیت‌های T، سلول‌های NK جزئی از ایمنی ذاتی هستند و می‌توانند سلول‌های دگرگون‌شده را بدون نیاز به حساسیت قبلی شناسایی و نابود کنند. افزون‌بر این، سلول‌های NK توانایی شناسایی و حذف سلول‌هایی را دارند که بیانگر مولکول‌های MHCکلاس I نیستند؛ مکانیسمی که بسیاری از سلول‌های سرطانی، به‌ویژه در سرطان پستان، از آن برای فرار از سمیت سلولی وابسته به سلول‌های T استفاده می‌کنند [۲۲]. به همین دلایل، سلول‌های NK به‌عنوان مؤثرترین زیرجمعیت سلول‌های ایمنی در کنترل و نهایتاً حذف سلول‌های غیرطبیعی شناخته می‌شوند.

بااین‌حال، در سرطان پستان و چندین نوع سرطان جامد دیگر [۲۳]، سلول‌های NK نفوذی به تومور می‌توانند رفتارهای پروتومروی از خود نشان دهند. این سلول‌ها با ترشح آنزیم‌های مرتبط با تهاجم، مانند ماتریکس متالوپروتئیناز ۹ (MMP9) و فاکتورهای رگ‌زایی نظیر فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) و آنژیوژنین، به آنژیوژنز و پیشرفت تومور کمک و عملکردهای سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی را اعمال می‌کنند. همچنین، تکثیر سلول‌های سرکوبگر ایمنی را ترویج و جذب سلول‌های T را محدود می‌کنند و فرسودگی آن‌ها را افزایش می‌دهند. این تغییر در عملکرد سلول‌های NK ممکن است با عوامل متعددی در ریزمحیط تومور القا شود. برای مثال، در سرطان ریه نشان داده شده است که فاکتور رشد تبدیل‌کنندهٔ بتا (TGF-β)، آدنوزین و پروستاگلاندین‌ها، گیرنده‌های فعال‌کنندهٔ NKرا تنظیم می‌کنند و باعث تولید VEGF و فاکتور رشد جفتی (PlGF) می‌شوند که به‌نوبهٔ خود، پیشرفت سرطان را تسریع می‌کنند [۲۴]. تعادل بین فعالیت‌های پروتومروی و ضدتوموری سلول‌های NK در زیرگروه‌های مختلف سرطان پستان متفاوت است. مطالعات نشان داده‌اند که حضور قوی سلول‌های NK در بیماران با زیرگروه‌های +ER و +HER2 با پیش‌آگهی مطلوب همراه است، درحالی‌که حضور این سلول‌ها در بیماران مبتلابه سرطان سه‌گانهٔ منفی (TNBC) با پیش‌آگهی ضعیف ارتباط دارد [۲۵].

سلول‌های لنفوئیدی ذاتی (Innate Lymphoid Cells: ILCs)

سلول‌های لنفوئیدی ذاتی گروهی از سلول‌های ایمنی فاقد گیرنده‌های آنتی‌ژنی اختصاصی بازآرایی‌شده هستند که براساس عوامل رونویسی و الگوی تولید سیتوکین به ILC1، ILC2 و ILC3تقسیم می‌شوند. این سلول‌ها به تغییرات محیطی و سیتوکین‌های موجود در ریزمحیط تومور پاسخ سریع نشان می‌دهند و از طریق تعامل با سلول‌های سرطانی، استرومایی و سلول‌های ایمنی دیگر، می‌توانند در تنظیم رفتار تومور مشارکت کنند. شواهد موجود نشان می‌دهد که نقش ILCها در سرطان پستان دوگانه و به زیرجمعیت و شرایط TME وابسته است. در سرطان پستان، برخی زیرجمعیت‌های ILC می‌توانند در ایجاد محیطی تومورزا مشارکت کنند. برای مثال، افزایش ILC2 در بافت توموری و ارتباط آن‌ها با مسیرهای سیتوکینی مرتبط با IL-33 و IL-13، امکان نقش این سلول‌ها را در تغییر عملکرد سلول‌های ایمنی دیگر و تقویت محیط سرکوبگر مطرح کرده است.

در مقابل، برخی جمعیت‌های ILC دارای توانایی تولید IFN-γو عملکردهای سیتوتوکسیک هستند و می‌توانند در شرایط مناسب در نظارت ایمنی ضدتوموری مشارکت کنند [۲۶، ۲۷]. شواهد مستقیم در سرطان پستان همچنین نقش ILC3ها را در متاستاز نشان داده است. در مطالعه‌ای روی بافت سرطان پستان، افزایش سلول‌های ILC3 +RORγt با احتمال بیشتر متاستاز به غدد لنفاوی همراه بود. مطالعات عملکردی نشان دادند که جذب

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

ILC3ها از طریق CCL21 و تعامل آن‌ها با سلول‌های استرومایی می‌تواند محور CXCL13–RANKL را فعال و شرایط لازم را برای مهاجرت سلول‌های سرطان پستان به عروق لنفاوی و متاستاز غدد لنفاوی فراهم کند. همچنین، بررسی ILCها در غدد لنفاوی تخلیه‌کنندهٔ تومور در بیماران مبتلابه سرطان پستان نشان داده است که محیط تومور می‌تواند عملکرد سلول‌های NKو دیگر زیرجمعیت‌های ILC را تغییر دهد. کاهش گیرنده‌های فعال‌کننده در NKهای نفوذکننده به تومور و کاهش عملکرد سیتوتوکسیک آن‌ها نشان می‌دهد که ریزمحیط سرطان پستان می‌تواند حتی سلول‌های دارای ظرفیت ضدتوموری را نیز به‌سمت وضعیت عملکردی ناکارآمد سوق دهد [۲۸].

بنابراین، ILCها را نمی‌توان صرفاً سلول‌های ضدتوموری یا توموررزا در نظر گرفت، بلکه عملکرد آن‌ها به زیرجمعیت سلولی، محل قرارگیری و ترکیب سیتوکین‌ها و عوامل موجود در TME وابسته است. این انعطاف‌پذیری عملکردی، ILCها را به یکی از اجزای مهم، اما هنوز کمترشناخته‌شدهٔ ریزمحیط سرطان پستان تبدیل کرده است. درک بهتر تعامل ILCها با Tregها، MDSCها، TAMها و سلول‌های سرطانی می‌تواند به شناسایی مسیرهای جدید برای تعدیل پاسخ ایمنی و کنترل پیشرفت و متاستاز سرطان پستان کمک کند.

سلول‌های دندریتیک (Dendritic Cells: DCs)

سلول‌های دندریتیک (DCs)، سلول‌های تخصص‌یافتهٔ ارائه‌دهندهٔ آنتی‌ژن هستند که می‌توانند ایمنی ضدتوموری کارآمد را تنظیم و همچنین در ایجاد تحمل ایمنی مشارکت کنند. این سلول‌ها به دو زیرمجموعهٔ اصلی تقسیم می‌شوند: سلول‌های دندریتیک میلوئیدی یا مونوسیتی (mDCs) که عموماً CD11c+ هستند و سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید (pDCs).

سلول‌های دندریتیک از طریق ارائهٔ آنتی‌ژن روی مولکول‌های MHC کلاس I و II به لنفوسیت‌های T و همچنین تولید سیگنال‌های تعدیل‌کنندهٔ ایمنی از طریق تماس‌های سلول ـ سلول و عوامل محلول، در فعال‌سازی لنفوسیت‌های T و تحریک پاسخ ایمنی ضدتومور مؤثرند[۲۹]. این سلول‌ها در بسیاری از انواع سرطان، ازجمله سرطان پستان، یافت شده‌اند، اما در ریزمحیط تومور اغلب به‌صورت ضعیف فعال شده و ناکارآمد هستند؛ زیرا عوامل ریزمحیطی آن‌ها را به تولید IL-10 و TGF-βترغیب می‌کنند که به‌نوبهٔ خود به گسترش سلول‌های T تنظیمی (Tregs) کمک می‌کند.

اگرچه افزایش سلول‌های دندریتیک در خون محیطی بیماران مبتلابه سرطان پستان مشاهده شده است، با سطوح بالاتر در بیماران HER2 مثبت در مقایسه با HER2 منفی، که نشان‌دهندهٔ تفاوت بین زیرگروه‌های مختلف است، نقش پیش‌آگهی این سلول‌ها در بیماران همچنان نامشخص باقی مانده است. این ابهام احتمالاً به‌دلیل ترکیب ناهمگن آن‌ها شامل سلول‌هایی در مراحل مختلف بلوغ است. در مطالعه‌ای اخیر روی سرطان پستان متاستاتیک، پروفایل‌های بیان ژن در نمونه‌های خون بیماران تحلیل و ژن‌ها و مجموعه‌های ژنی مرتبط با خطر متاستاز شناسایی شد. در میان ژن‌های برتر، ژن‌ها و فرایندهای مرتبط با سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید قرار داشتند که با یافته‌های مطالعهٔ دیگری همسو بود که در آن، نفوذ سلول‌های دندریتیک پلاسماسیتوئید در سرطان پستان موضعی اولیه با پیامد نامطلوب همراه دانسته شده بود و نشان‌دهندهٔ نقش آن‌ها در پیشرفت تومور است [۳۰]. در مطالعه‌ای دیگر، حضور سلول‌های دندریتیک بالغ فعال (با بیان CD83+) به‌شدت با بقای بهتر بیماران در تومورهای متاستازدهنده به غدد لنفاوی ارتباط داشت. همچنین، مشخص شد که حضور سلول‌های دندریتیک مونوسیتی (CD11c+) با ارتشاح سلول‌های T و بقای کلی (OS) در بیماران مبتلابه سرطان سه‌گانهٔ منفی (TNBC) ارتباط مثبتی دارد [۳۱].

علاوه‌بر این، زیرمجموعه‌های مختلف سلول‌های دندریتیک می‌توانند هم‌بستگی متفاوتی با پاسخ درمانی در بیماران سرطان پستان داشته باشند. در واقع، افزایش قابل‌توجهی از سلول‌های دندریتیک در خون بیماران مبتلابه سرطان پستان مشاهده شد که تومورهای آن‌ها پاسخ پاتولوژیک خوبی به درمان نئوادجوانت با کپسیتابین و دوستاکسل، پیش از درمان با آدریامایسین و سیکلوفسفامید نشان دادند. بااین‌حال، کاهش تعداد سلول‌های دندریتیک داخل‌توموری هیچ ارتباط معنی‌داری با پاسخ به درمان، چه در تومورهای اولیه پستان و چه در غدد لنفاوی متاستاتیک زیربغل، نشان نداد [۳۲].

ائوزینوفیل‌ها

ائوزینوفیل‌ها، سلول‌های ایمنی ذاتی هستند که در پاسخ ایمنی محافظتی میزبان علیه عفونت‌های کرمی، ویروسی و پاتوژن‌های میکروبی نقش دارند. این سلول‌ها از سلول‌های بنیادی خون‌ساز پرتوان CD34+CD117+ در مغز استخوان مشتق می‌شوند، بلوغ خود را در همانجا کامل می‌کنند و سپس وارد جریان خون می‌شوند. ائوزینوفیل‌ها از خون به‌سمت محل‌های التهاب جذب می‌شوند و پس از فعال‌سازی، مجموعه‌ای از واسطه‌های التهابی شامل پروتئین‌های کاتیونی نظیر پروتئین اصلی (MBP)، پروتئین کاتیونی ائوزینوفیل (ECP)، پراکسید ائوزینوفیل و نوروتوکسین مشتق از ائوزینوفیل (EDN) را آزاد می‌کنند [۳۳].

در ریزمحیط توموری، ائوزینوفیل‌ها در لکوسیت‌های دیگر، ازجمله سلول‌های T، سلول‌های NK، سلول‌های دندریتیک و ماکروفاژها، اثر می‌گذارند. به‌طور خاص، این سلول‌ها می‌توانند از طریق CXCL9، CXCL10 و CCL5، سلول‌های T را جذب و فعال کنند، سلول‌های NK را از طریق تولید IL-6، IL-12 و

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

CXCL10به محل تومور بکشانند و قطبش ماکروفاژها به‌سمت فنوتیپ M1 را القا کنند. در مطالعه‌ای اخیر نشان داده شد که ائوزینوفیل‌ها با تحریک با سلول‌های T +CD4 و همچنین فاکتورهای IL-5 و IL-33، قادرند فعال‌سازی سلول‌های +CD8 Tو اثربخشی مهارکننده‌های نقاط وارسی ایمنی (ICI) را افزایش دهند. در بررسی فلوسیتومتری نمونه‌های خون پیش و حین درمان در بیماران TNBC دریافت‌کنندهٔ نیولوماب، تجمع سیستمیک ائوزینوفیل‌ها در افراد پاسخ‌دهنده مشاهده شد؛ افزایشی که با بهبود بقای بدون پیشرفت (PFS) و همچنین افزایش بقای کلی (OS) همراه بود [۳۴].

بنابراین، وجود ائوزینوفیل‌ها در بافت توموری یا جریان خون عامل پیش‌آگهی مطلوبی در بسیاری از سرطان‌هاست و به نظر می‌رسد که این سلول‌ها نقش ضدتوموری دارند و توانایی بیماران برای پاسخ‌دهی بهتر به درمان را افزایش می‌دهند.

مکانیسم‌های سرکوب سیستم ایمنی در ریزمحیط توموری سینه

در طول پیشرفت تومور، چندین مکانیسم سرکوب‌کنندهٔ سیستم ایمنی ظاهر می‌شوند که از نظر رشد تومور، قدرت تهاجم و مقاومت در برابر درمان‌ها، اهمیت زیادی دارند. همان‌گونه که اشاره شد، ریزمحیط توموری در سرطان پستان حاوی زیرجمعیت‌های ایمنی خاصی است که از طریق مکانیسم‌های پیچیده و پویا، قادر به مهار پاسخ ایمنی ضدتومور با تأثیر در فعالیت جمعیت‌های اصلی تحریک‌کنندهٔ ایمنی هستند. همچنین، چندین مکانیسم ضدالتهابی شناسایی شده‌اند که با سلول‌های سرطان پستان برای بسیج و به‌کارگیری واسطه‌های سرکوب‌کنندهٔ ایمنی استفاده می‌شود. در اینجا، راهبردهای اصلی ارتباطی که سلول‌های تومور برای به‌کارگیری سلول‌های ایمنی پروتومور استفاده می‌کنند و نیز مکانیسم‌هایی که از طریق آن‌ها فعالیت سلول‌های ایمنی ضدتومور را مهار می‌کنند، به‌طور خلاصه مرور می‌شود.

سیتوکین‌ها، کموکاین‌ها و دیگر عوامل محلول سیستم ایمنی

سلول‌های سرطان پستان از مکانیسم‌های متعددی برای رشد و پیشرفت بهره می‌برند. همان‌گونه که پیش‌تر اشاره شد، سیتوکین‌ها از واسطه‌های کلیدی در رشد و متاستاز تومور محسوب می‌شوند که برخی از آن‌ها به تومور کمک می‌کنند تا از پاسخ‌های ایمنی فرار کنند و حتی از آن‌ها بهره ببرند. فاکتورهای محرک کلنی (CSFs) برای تکثیر، فعالیت و تمایز دودمان سلولی میلوئید ضروری‌اند و اجزای اصلی این خانواده شامل G-CSF، GM-CSF و M-CSF می‌شوند. سلول‌های سرطان پستان قادرند بیان این فاکتورها را از طریق مکانیسم‌های مختلف تنظیم و به تحرک و نفوذ جمعیت‌های خاص سلول‌های سرکوبگر مشتق از میلوئید (MDSC) به درون تومور کمک کنند. ازجمله مکانیسم‌هایی که سلول‌های بنیادی سرطانی (CSCs) از طریق آن بیان فاکتورهای محرک کلنی را تحریک می‌کنند، مسیر mTORاست که تولید بالایی از G-CSF را القا می‌کند. بدین‌ترتیب، بین سلول‌های پیش‌سرطانی و ریزمحیط تومور سرکوبگر ایمنی هم‌بستگی مثبتی وجود دارد. افزون‌بر این، نشان داده شده است که تومورها به‌طور فعال مسیرهای متابولیک را برای فرار از ایمنی مؤثر ضدتومور تنظیم می‌کنند. ازجملهٔ این مسیرها، گلیکولیز است که مشخص شده گلیکولیز بالا با افزایش ترشح G-CSF و GM-CSF در سلول‌های TNBC همراه است [۳۵].

هنگامی که سلول‌های MDSC در داخل تومور به کار گرفته می‌شوند، فعالیت سرکوب‌کنندهٔ ایمنی قوی را هم به‌طور مستقیم، از طریق تولید مداوم گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، اکسید نیتریک (NO) و چندین سیتوکین و هم به‌طور غیرمستقیم، با جذب جمعیت‌های سرکوبگر ایمنی اضافی، اعمال می‌کنند. در مطالعات گزارش شده است که سلول‌های MDSC مونوسیتی (M-MDSC) عمدتاً O_2^-، H_2O_2 و پراکسی‌نیتریت (PNT) تولید می‌کنند، درحالی‌که سلول‌های MDSC پلی‌مورفونکلئر (PMN-MDSC) عمدتاً NO و آرژیناز آزاد می‌کنند که با خارج‌کردن ال‌آرژینین از ریزمحیط تومور، عملکرد سلول‌های T را مهار می‌کنند [۳۶].

گونه‌های فعال اکسیژن و نیتروژن و به‌ویژه پراکسی‌نیتریت، که با سلول‌های MDSC تولید می‌شوند، از طریق مکانیسم‌های مستقیمی مانند نیتراسیون پروتئین‌های گیرندهٔ سلول T و آنزیم LCK، و نیز کاهش بیان زنجیرهٔ ζ، باعث اختلال در عملکرد گیرندهٔ سلول T و در نتیجه، مهار فعالیت ایمنی سلول‌های T سیتوتوکسیک (+CD8) می‌شوند. همچنین، پراکسی‌نیتریت با کاهش تنوع پپتیدهای ارائه‌شده با مولکول‌های MHC کلاس I روی سلول‌های تومور، آن‌ها را با سلول‌های +CD8 شناسایی می‌کند [۳۷]. MDSCها و همچنین خود سلول‌های سرطان پستان، با تولید سیتوکین‌های سرکوبگر ایمنی مانند IL-10، IL-6 و TGF-β، علاوه‌بر ایجاد التهاب، سرکوب سیستم ایمنی را تسهیل می‌کنند. افزون‌بر این، برای تقویت مجموعهٔ مکانیسم‌های سرکوبگری، MDSCها قادرند سلول‌های T تنظیمی (Tregs) را از طریق ترشح CCL4 و CCL5 جذب کنند. ازآنجاکه Treg ها منبع مهم IL-10 در ریزمحیط تومور محسوب می‌شوند، این موضوع پیچیدگی شبکهٔ سرکوبگر ایمنی را افزایش می‌دهد. اینترلوکین ۱۰ (IL-10) قادر است بیان ژن، سنتز سیتوکین توسط سلول‌های T و ماکروفاژها و همچنین ارائهٔ آنتی‌ژن توسط آن‌ها را مهار کند. IL-10 همچنین تولید IL-1α، IL-1β، TNF-α، IL-6، IL-8، IL-12، IL-18 و GM-CSF را مهار می‌کند و

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

بدین‌ترتیب، در سرکوب سیستم ایمنی در سرطان پستان نقش دارد.

فاکتور رشد توموری TGF-β نیز در پیشرفت سرطان پستان نقش پیچیده‌ای ایفا می‌کند؛ زیرا از یک سو، به‌عنوان سرکوب‌کنندهٔ تومور در سلول‌های طبیعی و پیش‌بدخیم عمل می‌کند و از سوی دیگر، در مراحل پیشرفته‌تر رشد تومور، به‌عنوان محرک تومور عمل می‌کند. TGF-β با کاهش بیان (IL-2 که برای تکثیر سلول‌های T ضروری است)، جمعیت سلول‌های T را کاهش می‌دهد [۳۸]. هم‌زمان، TGF-β از نفوذ Tregها به بافت‌های تومور حمایت می‌کند که می‌تواند مستقیماً با سلول‌های سرطانی از طریق بیان چندین کموکاین مانند S1P، CXCL12، CCL20، CCL5، CCL28 و CCL2/22 القا شود. علاوه‌بر این، TGF-β به MDSC ها متصل و باعث سرکوب سلول‌های کشندهٔ طبیعی (NK) می‌شود. همچنین، TGF-β در فعالیت سلول‌های Tتنظیمی از طریق مکانیسم وابسته به نوروپیلین-۱ (Nrp1) تأثیر می‌گذارد و باعث رشد سرطان پستان می‌شود [۳۸].

مجموعه‌ای از کموکاین‌ها، سیتوکین‌ها و آنزیم‌هایی که قادر به القای سرکوب سیستم ایمنی هستند و فعال‌سازی سلول‌های ایمنی درگیر در پاسخ ضد تومور را کاهش می‌دهند، ازجمله کموکاین‌هایی مانند CCL2، CCL5، CCL17، CCL18، CCL20 و CCL22، سیتوکین‌هایی مانند فاکتور رشد سلول‌های کبدی (HGF)، PDGF-B، VEGF، IL-4، IL-10، پروستاگلاندین (PG) و TGF-b، ascyclopsymes و آنزیم‌هایی مانند (COX-2) TGF-b، ARG1 و MMPهای ترشح‌شده توسط TAMها، می‌توانند مستقیماً عملکرد مؤثر سلول‌های CD8+ و CD4+ را مهار کنند و همچنین جذب Tregs را در ضایعهٔ تومور افزایش دهند. کموکاین‌ها زیرگروه‌های خاصی از سلول‌های ایمنی را در ریزمحیط‌های مختلف تومور سینه جذب می‌کنند و به‌طور ماهرانه‌ای پیشرفت سرطان سینه را تنظیم می‌کنند. در مطالعه‌ای که اخیراً براساس آنالیز بیوانفورماتیک انجام شده، برخی کموکاین‌ها، مثل CXCL9/10/11/13، در سرطان سینه دو برابر افزایش داشته است و CX3CL1 CXCL2/12 CCL14/21/28, دو برابر کاهش داشته‌اند. همچنین، افزایش بیان کموکاین‌های CCL14، CCL21، CXCL13، CXCL9، CXCL12 با بقای کلی (OS) بهتر بیماران سرطان سینه در ارتباط است [۳۹].

از میان آنزیم‌ها، سیکلواکسیژناز (COX) باعث تولید پروستاگلاندین E2 (PGE2) می‌شود که در پیشرفت سرطان پستان نقشی محوری دارد. PGE2 هم توسط سلول‌های سرطانی و هم سلول‌های ایمنی موجود در ریزمحیط تومور ترشح می‌شود و باعث تمایز MDSCها از پیش‌سازهای مغز استخوان، به‌کارگیری و فعال‌سازی آن‌ها، قطبش ماکروفاژها به‌سمت فنوتیپ M2 و بیان لیگاند مرگ برنامه‌ریزی‌شده ۱ (PD-L1) می‌شود. علاوه بر این، PGE2 فعالیت ضدمتاستاتیک سلول‌های NKرا با کاهش بیان گیرنده‌های فعال‌کنندهٔ آن‌ها سرکوب و القای سلول‌های Th2 و Tregها را تحریک می‌کند، درحالی‌که قطبش Th1 را مهار می‌کند و به‌طور کلی، باعث سرکوب سیستم ایمنی می‌شود. علاوه‌بر کموکاین‌ها، سیتوکین‌ها و ایکوزانوئیدها، متابولیت‌های تولیدشده با سلول‌های سرطانی مانند آدنوزین نیز نقش سرکوبگر ایمنی ایفا می‌کنند. آدنوزین نوعی نوکلئوزید پورین است که در سطوح پایین در بافت‌های سالم وجود دارد، اما به مقدار زیاد در بافت‌های ملتهب و در ریزمحیط تومور منتشر می‌شود و به‌عنوان سیگنال خطر عمل می‌کند. آدنوزین به چهار گیرنده مختلف مرتبط با پروتئین G متصل می‌شود که در چندین زیرجمعیت ایمنی بیان می‌شوند و فعالیت‌های سرکوبگر ایمنی متعددی مانند مهار فعال‌سازی و تکثیر سلول‌های T +CD4 و NK، القای Tregها، انحراف سلول‌های دندریتیک به زیرمجموعه‌های تحمل‌زا یا تنظیم‌کننده و القای ماکروفاژها به فنوتیپ M2 را اعمال می‌کند [۴۰].

نتیجه‌گیری

بررسی شواهد موجود نشان می‌دهد که ریزمحیط تومور در سرطان پستان صرفاً یک بستر پیرامونی برای رشد تومور نیست، بلکه یکی از عوامل فعال در تعیین رفتار تومور، پیشرفت بیماری و پاسخ به درمان است. تعامل دوسویه میان سلول‌های توموری و اجزای ریزمحیط می‌تواند تعادل میان پاسخ ایمنی ضدتوموری و سرکوب ایمنی را به نفع تومور تغییر دهد. در این میان، افزایش و فعال‌شدن جمعیت‌های سرکوبگر، به‌ویژه Tregها، MDSCها و TAMهای با فنوتیپ سرکوبگر، با تضعیف پاسخ ایمنی، تسهیل پیشرفت و متاستاز و ایجاد مقاومت درمانی همراه است. در مقابل، حضور و عملکرد مناسب سلول‌های مؤثر ضدتوموری مانند لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک و سلول‌های NK می‌تواند در کنترل تومور نقش داشته باشد.

برایند مطالعات بررسی‌شده نشان می‌دهد که ویژگی‌های سلولی و عملکردی ریزمحیط تومور باید در کنار ویژگی‌های مولکولی خود تومور، در ارزیابی پیش‌آگهی و انتخاب راهبرد درمانی سرطان پستان مورد توجه قرار گیرند. از دیدگاه نویسندگان، محدودکردن درمان به سلول‌های توموری به‌تنهایی، بدون توجه به شبکهٔ پیچیدهٔ تعاملات ایمنی در ریزمحیط، ممکن است بخشی از عوامل مؤثر در پیشرفت بیماری و شکست درمان را نادیده بگیرد. بنابراین، هدف‌گیری هم‌زمان مکانیسم‌های سرکوب ایمنی و تقویت پاسخ‌های ضدتوموری، به‌ویژه در زیرگروه‌های تهاجمی مانند سرطان پستان سه‌گانهٔ منفی (TNBC)، می‌تواند جهت مهمی برای توسعهٔ راهبردهای درمانی آینده باشد. درمجموع، شناخت الگوی غالب ریزمحیط ایمنی در هر بیمار می‌تواند مبنایی برای حرکت از درمان‌های صرفاً تومورمحور به‌سوی رویکردهای دقیق‌تر و مبتنی‌بر ویژگی‌های ایمنی تومور باشد.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله، نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از تمامی پژوهشگرانی که از نتایج مطالعات آن‌ها در این مقاله استفاده شده است، ابراز می‌دارند. همچنین از همکاران محترم مرکز تحقیقات بیمارستان میلاد که در انجام این پژوهش یاری رسانده‌اند، صمیمانه سپاسگزاری می‌شود. این مطالعه بدون حمایت مالی از سوی نهادهای دولتی یا خصوصی انجام شده است.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله هیچ‌گونه تضاد منافعی در ارتباط با این اثر اعلام نمی‌کنند.

REFERENCES

1. Haghighat S, Omidi Z, Ghanbari-Motlagh A. Trend of breast cancer incidence in Iran during a fifteen-year interval according to national cancer registry reports. Iran J Breast Dis. 2022;15(2):4-17. [DOI: 10.30699/ijbd.15.2.4]
2. Petz LN, Ziegler YS, Schultz JR, Kim H, Kemper JK, Nardulli AM. Differential regulation of the human progesterone receptor gene through an estrogen response element half site and Sp1 sites. J Steroid Biochem Mol Biol. 2004;88(2):113-22. [DOI: 10.1016/j.jsbmb.2003.11.008]
3. Illindala R, Yang Y, Mandt T, Webster NJG, Steinmetz NF, Newton IG. The tumor microenvironment in triple negative breast cancer and a strategy to improve responses to immunotherapy using cryoablation and immunostimulants. Cancer Biol Ther. 2026;27(1):2683942. [DOI: 10.1080/15384047.2026.2683942]
4. Rainero E. Beyond the scaffold: extracellular matrix uptake in breast cancer. Biochem Soc Trans. 2026;54(7):915-22. [DOI: 10.1042/BST20250121]
5. Tian Y, Yang Y, He L, Yu X, Zhou H, Wang J. Exploring the tumor microenvironment of breast cancer to develop a prognostic model and predict immunotherapy responses. Sci Rep. 2025;15(1):12569. [DOI: 10.1038/s41598-025-97784-9]
6. Kumar D, Da Silva VC, Chaves NL. Myeloid-derived suppressor cells as targets of emerging therapies and nanotherapies (Review). Med Int (Lond). 2024;4(5):46. [DOI: 10.3892/mi.2024.170]
7. Du N, Wan H, Guo H, Zhang X, Wu X. [Myeloid-derived suppressor cells as important factors and potential targets for breast cancer progression]. Zhejiang Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2024;53(6):785-95. [DOI: 10.3724/zdxbyxb-2024-0353]
8. Dahlin JS, Hallgren J. Mast cell progenitors: origin, development and migration to tissues. Mol Immunol. 2015;63(1):9-17. [DOI: 10.1016/j.molimm.2014.01.018]
9. Aponte-López A, Fuentes-Pananá EM, Cortes-Muñoz D, Muñoz-Cruz S. Mast cell, the neglected member of the tumor microenvironment: role in breast cancer. J Immunol Res. 2018;2018:2584243. [DOI: 10.1155/2018/2584243]
10. Rajput AB, Turbin DA, Cheang MC, Voduc DK, Leung S, Gelmon KA, et al. Stromal mast cells in invasive breast cancer are a marker of favourable prognosis: a study of 4,444 cases. Breast Cancer Res Treat. 2008;107(2):249-57. [DOI: 10.1007/s10549-007-9546-3]
11. Samoszuk M, Corwin MA. Acceleration of tumor growth and peri-tumoral blood clotting by imatinib mesylate (Gleevec). Int J Cancer. 2003;106(5):647-52. [DOI: 10.1002/ijc.11282]
12. Stavrou M, Constantinidou A. Tumor associated macrophages in breast cancer progression: implications and clinical relevance. Front Immunol. 2024;15:1441820. [DOI: 10.3389/fimmu.2024.1441820]
13. Zhang H, Felthaus O, Eigenberger A, Klein S, Prantl L. Treg cell therapeutic strategies for breast cancer: holistic to local aspects. Cells. 2024;13(18):1526. [DOI: 10.3390/cells13181526]
14. Wang Y, Yu Y, Pei Y, Wang J, Hua L, Li M, et al. Regulatory T cells in the breast cancer tumor microenvironment: new mechanisms, potential therapeutic strategies and future perspectives. Am J Cancer Res. 2026;16(5):1823-46. [DOI: 10.62347/FZMV2668]
15. Pan T, Shao N, Ming R, Zhou G, Pei Y, Deng J. Regulatory T cells in breast cancer drivers of immune suppression and targets for immunotherapy. Front Immunol. 2026;17:1825637. [DOI: 10.3389/fimmu.2026.1825637]
16. Peng GL, Li L, Guo YW, Yu P, Yin XJ, Wang S, et al. CD8+ cytotoxic and FoxP3+ regulatory T lymphocytes serve as prognostic factors in breast cancer. Am J Transl Res. 2019;11(8):5039-53. [Link]
17. Farhood B, Najafi M, Mortezaee K. CD8+ cytotoxic T lymphocytes in cancer immunotherapy: a review. J Cell Physiol. 2019;234(6):8509-21. [DOI: 10.1002/jcp.27782]
18. Denkert C, von Minckwitz G, Darb-Esfahani S, Lederer B, Heppner BI, Weber KE, et al. Tumour-infiltrating lymphocytes and prognosis in different subtypes of breast cancer: a pooled analysis of 3771 patients treated with neoadjuvant therapy. Lancet Oncol. 2018;19(1):40-50. [DOI: 10.1016/S1470-2045(17)30904-X]
19. Luz P, Fernandes I, Magalhães J, Teixeira de Sousa R, Faísca P, Costa JG, et al. Tumor-infiltrating lymphocytes in early breast cancer: an exploratory analysis focused on HER2+ subtype in Portuguese patients. Curr Med Res Opin. 2022;38(8):1379-82. [DOI: 10.1080/03007995.2022.2096334]
20. Binnewies M, Roberts EW, Kersten K, Chan V, Fearon DF, Merad M, et al. Understanding the tumor immune microenvironment (TIME) for effective therapy. Nat Med. 2018;24(5):541-50. [DOI: 10.1038/s41591-018-0014-x]
21. Hu W, Wang G, Huang D, Sui M, Xu Y. Cancer immunotherapy based on natural killer cells: current progress and new opportunities. Front Immunol. 2019;10:1205. [DOI: 10.3389/fimmu.2019.01205]
22. Melaiu O, Lucarini V, Cifaldi L, Fruci D. Influence of the tumor microenvironment on NK cell function in solid tumors. Front Immunol. 2020;10:3038. [DOI: 10.3389/fimmu.2019.03038]
23. Mohammadi M, Jalali A, Mosaffa N. Overview of the immune system in thyroid cancers. Iran J Endocrinol Metab. 2023;25(3):283-97. [Link]
24. Bruno A, Focaccetti C, Pagani A, Imperatori AS, Spagnoletti M, Rotolo N, et al. The proangiogenic phenotype of natural killer cells in patients with non-small cell lung cancer. Neoplasia. 2013;15(2):133-42. [DOI: 10.1593/neo.121758]
25. Segovia-Mendoza M, Morales-Montor J. Immune tumor microenvironment in breast cancer and the participation of estrogen and its receptors in cancer physiopathology. Front Immunol. 2019;10:348. [DOI: 10.3389/fimmu.2019.00348]
26. Castillo-González R, Valle-Noguera A, Gomez-Sánchez MJ, Xia P, Cruz-Adalia A. Innate lymphoid cells type 3 in cancer. Front Immunol. 2022;13:1033252. [DOI: 10.3389/fimmu.2022.1033252]
27. Mojić M, Radulović N, Bobić S, Radenković S, Cruz-Adalia A, Stojanović I. Innate lymphoid cells: dual roles and therapeutic opportunities in breast cancer. Immunol Lett. 2025;276:107051. [DOI: 10.1016/j.imlet.2025.107051]
28. Rethacker L, Boy M, Bisio V, Roussin F, Denizeau J, Vincent-Salomon A, et al. Innate lymphoid cells: NK and cytotoxic ILC3 subsets infiltrate metastatic breast cancer lymph nodes. Oncoimmunology. 2022;11(1):2057396.

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]

[DOI: 10.1080/2162402X.2022.2057396]
29. Hato L, Vizcay A, Eguren I, Pérez-Gracia JL, Rodríguez J, Gállego Pérez-Larraya J, et al. Dendritic cells in cancer immunology and immunotherapy. Cancers (Basel). 2024;16(5):981. [DOI: 10.3390/cancers16050981]
30. Treilleux I, Blay JY, Bendriss-Vermare N, Ray-Coquard I, Bachelot T, Guastalla JP, et al. Dendritic cell infiltration and prognosis of early-stage breast cancer. Clin Cancer Res. 2004;10(22):7466-74. [DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-04-0684]
31. Lee H, Lee HJ, Song IH, Bang WS, Heo SH, Gong G, et al. CD11c-positive dendritic cells in triple-negative breast cancer. In Vivo. 2018;32(6):1561-9. [DOI: 10.21873/invivo.11415]
32. Badr NM, Berditchevski F, Shaaban AM. The immune microenvironment in breast carcinoma: predictive and prognostic role in the neoadjuvant setting. Pathobiology. 2020;87(2):61-74. [DOI: 10.1159/000504055]
33. Varricchi G, Bagnasco D, Borriello F, Heffler E, Canonica GW. Interleukin-5 pathway inhibition in the treatment of eosinophilic respiratory disorders: evidence and unmet needs. Curr Opin Allergy Clin Immunol. 2016;16(2):186-200. [DOI: 10.1097/ACI.0000000000000251]
34. Zerdes I, Matikas A, Foukakis T. The interplay between eosinophils and T cells in breast cancer immunotherapy. Mol Oncol. 2023;17(4):545-7. [DOI: 10.1002/1878-0261.13413]
35. Li W, Tanikawa T, Kryczek I, Xia H, Li G, Wu K, et al. Aerobic glycolysis controls myeloid-derived suppressor cells and tumor immunity via a specific CEBPB isoform in triple-negative breast cancer. Cell Metab. 2018;28(1):87-103.e6. [DOI: 10.1016/j.cmet.2018.04.022]
36. Raber PL, Thevenot P, Sierra R, Wyczechowska D, Halle D, Ramirez ME, et al. Subpopulations of myeloid-derived suppressor cells impair T cell responses through independent nitric oxide-related pathways. Int J Cancer. 2014;134(12):2853-64. [DOI: 10.1002/ijc.28622]
37. Colligan SH, Tzetzo SL, Abrams SI. Myeloid-driven mechanisms as barriers to antitumor CD8+ T cell activity. Mol Immunol. 2020;118:165-73. [DOI: 10.1016/j.molimm.2019.12.012]
38. Zu X, Zhang Q, Cao R, Liu J, Zhong J, Wen G, et al. Transforming growth factor-β signaling in tumor initiation, progression and therapy in breast cancer: an update. Cell Tissue Res. 2012;347(1):73-84. [DOI: 10.1007/s00441-011-1225-3]
39. Mehraj U, Alshehri B, Khan AA, Bhat AA, Bagga P, Wani NA, et al. Expression pattern and prognostic significance of chemokines in breast cancer: an integrated bioinformatics analysis. Clin Breast Cancer. 2022;22(6):567-78. [DOI: 10.1016/j.clbc.2022.04.008]
40. Kutryb-Zając B, Harasim G, Jedrzejewska A, Krol O, Braczko A, Jablonska P, et al. Macrophage-derived adenosine deaminase 2 correlates with M2 macrophage phenotype in triple-negative breast cancer. Int J Mol Sci. 2021;22(7):3764. [DOI: 10.3390/ijms22073764]

[Downloaded from sjku.muk.ac.ir on 2026-11-17]