SJKUMS
Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences
No.5/ Nov-Dec 2026;31(5): 448-461
DOI: 10.22034/31.5.448
https://sjku.muk.ac.ir



Review Article

CAR-T Cell Therapy: Biological Foundations, Clinical Applications, and Emerging Challenges

Mahtab Nezhadravari[1], Elham Shamsedini[2], Ali Amooei[3], Mohammadmatin Zahedi[4], Merat Mahmoodi[5,6], Reza Nosratabadi[7,8], Farnaz Sedghy[9,10*]

1. BSc student, Department of Medical Immunology, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
2.BSc student, Department of Medical Immunology, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
3. BSc student, Department of Medical Immunology, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
4. BSc student, Department of Medical Immunology, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
5. Assistant Professor, Student Research Committee, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
6. Assistant Professor, Department of Medical Immunology, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
7. Associate Professor, Gastroenterology and Hepatology Research Center, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
8. Associate Professor, Department of Medical Immunology, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
9. Assistant Professor, Student Research Committee, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran
10. Assistant Professor, Department of Medical Immunology, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

Article history:
Received: June 15, 2026
Revised: September 9, 2026
Accepted: October 7, 2026

***Corresponding author:** Farnaz Sedghy, Assistant Professor, Department of Medical Immunology, Afzalipour Faculty of Medicine, Kerman University of Medical Sciences, Kerman, Iran

E-mail: fsedghy@gmail.com

Abstract

Chimeric antigen receptor T-cell (CAR-T) therapy has emerged as a major advance in immunotherapy, with remarkable efficacy in hematologic malignancies. However, translating this success to solid tumors is associated with several challenges, including antigen heterogeneity, an immunosuppressive tumor microenvironment, insufficient T-cell infiltration, and systemic toxicity. In addition, the complex and costly manufacturing process of CAR-T cells remains a major barrier to the broader implementation of this approach. This review summarizes CAR structure and generation, key steps in CAR-T cell manufacturing, target antigens, biological and engineering challenges, emerging strategies to overcome current limitations, toxicity management, and approved CAR-T–based products. Overall, this review highlights the principal barriers to CAR-T implementation and outlines strategies that may improve its safety, efficacy, and translational potential, particularly in solid tumors.

Keywords: CAR-T, Genetic engineering, Immunotherapy, Solid tumors, Target antigen, Tumor microenvironment

Please cite this article as follows: Shamsedini E, Nezhadravari M, Amooei A, Zahedi M, Mahmoodi M, Nosratabadi R, Sedghy F. CAR-T Cell Therapy: Biological Foundations, Clinical Applications, and Emerging Challenges. SJKUMS. 2026;31(5):448-461. DOI: 10.22034/31.5.448

[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: ۴۴۸-۴۶۱
DOI: 10.22034/31.5.448
https://sjku.muk.ac.ir



مقاله مروری

درمان با سلول‌های CAR-T: مبانی زیستی، کاربردهای بالینی و چالش‌های پیش‌رو

مهتاب نژادراوری[۱]، الهام شمس‌الدینی[۲]، علی عمویی[۳]، محمدمتین زاهدی[۴]، مرات محمودی[۵،۶]، رضا نصرت‌آبادی[۷،۸]، فرناز صدقی[۹،۱۰*]

۱. دانشجوی کارشناسی، گروه ایمنی‌شناسی پزشکی، دانشکدهٔ پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۲. دانشجوی کارشناسی، گروه ایمنی‌شناسی پزشکی، دانشکدهٔ پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۳. دانشجوی کارشناسی، گروه ایمنی‌شناسی پزشکی، دانشکدهٔ پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۴.دانشجوی کارشناسی، گروه ایمنی‌شناسی پزشکی، دانشکدهٔ پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۵. استادیار، کمیتهٔ تحقیقات دانشجویی، دانشکدهٔ پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۶. استادیار، گروه ایمنی‌شناسی پزشکی، دانشکدهٔ پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۷. دانشیار، مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۸. دانشیار، گروه ایمنی‌شناسی پزشکی، دانشکدهٔ پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۹. استادیار، کمیتهٔ تحقیقات دانشجویی، دانشکدهٔ پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران
۱۰. استادیار، گروه ایمنی‌شناسی پزشکی، دانشکدهٔ پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

تاریخچه مقاله:
دریافت: ۱۴۰۵/۰۳/۲۵
ویرایش: ۱۴۰۵/۰۶/۱۸
پذیرش: ۱۴۰۵/۰۷/۱۵

تمامی حقوق نشر برای دانشگاه علوم پزشکی کردستان محفوظ است.

***نویسنده مسئول:** فرناز صدقی، گروه ایمنی‌شناسی پزشکی، دانشکدهٔ پزشکی افضلی‌پور، دانشگاه علوم پزشکی کرمان، کرمان، ایران

ایمیل: fsedghy@gmail.com

چکیده

درمان با سلول‌های T دارای گیرندهٔ آنتی‌ژن کایمریک (Chimeric Antigen Receptor, CAR-T) از پیشرفت‌های مهم در زمینهٔ ایمونوتراپی محسوب می‌شود که اثربخشی چشمگیری در بدخیمی‌های هماتولوژیک داشته است. بااین‌حال، انتقال این موفقیت به تومورهای جامد با چالش‌های متعددی، ازجمله ناهمگنی آنتی‌ژنی، ریزمحیط سرکوبگر تومور، نفوذ ناکافی سلول‌های T و بروز سمیت‌های سیستمیک، همراه بوده است. علاوه‌بر این، فرایند پیچیده و پرهزینهٔ تولید سلول‌های CAR-T از دیگر موانع مهم در گسترش این درمان به شمار می‌رود. در این مقالهٔ مروری، ساختار و تکامل نسل‌های CAR، مراحل کلیدی تولید سلول‌های CAR-T، آنتی‌ژن‌های هدف، چالش‌های زیستی و مهندسی، راهبردهای نوین برای غلبه بر محدودیت‌ها، مدیریت سمیت‌ها و محصولات تأییدشدهٔ مبتنی‌بر CAR-T تحلیل می‌شوند. درمجموع، این مقاله مهم‌ترین موانع پیش‌روی درمان CAR-T را برجسته می‌کند و برای بهبود ایمنی، کارایی و قابلیت ترجمهٔ بالینی، به‌ویژه در تومورهای جامد، راهبردهای بالقوه ارائه می‌دهد.

کلیدواژه‌ها: CAR-T، تومورهای جامد، آنتی‌ژن هدف، مهندسی ژنتیک، ریزمحیط تومور، ایمونوتراپی

استناد: نژادراوری، مهتاب؛ شمس‌الدینی، الهام؛ عمویی، علی؛ زاهدی، محمدمتین؛ محمودی، مرات؛ نصرت‌آبادی، رضا؛ صدقی، فرناز. درمان با سلول‌های CAR-T: مبانی زیستی، کاربردهای بالینی و چالش‌های پیش‌رو. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی کردستان، آذر و دی ۱۴۰۵؛۳۱(۵): ۴۴۸-۴۶۱.

مقدمه

در سال‌های اخیر، ایمونوتراپی به‌عنوان یکی از ستون‌های اصلی درمان سرطان مطرح شده است. در این میان، درمان با سلول‌های T مجهز به گیرندهٔ آنتی‌ژن کایمریک (Chimeric Antigen Receptor, CAR-T) تحول بنیادینی در مدیریت بدخیمی‌های هماتولوژیک ایجاد کرده است. سازمان غذا و داروی آمریکا (Food and Drug Administration, FDA) نخستین محصولات CAR-T، Kymriah و Yescarta را در سال ۲۰۱۷ برای درمان بدخیمی‌های سلول B تأیید کرد. این موفقیت عمدتاً در بیماران مبتلابه بدخیمی‌های سلول B، ازجمله لوسمی لنفوبلاستیک حاد (Acute Lymphoblastic Leukemia,

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

ALL) و لنفوم‌های غیرهوچکینی مشاهده شد (۱، ۲).

باوجود موفقیت‌های چشمگیر درمان با سلول‌های CAR-T در بدخیمی‌های خونی، کاربرد بالینی این روش در تومورهای جامد و حفظ پایداری درمان، با چالش‌های جدی نظیر سمیت‌های سیستمیک، ریزمحیط سرکوب‌کنندهٔ تومور و ناهمگنی آنتی‌ژنی مواجه است. ازاین‌رو، هدف از این مقالهٔ مروری، بررسی و جمع‌بندی پیشرفت‌های اخیر در مهندسی نسل‌های مختلف CAR-T، شناسایی چالش‌های کلیدی در درمان بدخیمی‌های خونی و تومورهای جامد و ارائهٔ راهبردهای نوین برای بهبود اثربخشی و کاهش سمیت این روش درمانی است تا برای پژوهش‌ها و کاربردهای بالینی آیندهٔ قابل‌استفاده باشد.

این مقاله به‌صورت مرور روایتی نگارش شده و بر پایهٔ جست‌وجوی هدفمند در پایگاه‌های اطلاعاتی معتبر و انتخاب منابع مرتبط، به‌روز و دارای اعتبار علمی تدوین شده است. منابع مورد استفاده عمدتاً از میان مقالات و مرورهای منتشرشده در سال‌های اخیر انتخاب شدند و در موارد لازم، برای تبیین سیر تحول موضوع به منابع کلاسیک و بنیادی نیز استناد شده است.

ساختار گیرندهٔ CAR و تکامل نسل‌ها

گیرندهٔ CAR ساختاری مصنوعی متشکل از چهار بخش اصلی است: قطعهٔ متغیر تک‌زنجیره‌ای آنتی‌بادی (Single-Chain Variable Fragment, scFv)، ناحیهٔ لولایی، دامنهٔ تراغشایی و دامنه‌های سیگنال‌دهی داخل‌سلولی. scFv از نواحی متغیر زنجیره‌های سبک و سنگین ایمونوگلوبولین مشتق می‌شود و مسئول اتصال اختصاصی به آنتی‌ژن سطح سلول هدف است. برخلاف گیرندهٔ طبیعی سلول T (T-Cell Receptor, TCR)، شناسایی آنتی‌ژن با CAR مستقل از آنتی‌ژن لکوسیت انسانی (Human Leukocyte Antigen, HLA) انجام می‌شود. در نتیجه، سلول‌های CAR-T می‌توانند آنتی‌ژن‌های سطحی تومور را مستقیماً شناسایی کنند. این قابلیت در محیط توموری بسیار مفید است؛ چراکه سلول‌های توموری به‌منظور فرار از شناسایی به‌واسطهٔ سلول‌های T و فرار از پاسخ‌های ضدتوموری، بیان HLA را در سطح خود کاهش می‌دهند. بنابراین، سلول‌های CAR-T در این شرایط همچنان می‌توانند فعال باقی بمانند. ناحیهٔ لولایی انعطاف‌پذیری لازم را برای دسترسی بیشتر scFv به آنتی‌ژن فراهم می‌کند، درحالی‌که دامنهٔ تراغشایی، گیرنده را در غشای سلول T پایدار می‌کند. دامنه‌های داخل‌سلولی نیز بعد از اتصال scFv به آنتی‌ژن، با انتقال سیگنال‌های فعال‌سازی و هم‌تحریکی، تکثیر، بقا و عملکرد ضدتوموری سلول CAR-T را تنظیم می‌کنند. تفاوت در نرخ پاسخ و ماندگاری بین نسل‌ها در جدول ۱ مقایسه شده است. در ادامه، دربارهٔ پنج نسل از سلول‌های CAR-T و تکامل این سلول‌ها در نسل‌های مختلف بحث خواهیم کرد (۳).

جدول ۱. مقایسهٔ نسل‌ها و محصولات اصلی CAR-T

نسل CAR-T	دامین تحریکی / ساختار	محصولات اصلی (تجاری/بالینی)	مکانیسم کلیدی	وضعیت پاسخ / شواهد بالینی
نسل اول	CD3ζ	—	ایجاد سیگنال اولیه فعال‌سازی T-cell فاقد سیگنال کمک‌محرک	محدود تکثیر و ماندگاری ناکافی فاقد کاربرد بالینی تأییدشده
نسل دوم	CD3ζ+ یک دامین کمک‌محرک (مانند CD28یا ۴-۱BB)	Kymriah Yescarta Breyanzi Tecartus Abecma Carvykti	ایجاد سیگنال‌های فعال‌سازی+کمک‌محرک هدف: افزایش تکثیر، بقا و ماندگاری CAR-T	قوی‌ترین شواهد بالینی دارای محصولات متعدد تأییدشده
نسل سوم	CD3ζ+دو دامین کمک‌محرک (معمولاً CD28 +-4 1BB)	محصولات عمدتاً تحقیقاتی در حال ارزیابی در کارآزمایی‌های بالینی	تقویت هم‌زمان چند مسیر کمک‌محرک هدف: افزایش فعال‌سازی، عملکرد و ماندگاری	درحال‌بررسی اثبات‌نشدن برتری قطعی در مقایسه با نسل دوم
نسل چهارم (TRUCKs / Armored CARs)	ساختار نسل دوم+کاست ژنی القاشونده (مانند IL-12)	محصولات تحقیقاتی و کاندیداهای کارآزمایی بالینی	ترشح سایتوکاین یا عوامل ایمنی دیگر پس از شناسایی آنتی‌ژن هدف: بازبرنامه‌ریزی TMEو جذب سلول‌های ایمنی	امیدوارکننده، به‌ویژه در تومورهای جامد عمدتاً در مراحل اولیه بالینی
نسل پنجم	ساختار نسل دوم+دامین	نسل نوظهور	فعال‌سازی هم‌زمان سیگنال CAR ،	شواهد اولیه

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

داخل‌سلولیIL-2Rβ و موتیف اتصال STAT3/5	عمدتاً مطالعات پیش‌بالینی و اولیه	مولکول‌های کمک‌محرک و مسیر JAK–STAT3/5 هدف: افزایش تکثیر و ماندگاری	نیازمند بررسی اثربخشی و ایمنی بلندمدت

4-1BB: عضو ۹ خانوادهٔ گیرندهٔ فاکتور نکروز تومور؛ IL-12: اینترلوکین ۱۲؛ IL-2R: گیرندهٔ بتا اینترلوکین ۲؛ STAT: مبدل سیگنال و فعال‌کنندهٔ رونویسی، TME: ریزمحیط تومور.

نسل اول: در این نسل، دامنهٔ داخل‌سلولی تنها شامل CD3ζبود که سیگنال اولیهٔ فعال‌سازی سلول T را منتقل می‌کرد و فاقد مولکول‌های هم‌تحریکی مانند CD28 یا ۴-۱BB بود. در نتیجه، اگرچه این سلول‌ها در شرایط آزمایشگاهی توانایی شناسایی و ازبین‌بردن سلول‌های هدف را نشان می‌دادند، به‌دلیل نبود سیگنال‌های کمک‌محرک لازم برای تکثیر، بقا و ماندگاری طولانی‌مدت، در بدن بیمار فعالیت ضدتوموری پایداری نداشتند. به همین دلیل، CAR-T نسل اول در مطالعات بالینی اثربخشی محدودی نشان داد (۴).

نسل دوم: در CAR-T نسل دوم، علاوه‌بر دامنهٔ CD3ζ، دامنهٔ هم‌تحریکی مانند CD28 یا ۴-۱BB به بخش داخل‌سلولی اضافه شد. حضور این دامنهٔ هم‌تحریکی باعث افزایش تکثیر، بقا، تولید سایتوکاین و ماندگاری طولانی‌تر سلول‌های CAR-T در بدن شد و در نتیجه، اثربخشی ضدتوموری آن‌ها در مقایسه با نسل اول به‌طور قابل‌توجهی بهبود یافته است. بیشتر محصولات CAR-T تأییدشده برای کاربردهای بالینی براساس این نسل طراحی شده‌اند (۴).

نسل سوم: در CAR-T نسل سوم، دو دامنهٔ هم‌تحریکی مانند CD28 و ۴-۱BB به‌طور هم‌زمان در بخش داخل‌سلولی قرار داده شدند تا شدت سیگنال فعال‌سازی افزایش یابد. بااین‌حال، مطالعات بالینی تاکنون مزیت مشخصی در مقایسه با CAR-T نسل دوم نشان نداده‌اند. این یافته نشان می‌دهد که افزایش بیش از حد سیگنال هم‌تحریکی لزوماً به بهبود عملکرد درمانی منجر نمی‌شود و طراحی CAR نیازمند تعادل مناسب بین شدت سیگنال فعال‌سازی و پایداری عملکرد سلول‌های T است (۴).

نسل چهارم (T Cells Redirected for Universal Cytokine-Mediated Killing, TRUCKs): علاوه‌بر گیرندهٔ CAR، ژن‌های کدکنندهٔ سایتوکاین‌های التهابی مانند اینترلوکین-12 (Interleukin-12, IL-12) یا IL-15 را بیان می‌کنند تا با تقویت و جذب سلول‌های ایمنی دیگر، ریزمحیط تومور را به نفع پاسخ ایمنی ضدتومور تغییر دهند (۴).

نسل پنجم: در این نسل، علاوه‌بر دامنه‌های سیگنال‌دهی موجود در نسل دوم، بخشی از دامنهٔ داخل‌سلولی گیرنده IL-2 (IL-2R) به ساختار CAR افزوده می‌شود که پس از شناسایی آنتی‌ژن، می‌تواند مسیر سیگنال‌دهی جانوس کیناز/ انتقال‌دهندهٔ پیام و فعال‌کنندهٔ رونویسی (Janus Kinase/Signal Transducer and Activator of Transcription, JAK/STAT را برای تقویت عملکرد CAR-T فعال کند. این طراحی با القای سیگنال‌های مشابه مسیرهای فیزیولوژیک سایتوکاینی، تکثیر، بقا و عملکرد سلول‌های CAR-T را بهبود می‌بخشد (۵).

فرایند تولید سلول‌های CAR-T

تولید سلول‌های CAR-T طی فرایند مسیری پیچیده، چندمرحله‌ای و تحت نظارت دقیق استانداردهای جاری تولید خوب (Good Manufacturing Practice, GMP) انجام می‌شود تا کیفیت، ایمنی و پایداری محصول نهایی تضمین شود (۶).

۱. انتخاب جمعیت سلولی اولیه

فرایند تولید معمولاً با جمع‌آوری سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی (Peripheral Blood Mononuclear Cells, PBMC) از طریق لوکافرزیس آغاز می‌شود. انتخاب زیرجمعیت مناسب سلول‌های T در کیفیت محصول نهایی نقش مهمی دارد. مطالعات نشان داده‌اند که حضور هر دو زیرجمعیت +CD4 و +CD8برای عملکرد مطلوب سلول‌های CAR-T ضروری است. به همین دلیل، برخی محصولات مانند Lisocabtagene maraleucel نسبت مشخصی از این دو جمعیت را در محصول نهایی حفظ می‌کنند. علاوه‌بر این، وضعیت تمایزی سلول‌های T نیز اهمیت دارد. سلول‌های T بکر (TN) و سلول‌های T خاطره بنیادی (TSCM) که در مراحل اولیهٔ تمایز قرار دارند، ظرفیت تکثیر و خودنوزایی بیشتری دارند. بنابراین، با ماندگاری بیشتر سلول‌های CAR-T در بدن مرتبط هستند. سلول‌های TN، که کمترین میزان تمایز را در بین سلول‌های T بالغ دارند، و سلول‌های TSCM، زیرجمعیتی از سلول‌های خاطره هستند که ویژگی‌های سلول‌های بکر و خاطره را به‌طور هم‌زمان دارند و می‌توانند منبعی برای ایجاد پاسخ ایمنی پایدار باشند. انتخاب سلول‌های +CD62L نیز می‌تواند به حفظ فنوتیپ خاطره کمک کند، هرچند بیان این نشانگر ممکن است در طول فعال‌سازی و شرایط کشت آزمایشگاهی کاهش یابد. بنابراین، انتخاب سلول‌ها براساس آن همیشه امکان‌پذیر نیست (۷).

۲. فعال‌سازی سلول‌های T

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

فعال‌سازی سلول‌های T، پیش‌نیاز ورود این سلول‌ها به چرخهٔ تقسیم و در نتیجه، افزایش کارایی انتقال ژن است؛ چراکه، همان‌طور که در ادامه آورده شده، مرحلهٔ بعد، انتقال ژن کدکنندهٔ گیرندهٔ CAR با استفاده از وکتورهای ویروسی مهندسی‌شده به داخل سلول‌های T است؛ فرایندی که به آن ترانسداکشن ویروسی گفته می‌شود (۸).

رایج‌ترین روش فعال‌سازی سلول‌های T، استفاده از مهره‌های مغناطیسی متصل به آنتی‌بادی‌های ضد CD3/CD28 است که سیگنال اولیه و سیگنال هم‌تحریکی را به‌طور هم‌زمان فراهم می‌کند. بااین‌حال، شدت بیش از حد فعال‌سازی می‌تواند موجب تمایز بیش‌ازحد و خستگی عملکردی سلول‌های T شود. بنابراین، نسبت مهره به سلول و مدت‌زمان فعال‌سازی باید به‌دقت تنظیم شود. روش جایگزین، استفاده از سلول‌های ارائه‌دهندهٔ آنتی‌ژن مصنوعی است که با تقلید از تعامل طبیعی میان سلول T و سلول ارائه‌دهندهٔ آنتی‌ژن، شرایط تحریک نزدیک‌تری به پاسخ ایمنی طبیعی ایجاد می‌کنند. بااین‌حال، تولید و کنترل کیفی این سیستم‌ها پیچیده‌تر است (۹).

۳. انتقال ژن CAR به سلول

انتقال ژن کدکنندهٔ گیرندهٔ CAR به سلول‌های T معمولاً با استفاده از وکتورهای ویروسی یا روش‌های غیرویروسی انجام می‌شود. در میان روش‌های ویروسی، لنتی‌ویروس‌ها از رایج‌ترین ابزارها برای انتقال ژن هستند؛ زیرا می‌توانند ژن CAR را با کارایی بالا به داخل سلول منتقل و آن را به‌صورت پایدار در ژنوم سلول T ادغام کنند. بااین‌حال، تولید وکتورهای ویروسی نیازمند استانداردهای ایمنی و کنترل کیفی بسیار دقیق است؛ زیرا باید اطمینان حاصل شود که ویروس مهندسی‌شده توانایی تکثیر بیماری‌زا ندارد و درج ژن در ژنوم سلول باعث فعال‌شدن ناخواستهٔ ژن‌های سرطان‌زا نمی‌شود. به همین دلیل، فرایند تولید این وکتورها پیچیده و پرهزینه است. باوجود این محدودیت‌ها، لنتی‌ویروس‌ها درحال‌حاضر، از اصلی‌ترین روش‌های مورد استفاده در تولید سلول‌های CAR-T در کارآزمایی‌های بالینی و محصولات تجاری تأییدشده هستند (۱۰).

رتروویروس‌ها نیز می‌توانند ژن CAR را به‌طور پایدار در ژنوم سلول‌های T وارد کنند و در برخی از برنامه‌های درمانی اولیهٔ CAR-T استفاده شوند. بااین‌حال، این وکتورها معمولاً تنها قادر به انتقال ژن به سلول‌هایی هستند که درحال تقسیم هستند. بنابراین، در مقایسه با لنتی‌ویروس‌ها انعطاف‌پذیری کمتری دارند. باوجود این محدودیت، برخی از درمان‌های سلول‌های CAR-T تأییدشده نیز با استفاده از رتروویروس‌ها تولید شده‌اند و این روش همچنان در برخی برنامه‌های بالینی استفاده می‌شود (۱۰).

در مقابل، روش‌های غیرویروسی با هدف کاهش هزینه و ساده‌ترکردن فرایند تولید توسعه یافته‌اند. یکی از این روش‌ها، سیستم ترانسپوزونی Sleeping Beauty است که با استفاده از آنزیم ترانسپوزاز، ژن CAR را به ژنوم سلول منتقل می‌کند. این روش به تولید ویروس نیاز ندارد و از نظر هزینه و فرایند تولید ساده‌تر است. بااین‌حال، کارایی انتقال ژن و میزان سلول‌های CAR مثبت ممکن است کمتر از روش‌های ویروسی باشد. همچنین، محل دقیق ادغام ژن در ژنوم به‌طور کامل قابل‌کنترل نیست. این روش در برخی کارآزمایی‌های بالینی اولیه بررسی شده است، اما هنوز به‌طور گسترده در محصولات تجاری سلول‌های CAR-T استفاده نشده است (۱۱).

سیستم PiggyBac نیز ترانسپوزون ژنتیکی دیگری است که می‌تواند قطعات بزرگ‌تری از DNA را به ژنوم سلول وارد کند. این ویژگی می‌تواند برای طراحی‌های پیچیده‌تر ژن CAR مفید باشد. بااین‌حال، مانند سیستم‌های ترانسپوزونی دیگر، محل درج ژن در ژنوم به‌صورت دقیق قابل‌پیش‌بینی نیست و این موضوع می‌تواند در میزان بیان ژن CAR در سلول‌های مختلف تأثیر بگذارد. به همین دلیل، ممکن است همهٔ سلول‌های تولیدشده مقدار یکسانی از گیرندهٔ CAR را بیان نکنند؛ به این مسئله «ناهمگنی یا عدم یکنواختی محصول» گفته می‌شود. PiggyBac درحال‌حاضر عمدتاً در مرحلهٔ تحقیقاتی و برخی مطالعات بالینی اولیه قرار دارد (۱۲).

روش‌های جدیدتر مبتنی‌بر ویرایش ژن مانند CRISPR/Cas9 امکان درج هدفمند ژن CAR را در یک جایگاه مشخص از ژنوم فراهم می‌کنند. در این رویکرد، ژن CAR می‌تواند در محل‌های مشخصی، مانند ناحیهٔ ژن گیرنده سلول T، قرار داده شود که سبب می‌شود بیان CAR در سلول‌ها قابل‌پیش‌بینی‌تر و یکنواخت‌تر باشد. بااین‌حال، این فناوری هنوز از نظر کارایی، ایمنی و پیچیدگی فرایند تولید در حال بررسی است و بیشتر در مرحلهٔ پژوهشی و کارآزمایی‌های بالینی اولیه قرار دارد و هنوز به‌طور گسترده وارد محصولات تجاری سلول‌های CAR-T نشده است (۱۳).

۴. تکثیر برون‌تنی و تنظیم فنوتیپ عملکردی سلول‌های CAR-T

در مرحلهٔ تکثیر برون‌تنی، نوع سایتوکاین‌های مورد استفاده در تعیین فنوتیپ و کیفیت نهایی سلول CAR-T نقش مهمی دارد. IL-2 به‌طور سنتی برای گسترش سلول‌های T به کار می‌رود. بااین‌حال، این سایتوکاین می‌تواند تمایز سلول‌ها را به‌سمت فنوتیپ‌های افکتور نهایی افزایش دهد که با کاهش ماندگاری و ظرفیت تکثیر درون‌تنی همراه است. در مقابل، استفاده از IL-7 و IL-15 با حفظ فنوتیپ‌های حافظه‌ای، به‌ویژه سلول‌های حافظهٔ مرکزی و حافظهٔ بنیادی، موجب تولید سلول‌های CAR-T با پتانسیل تکثیر و پایداری بیشتر در بدن می‌شود (۱۴).

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

علاوه‌بر نوع سایتوکاین، مدت زمان کشت نیز اهمیت دارد. کشت طولانی‌مدت می‌تواند به تمایز بیش از حد، خستگی سلولی و کاهش ظرفیت تکثیر پس از تزریق منجر شود، درحالی‌که دوره‌های کشت کوتاه‌تر معمولاً با حفظ فنوتیپ کمترتمایزیافته و در نتیجه، عملکرد درون‌تنی بهتر و ماندگاری طولانی‌تر سلول CAR-T مرتبط هستند (۱۵).

۵. کنترل کیفیت و فرمولاسیون محصول نهایی سلول CAR-T

پس از پایان مرحلهٔ تکثیر برون‌تنی، سلول‌های CAR-T برداشت می‌شوند و پیش از تزریق به بیمار، تحت مجموعه‌ای از آزمون‌های کنترل کیفیت قرار می‌گیرند تا ایمنی، خلوص و کارایی محصول تضمین شود. این آزمون‌ها براساس دستورالعمل‌های تولید تحت شرایط GMP انجام می‌شوند و تنها در صورت تأیید معیارهای تعیین‌شده، محصول برای استفاده بالینی آزاد می‌شود (۱۶).

ازجمله مهم‌ترین معیارهای رهاسازی می‌توان به زنده‌مانی سلولی، استریلیتی، میزان بیان گیرندهٔ CAR و توانایی عملکردی سلول‌ها اشاره کرد. زنده‌مانی سلول‌ها معمولاً با روش‌هایی مانند رنگ‌آمیزی تریپان بلو یا فلوسایتومتری ارزیابی می‌شود تا اطمینان حاصل شود که درصد قابل‌قبولی از سلول‌ها پس از فرایند کشت و دستکاری ژنتیکی زنده باقی مانده‌اند. استریلیتی نیز برای بررسی آلوده‌نبودن میکروبی ازجمله باکتری‌ها، قارچ‌ها و مایکوپلاسما آزمایش می‌شود. علاوه‌بر این، میزان بیان گیرندهٔ CAR بر سطح سلول‌های T معمولاً با فلوسایتومتری اندازه‌گیری می‌شود تا درصد سلول‌های T دارای گیرندهٔ CAR مشخص شود. یکی دیگر از آزمون‌های مهم، ارزیابی توانایی سیتوتوکسیک سلول‌های CAR-T است که نشان می‌دهد آیا سلول‌ها می‌توانند سلول‌های هدف را شناسایی کنند و از بین ببرند یا خیر. این آزمون‌های عملکردی معمولاً با استفاده از سلول‌های هدف بیان‌کنندهٔ آنتی‌ژن مربوطه در شرایط آزمایشگاهی انجام می‌شوند (۱۷).

پس از تأیید این معیارها، سلول‌ها برای نگهداری و سپس انتقال به بیمار آماده‌سازی می‌شوند. در بسیاری از پروتکل‌ها، محصول نهایی با استفاده از روش کرایوپرزرویشن و در حضور مادهٔ محافظ انجمادی مانند دی‌متیل سولفوکساید (Dimethyl Sulfoxide, DMSO) منجمد می‌شود تا امکان ذخیره‌سازی و انتقال ایمن فراهم شود. بااین‌حال، دی‌متیل سولفواکسید می‌تواند در برخی بیماران، عوارضی مانند تهوع، افت فشار خون یا واکنش‌های حساسیتی ایجاد کند. به همین دلیل، توسعهٔ روش‌های جایگزین یا کاهش غلظت این ماده در سال‌های اخیر مورد توجه پژوهش‌ها قرار گرفته است (۱۸).

آنتی‌ژن‌های هدف در بدخیمی‌های خونی و تومورهای جامد

انتخاب آنتی‌ژن هدف از مهم‌ترین مراحل در طراحی درمان سلول‌های CAR-T است. موفقیت زیاد این درمان در بدخیمی‌های هماتولوژیک تا حد زیادی ناشی از وجود آنتی‌ژن‌های نسبتاً اختصاصی مانند CD19 و آنتی‌ژن بلوغ سلول B (BCMA, Acute Lymphoblastic Leukemia) بوده است که بیان آن‌ها عمدتاً به دودمان سلول‌های B و پلاسماسل‌ها محدود است (۱۹).

۱. آنتی‌ژن‌های تأییدشده در بدخیمی‌های هماتولوژیک

CD19

CD19 نوعی آنتی‌ژن اختصاصی سلول‌های B است که در اغلب مراحل تمایز B از مرحلهٔ پیش‌ساز تا قبل از تبدیل به پلاسماسل نهایی بیان می‌شود. این الگوی بیان گسترده، در کنار نبود بیان معنادار در بافت‌های حیاتی، آن را به یکی از موفق‌ترین اهداف درمان با سلول‌های CAR-T در ALL و لنفوم‌های B-cell تبدیل کرده است (۲۰).

BCMA

آنتی‌ژن بلوغ سلول B (BCMA) عمدتاً در پلاسمابلاست‌ها و پلاسماسل‌ها (طبیعی و بدخیم) بیان می‌شود و در مراحل اولیهٔ سلول‌های B حضور بسیار ناچیزی دارد. تراکم زیاد BCMA روی سلول‌های مولتیپل میلوما و نقش آن در بقا و تکثیر پلاسماسل‌ها، این مولکول را به هدف اصلی درمان CAR-T در میلوما تبدیل کرده است (۲۱).

۲. آنتی‌ژن‌های مورد بررسی در تومورهای جامد

برخلاف بدخیمی‌های خونی، تومورهای جامد فاقد آنتی‌ژن‌هایی هستند که کاملاً اختصاصی تومور باشند. آنتی‌ژن‌های مورد بررسی، شامل گیرندهٔ فاکتور رشد اپیدرمال انسانی (Human Epidermal Growth Factor Receptor 2, HER2) در سرطان پستان و معده، گیرندهٔ فاکتور رشد اپیدرمال واریانت ۳ (Epidermal Growth Factor Receptor Variant III, EGFRvIII) در گلیوبلاستوما، مزوتلین در مزوتلیوما و سرطان پانکراس و گلیپیکان ۳ (Glypican-3, GPC3) در کارسینوم هپاتوسلولار هستند. بااین‌حال، بسیاری از این آنتی‌ژن‌ها در بافت‌های سالم نیز بیان می‌شوند و خطر سمیت «هدف درست، ولی خارج از تومور» را ایجاد می‌کنند (۲۲).

همچنین، ناهمگنی بیان آنتی‌ژن در تومورهای جامد چالشی جدی است. برای مثال، HER2 در برخی بافت‌های سالم نیز در سطوح پایین وجود دارد و در گذشته، موجب یک مورد سمیت شدید ریوی در کارآزمایی فاز I شده است. افزون‌بر این، بیان ناهمگن مزوتلین و EGFRvIII می‌تواند به بقای کلون‌های فاقد آنتی‌ژن و در نتیجه، عود بیماری منجر شود. بنابراین، انتخاب

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

آنتی‌ژن در تومورهای جامد نه‌تنها مسئله‌ای زیستی، بلکه چالش ایمنی، طراحی و مهندسی محسوب می‌شود (۲۳). باوجود شناسایی آنتی‌ژن‌های متنوع، چالش‌های بیولوژیک و فیزیکی در تومورهای جامد باعث کاهش کارایی در برابر بدخیمی‌های هماتولوژیک شده است که خلاصهٔ این محدودیت‌ها در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۲. چالش‌های اصلی در درمان با سلول‌های CAR-T در تومورهای جامد و راهکارهای بالقوه برای غلبه بر آن‌ها.

حوزهٔ چالش	عامل اصلی	پیامد بر درمان	راهکار پیشنهادی
بیولوژیک	ناهمگنی آنتی‌ژنی	فرار آنتی‌ژنی و عود تومور	سلول‌های CAR-T دوگانه سلول‌های CAR-T حاوی مدارهای منطقی
ریزمحیط تومور	عوامل مهاری مانند TGF-β و PD-L1	سرکوب ایمنی و خستگی سلول‌های CAR-T	حذف/اختلال در PD-1 سلول‌های CAR-T مسلح به سایتوکاین
فیزیکی	ماتریکس خارج‌سلولی و موانع فیزیکی	کاهش نفوذ سلول‌های CAR-T	مهندسی مهاجرت و نفوذ سلولی
سمیت	پاسخ التهابی شدید	بروز CRS و ICANS	استفاده از سامانهٔ خودکشی و کنترل دوز

TGF-β: فاکتور رشد تغییردهندهٔ بتا، PD-L1: لیگاند مرگ برنامه‌ریزی‌شده ۱، PD-1: پروتئین مرگ برنامه‌ریزی‌شده ۱، CRS: سندرم آزادسازی سایتوکاین، ICANS: سندرم سمیت عصبی مرتبط با سلول‌های ایمنی.

چالش‌ها و محدودیت‌ها در تولید و عملکرد سلول‌های CAR-T

اگرچه درمان با سلول‌های CAR-T در بدخیمی‌های خونی موفق بوده است، در تومورهای جامد با چالش‌های متعددی همراه است که در ادامه، مهم‌ترین این چالش‌ها بررسی می‌شود.

۱. ریزمحیط تومور (Tumor Microenvironment, TME)

ریزمحیط تومور شامل مجموعه‌ای از سلول‌ها، مولکول‌ها و فاکتورهای سرکوبگر است که می‌توانند عملکرد سلول‌های T را مختل کنند و اثربخشی درمان با سلول‌های CAR-T را کاهش دهند. علاوه‌بر عوامل ایمنی سرکوبگر، موانع فیزیکی موجود در ریزمحیط تومور نیز می‌توانند مانع نفوذ و عملکرد مؤثر سلول‌های CAR-T شوند.

موانع فیزیکی ریزمحیط تومور

از مهم‌ترین این موانع فیزیکی، ماتریکس خارج‌سلولی متراکم (Extracellular Matrix, ECM) است. تجمع بیش از حد اجزای ماتریکس خارج‌سلولی مانند کلاژن، فیبرونکتین و پروتئوگلیکان‌ها، سبب ایجاد یک ساختار متراکم در بافت تومور می‌شود که می‌تواند از نفوذ مؤثر سلول‌های ایمنی، ازجمله سلول‌های CAR-T به داخل تومور جلوگیری کند. به‌علاوه، فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان (Cancer-Associated Fibroblasts, CAFs) با تولید اجزای ماتریکس خارج‌سلولی و ترشح فاکتورهای مختلف، به شکل‌گیری سد فیزیکی و همچنین ایجاد محیطی سرکوبگر برای سلول‌های ایمنی کمک می‌کنند. مانع دیگر، وجود عروق نابهنجار توموری در بسیاری از تومورها با ساختاری نامنظم و عملکردی غیرطبیعی است که می‌تواند موجب اختلال در ورود و مهاجرت سلول‌های ایمنی به بافت تومور شود (۲۴).

موانع بیوشیمیایی ریزمحیط تومور

علاوه‌بر موانع فیزیکی، ریزمحیط تومور حاوی مجموعه‌ای از مولکول‌ها و سلول‌های ایمنی‌سرکوبگر است که می‌توانند عملکرد سلول‌های T و در نتیجه کارایی درمان با سلول‌های CAR-T را به‌طور قابل توجهی محدود کنند. از مهم‌ترین عوامل مهاری در این محیط، می‌توان به سایتوکاین‌ها و مولکول‌های تنظیم‌کنندهٔ ایمنی، مانند فاکتور رشد تومور بتا (Transforming Growth Factor-Beta, TGF-β)، اینترلوکین-۱۰ (IL-10)، لیگاند مرگ برنامه‌ریزی‌شده (Programmed Death-Ligand 1, PD-L1) و همچنین آنزیم‌های متابولیکی مانند ایندول آمین ۳،۲ دی‌اکسیژناز (Indoleamine 2,3-Dioxygenase, IDO) اشاره کرد. سایتوکاین TGF-β از قوی‌ترین مهارکننده‌های پاسخ ایمنی است که با مهار تکثیر و فعالیت سیتوتوکسیک سلول‌های T و همچنین القای تمایز سلول‌های T تنظیمی (Regulatory T Cells, Treg)، پاسخ ایمنی ضدتوموری را تضعیف می‌کند. IL-10 نیز نوعی سایتوکاین ضدالتهابی است که با کاهش تولید سایتوکاین‌های التهابی و مهار عملکرد سلول‌های ارائه‌دهندهٔ آنتی‌ژن، فعالیت سلول‌های T را سرکوب می‌کند. از سوی دیگر، بیان مولکول مهاری PD-L1 بر سطح سلول‌های توموری و برخی سلول‌های موجود در ریزمحیط تومور، می‌تواند از طریق اتصال به گیرندهٔ PD-1 روی سلول‌های T، مسیرهای مهاری داخل‌سلولی را فعال کند و موجب کاهش فعالیت و خستگی عملکردی سلول‌های T شود. علاوه‌بر این، آنزیم IDO با تجزیهٔ تریپتوفان در ریزمحیط تومور، دسترسی سلول‌های T را به این اسیدآمینه ضروری کاهش می‌دهد و در نتیجه، تکثیر و عملکرد آن‌ها را مختل می‌کند (۲۵).

این عوامل مهاری عمدتاً با سلول‌های مختلف موجود در

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

ریزمحیط تومور، ازجمله سلول‌های توموری، سلول‌های Treg، سلول‌های سرکوبگر مشتق از ردهٔ میلوئیدی (Myeloid-Derived Suppressor Cells, MDSC)، ماکروفاژهای مرتبط با تومور و فیبروبلاست‌های مرتبط با سرطان تولید می‌شوند. به‌ویژه سلول‌های Treg و MDSC با ترشح سایتوکاین‌های مهاری، کاهش دسترسی به برخی مواد مغذی ضروری (مانند آرژینین) و مهار مستقیم سلول‌های T، در ایجاد محیط ایمنی سرکوبگر نقش مهمی ایفا می‌کنند. درمجموع، این فرایندها می‌توانند به خستگی سلول‌های T و کاهش فعالیت ضدتوموری آن‌ها منجر شوند (۲۶).

علاوه‌بر سیگنال‌های مهاری ایمنی، رقابت متابولیک در ریزمحیط تومور نیز در کاهش کارایی سلول‌های CAR-T نقش مهمی ایفا می‌کند. سلول‌های سرطانی به‌دلیل نرخ بالای متابولیسم، مقادیر زیادی از مواد مغذی ضروری، مانند گلوکز، تریپتوفان و آرژینین را مصرف می‌کنند. در نتیجه، دسترسی سلول‌های ایمنی به این مواد کاهش می‌یابد. همچنین، افزایش گلیکولیز در سلول‌های توموری به تولید مقادیر زیادی لاکتات و اسیدی‌شدن محیط تومور منجر می‌شود. این شرایط می‌تواند مسیرهای متابولیکی و تولید انرژی را در سلول‌های T مختل کند و توانایی تکثیر، تولید سایتوکاین و فعالیت سیتوتوکسیک آن‌ها را کاهش دهد. در نتیجه، حتی در صورت نفوذ سلول‌های CAR-T به بافت تومور و شناسایی صحیح آنتی‌ژن هدف، عملکرد ضدتوموری آن‌ها ممکن است به‌طور قابل‌توجهی محدود شود (۲۷).

علاوه‌بر این، هیپوکسی یکی دیگر از ویژگی‌های مهم ریزمحیط تومور است که می‌تواند عملکرد سلول‌های CAR-T را تحت‌تأثیر قرار دهد. رشد سریع تومورها و تشکیل عروق نابهنجار، اغلب به ایجاد نواحی با اکسیژن کم در بافت توموری منجر می‌شود. در این شرایط، فعال‌شدن فاکتور القاشونده با هیپوکسی (Hypoxia-Inducible Factor-1 Alpha, HIF-1α) موجب افزایش بیان مولکول‌های مهاری مانند PD-L1، تقویت مسیرهای گلیکولیتیک و در نتیجه، ایجاد محیطی ایمنی‌سرکوبگر می‌شود که عملکرد سلول‌های T را تضعیف می‌کند. هیپوکسی همچنین می‌تواند بیان مولکول‌های مهاری و فعالیت سلول‌های سرکوبگر ایمنی را در ریزمحیط تومور افزایش دهد و در نهایت، موجب کاهش تکثیر، اختلال در تولید سایتوکاین‌ها و تضعیف فعالیت سیتوتوکسیک سلول‌های CAR-T شود (۲۸).

۲. خستگی سلول T (T-cell exhaustion)

یکی از چالش‌های مهم در کارایی سلول‌های CAR-T، پدیدهٔ خستگی سلول‌های T است. تحریک مزمن و طولانی‌مدت با آنتی‌ژن‌های توموری در ریزمحیط تومور می‌تواند به افزایش بیان گیرنده‌های مهاری، مانند گیرندهٔ مرگ برنامه‌ریزی‌شدهٔ ۱ (Programmed Death-1, PD-1)، ژن فعال‌کنندهٔ لنفوسیت ۳ (Lymphocyte Activation Gene-3, LAG-3) و پروتئین حاوی دومین موسین و ایمونوگلوبولین سلول T ۳ (T-cell immunoglobulin and mucin-domain containing-3, TIM-3) در سطح سلول‌های T منجر شود. فعال‌شدن این مسیرهای مهاری باعث کاهش تکثیر سلول‌های T، کاهش تولید سایتوکاین‌های مؤثر مانند اینترفرون گاما (Interferon Gamma, IFN-γ) و اینترلوکین-۲ (Interleukin-2, IL-2) و تضعیف فعالیت سیتوتوکسیک آن‌ها می‌شود. در نتیجه، سلول‌های T به‌تدریج وارد وضعیت عملکردی مختل یا «خستگی سلولی» می‌شوند که با کاهش توانایی حذف سلول‌های توموری همراه است (۵).

علاوه‌بر تحریک آنتی‌ژنی مزمن، عوامل موجود در ریزمحیط تومور مانند سایتوکاین‌های مهاری، هیپوکسی و اختلالات متابولیک نیز می‌توانند در تشدید این وضعیت نقش داشته باشند. درمجموع، خستگی سلول‌های T از موانع مهم در پایداری و اثربخشی درمان با سلول CAR-T محسوب می‌شود (۲۷).

۳. محدودیت‌های تولید سلول‌های CAR-T

باوجود پیشرفت‌های قابل‌توجه در درمان با سلول‌های CAR-T، فرایند تولید این سلول‌ها با محدودیت‌هایی همراه است. یکی از مهم‌ترین محدودیت‌ها، هزینهٔ زیاد این درمان است. از دیگر چالش‌ها می‌توان به زمان نسبتاً طولانی تولید اشاره کرد. فرایند جمع‌آوری سلول‌های T از بیمار، فعال‌سازی، انتقال ژن CAR و تکثیر سلولی معمولاً حدود دو تا سه هفته طول می‌کشد. این فاصلهٔ زمانی، که اغلب به‌عنوان "vein-to-vein time" شناخته می‌شود، می‌تواند در بیماران با بیماری پیشرفته محدودیت بالینی مهمی ایجاد کند؛ زیرا در این مدت احتمال پیشرفت بیماری وجود دارد. همچنین، به‌دلیل اتولوگ‌بودن این درمان، ویژگی‌های سلول‌های اولیه در بیماران مختلف متفاوت است و این موضوع می‌تواند به تغییرپذیری در کیفیت و عملکرد محصول نهایی منجر شود. عواملی مانند مرحلهٔ بیماری، درمان‌های قبلی و وضعیت ایمنی بیمار ممکن است در توان تکثیر و کارایی سلول‌های T تأثیر بگذارند. علاوه‌بر این، در برخی بیماران، به‌ویژه افرادی که دچار لنفوپنی شدید هستند، تعداد سلول‌های T قابل‌جمع‌آوری ممکن است ناکافی باشد، یا سلول‌ها توان تکثیر مناسبی در شرایط کشت نداشته باشند. در چنین شرایطی، احتمال موفق‌نشدن در تولید سلول‌های CAR-T یا کاهش کیفیت محصول نهایی افزایش می‌یابد (۶، ۲۹).

۴. چالش ناهمگنی آنتی‌ژنی

یکی دیگر از چالش‌های مهم در درمان با سلول‌های CAR-T، به‌ویژه در تومورهای جامد، ناهمگنی بیان آنتی‌ژن در سلول‌های توموری است. در بسیاری از تومورها، همهٔ سلول‌ها یک آنتی‌ژن مشخص را با سطح یکسان بیان نمی‌کنند. سلول‌های

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

توموری ممکن است سطح بیان آنتی‌ژن را کاهش دهند، آن را به‌طور کامل از دست بدهند، یا دچار تغییرات ساختاری در آنتی‌ژن شوند. علاوه‌بر این، ممکن است زیرجمعیت‌هایی از سلول‌های توموری به‌طور طبیعی فاقد آنتی‌ژن هدف باشند. در چنین شرایطی، سلول‌های CAR-T فقط می‌توانند سلول‌های توموری بیان‌کنندهٔ آنتی‌ژن را حذف کنند، درحالی‌که کلون‌های فاقد آنتی‌ژن می‌توانند از پاسخ ایمنی فرار کنند و مجدداً تکثیر شوند. این پدیده، که به «فرار آنتی‌ژنی» شناخته می‌شود، یکی از عوامل مهم عود بیماری پس از درمان است (۱۹). به همین دلیل، راهبردهایی مانند هدف‌گیری هم‌زمان چند آنتی‌ژن با استفاده از گیرنده‌های CAR دوگانه یا چندگانه در سال‌های اخیر مورد توجه قرار گرفته‌اند. مجموعهٔ این محدودیت‌های موجود، نظیر خستگی سلولی و پیچیدگی محیط تومور، نیاز به نسل‌های مهندسی‌شده‌تر (مانند نسل چهارم) را ایجاب می‌کند (جدول ۲).

راهبردهای مهندسی برای بهبود کارایی و غلبه بر محدودیت‌های سلول CAR-T

با توجه به محدودیت‌های موجود در درمان با سلول‌های CAR-T، به‌ویژه چالش‌های مربوط به ریزمحیط تومور، ناهمگنی آنتی‌ژنی و خستگی سلولی، راهبردهای مهندسی متعددی به‌منظور افزایش کارایی، پایداری و ایمنی این سلول‌ها توسعه یافته‌اند. اگرچه برخی از این راهکارها در بدخیمی‌های خونی نیز کاربرد دارند، بخش عمده‌ای از این پیشرفت‌ها با هدف بهبود عملکرد سلول‌های CAR-T در تومورهای جامد طراحی شده‌اند؛ جایی که موانع فیزیکی، ایمنی‌سرکوبگر و متابولیک پیچیده‌تری وجود دارد (۱۹).

۱. سلول‌های CAR-T دوهدفه و تاندم (Dual or Tandem CAR-T cells)

یکی از راهکارهای مهم برای مقابله با ناهمگنی آنتی‌ژنی در تومورها، استفاده از سلول‌های CAR-T دوهدفه است. این سلول‌های CAR-T می‌توانند هم‌زمان دو آنتی‌ژن توموری را شناسایی کنند و در نتیجه، احتمال فرار آنتی‌ژنی را کاهش دهند. در سلول‌های CAR-T تاندم، دو ناحیهٔ متفاوت اتصال به آنتی‌ژن در یک ساختار گیرنده ترکیب می‌شوند و امکان شناسایی هم‌زمان چند آنتی‌ژن توموری را فراهم می‌کنند که می‌تواند پوشش آنتی‌ژنی گسترده‌تری ایجاد کند و اثربخشی درمان را افزایش دهد (۳۰).

۲. سیستم‌های CAR حاوی مدارهای منطقی (Logic-gated CAR)

سیستم‌های Logic-gated CAR با هدف افزایش اختصاصیت توموری طراحی شده‌اند. در این سیستم‌ها، فعال‌سازی کامل سلول T تنها زمانی رخ می‌دهد که دو یا چند آنتی‌ژن به‌طور هم‌زمان شناسایی شوند. این طراحی، که معمولاً براساس مدارهای منطقی مانند AND-gate انجام می‌شود، می‌تواند خطر سمیت خارج‌توموری را کاهش دهد. بااین‌حال، پیچیدگی طراحی این سیستم‌ها ممکن است به کاهش حساسیت فعال‌سازی منجر شود و تنظیم دقیق آستانهٔ فعال‌سازی همچنان نوعی چالش مهندسی محسوب می‌شود (۳۱).

۳. سلول‌های CAR-T مسلح به سایتوکاین (Armored CAR-T cells)

در این راهبرد، ژن‌های کدکنندهٔ سایتوکاین‌های ایمنی‌تحریک‌کننده، مانند IL-12 یا IL-15، همراه با ژن CAR در سلول‌های T وارد می‌شوند تا سلول‌های CAR-T بتوانند این مولکول‌ها را در ریزمحیط تومور ترشح کنند. ترشح موضعی این سایتوکاین‌ها می‌تواند موجب افزایش تکثیر و بقای سلول‌های CAR-T، تقویت فعالیت سیتوتوکسیک و جذب سلول‌های ایمنی دیگر به محل تومور شود و به غلبه بر آثار سرکوبگر ریزمحیط تومور کمک کند (۴).

۴. گیرنده‌های سوئیچی (Switch receptors)

گیرنده‌های سوئیچی نوعی گیرندهٔ کایمریک هستند که سیگنال‌های مهاری را به سیگنال‌های فعال‌کننده تبدیل می‌کنند. یک مثال از این دسته، گیرندهٔ CD28/PD-1 است که در طراحی آن از دامنهٔ خارج‌سلولی PD-1 برای شناسایی لیگاند مهاری PD-L1 استفاده می‌کند؛ اما این اتصال، دامنهٔ داخل‌سلولی CD28 را فعال می‌کند. در نتیجه، سیگنال مهاری موجود در ریزمحیط تومور به سیگنال تحریک‌کننده تبدیل می‌شود و عملکرد سلول‌های CAR-T در محیط ایمنی‌سرکوبگر بهبود می‌یابد (۴).

۵. مهندسی مهاجرت (Trafficking engineering)

یکی از محدودیت‌های مهم CAR-T در تومورهای جامد، نفوذ ناکافی سلول‌ها به بافت تومور است. برای رفع این مشکل، بیان گیرنده‌های کموکاینی خاص در سلول‌های CAR-T مهندسی شده است. برای مثال، بیان گیرنده CCR2b می‌تواند موجب افزایش مهاجرت سلول‌های CAR-T به سمت تومورهایی شود که کموکاین CCL2 ترشح می‌کنند. در نتیجه، تجمع سلول‌های CAR-T در محل تومور افزایش یابد (۳۲).

۶. اصلاح متابولیک (Metabolic engineering)

ریزمحیط تومور اغلب با کمبود مواد مغذی، تجمع لاکتات و هیپوکسی همراه است که می‌تواند عملکرد سلول‌های T را مختل کند. راهبردهای اصلاح متابولیک با هدف بهبود عملکرد

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

میتوکندری و افزایش ظرفیت متابولیک سلول‌های CAR-T توسعه یافته‌اند. برای مثال، افزایش فعالیت مسیر اکسیداتیو فسفریلاسیون (Oxidative Phosphorylation, OXPHOS) و تنظیم هم‌فعال‌کنندهٔ آلفای ۱ گیرندهٔ فعال‌شونده با تکثیر پراکسی‌زوم گاما (Peroxisome Proliferator-Activated Receptor Gamma Coactivator 1-Alpha, PGC-1α)، می‌تواند خستگی متابولیک سلول‌ها را کاهش و ماندگاری و عملکرد ضدتوموری آن‌ها را افزایش دهد (۳۳).

۷. ویرایش ژنی (Gene editing)

فناوری‌های ویرایش ژن مانند CRISPR/Cas9 امکان ایجاد تغییرات دقیق در ژنوم سلول‌های CAR-T را فراهم کرده‌اند. ازجمله کاربردهای این فناوری می‌توان به حذف ژن‌های مهاری مانند PD-1، درج ژن CAR در جایگاه ناحیهٔ ثابت زنجیره آلفای گیرندهٔ سلول T (T-Cell Receptor Alpha Constant, TRAC) برای دستیابی به بیان کنترل‌شده‌تر و جلوگیری از پدیدهٔ هم‌نوع‌کشی (fratricide) در سلول‌های CAR-T هدف‌گیرندهٔ آنتی‌ژن‌های T-cell اشاره کرد. در پدیدهٔ fratricide، آنتی‌ژن هدف نه‌تنها روی سلول‌های بدخیم T، بلکه روی سلول‌های T مهندسی‌شده نیز بیان می‌شود. در نتیجه، سلول‌های CAR-T می‌توانند یکدیگر را شناسایی و تخریب کنند که این موضوع موجب کاهش کارایی یا اختلال در فرایند تولید محصول می‌شود. برای غلبه بر این مشکل، از راهبردهای مهندسی ژنی، مانند حذف ژن آنتی‌ژن هدف، برای مثال حذف CD7با استفاده از فناوری‌هایی مانند (CRISPR/Cas9) یا تغییر در بیان سطحی آنتی‌ژن استفاده می‌شود تا از شناسایی متقابل سلول‌های CAR-T جلوگیری شود. بااین‌حال، استفاده از چنین رویکردهای پیشرفتهٔ مهندسی ژنی می‌تواند پیچیدگی‌های نظارتی را نیز افزایش دهد؛ زیرا درمان‌های مبتنی‌بر سلول‌های زندهٔ مهندسی‌شده نیازمند ارزیابی‌های دقیق ایمنی ژنتیکی، کنترل کیفیت تولید و پایش بلندمدت بیماران از سوی نهادهای نظارتی هستند. بااین‌حال، اغلب این رویکردها درحال‌حاضر در سطح مطالعات پیش‌بالینی یا کارآزمایی‌های بالینی اولیه ارزیابی می‌شوند و هنوز به‌عنوان راهبردهای تثبیت‌شده در کاربرد روتین بالینی شناخته نمی‌شوند. بنابراین، نتایج آن‌ها باید با تفکیک سطح شواهد (پیش‌بالینی در برابر بالینی) تفسیر شود (۱۳).

مدیریت سمیت و افزایش ایمنی بیمار

۱. سندرم آزادسازی سایتوکاین (CRS, Cytokine Release Syndrome)

سندرم آزادسازی سایتوکاین شایع‌ترین عارضهٔ مرتبط با درمان با سلول‌های CAR-T است که براثر فعال‌سازی گستردهٔ سلول‌های T و سلول‌های ایمنی ذاتی ایجاد می‌شود. پس از شناسایی آنتی‌ژن توموری توسط سلول‌های CAR-T، مقادیر زیادی سایتوکاین‌های التهابی مانند IL-6، IFN-γ و فاکتور نکروز تومور (Tumor Necrosis Factor-Alpha, TNF-α) آزاد می‌شوند که می‌تواند به تب بالا، افت فشار خون، تاکی‌کاردی، هیپوکسی و در موارد شدید، نارسایی چنداندامی منجر شود. شدت CRS معمولاً با بار توموری و میزان تکثیر سلول‌های CAR-T در بدن بیمار ارتباط دارد. درحال‌حاضر، مهار مسیر IL-6 با استفاده از آنتی‌بادی مونوکلونال توسیلیزوماب (Tocilizumab) به همراه کورتیکواستروئیدها، تنها رویکرد استاندارد و تثبیت‌شدهٔ بالینی برای کنترل و تخفیف علایم CRS محسوب می‌شود (۳۴). بااین‌حال، به‌منظور پیشگیری ریشه‌ای، راهبردهای نوینی نظیر تعبیهٔ ژن‌های خودکشی مانند iCasp9 و ساختارهای قابل‌تنظیم سلول‌های CAR-T معرفی شده‌اند. البته، این روش‌های مهندسی‌شده هنوز در مراحل مطالعات پیش‌بالینی یا کارآزمایی‌های بالینی اولیه قرار دارند و به‌عنوان پروتکل درمانی روتین در بالین وارد نشده‌اند (۴، ۳۶).

۲. سندرم سمیت عصبی مرتبط با سلول ایمنی اجرایی (Immune Effector Cell-Associated Neurotoxicity Syndrome, ICANS)

سمیت عصبی مرتبط با سلول‌های ایمنی یا ICANS یکی دیگر از عوارض مهم درمان با CAR-T است. این عارضه معمولاً پس از CRS یا هم‌زمان با آن رخ می‌دهد و با علائمی مانند سردرد، اختلال در تکلم، گیجی، تشنج و کاهش سطح هوشیاری تظاهر می‌یابد. در موارد شدید، افزایش نفوذپذیری سد خونی‌مغزی و التهاب سیستم عصبی مرکزی می‌تواند به ادم مغزی منجر شود. مکانیسم دقیق ICANS به‌طور کامل مشخص نشده است، اما افزایش سطح سایتوکاین‌ها، فعال‌شدن سلول‌های اندوتلیال و اختلال در سد خونی‌مغزی از عوامل مهم در بروز آن محسوب می‌شوند. به همین دلیل، بیماران دریافت‌کننده سلول‌های CAR-T نیازمند پایش دقیق نورولوژیک هستند و در موارد شدید، معمولاً درمان با کورتیکواستروئیدها انجام می‌شود (۳۵).

راهبردهای کاهش سمیت

۱. سامانهٔ خودکشی (suicide switch)

یکی از راهکارهای ایمنی در طراحی سلول‌های CAR-T، استفاده از سامانه‌های خودکشی است. این سامانه‌ها به‌گونه‌ای مهندسی می‌شوند که در صورت بروز عوارض شدید یا فعالیت بیش از حد سلول‌های CAR-T، امکان حذف سریع آن‌ها فراهم شود. یکی از شناخته‌شده‌ترین سیستم‌ها iCaspase-9 است که در آن، یک کاسپاز مهندسی‌شده در سلول CAR-T بیان می‌شود. با تجویز یک مولکول دارویی خاص، این سامانه فعال و مسیر آپوپتوز در سلول‌های CAR-T به‌سرعت القا می‌شود. این

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

رویکرد به‌عنوان مکانیسم ایمنی عمل می‌کند و امکان کنترل عوارضی مانند CRS شدید یا سمیت عصبی را فراهم آورد (۳۶).

۲. سلول‌های CAR-T قابل‌تنظیم (Tunable or switchable CAR-T cells)

در نسل‌های جدید سلول‌های CAR-T، گیرنده‌هایی طراحی شده‌اند که فعالیت آن‌ها قابل‌کنترل است. در این سیستم‌ها، فعال‌سازی سلول‌های CAR-T به حضور یک مولکول واسطه یا لیگاند دارویی وابسته است، به‌طوری که بدون این مولکول، سیگنال‌دهی گیرندهٔ CAR رخ نمی‌دهد. یکی از نمونه‌های این رویکرد، سامانه‌های adaptor-CAR یا universal CAR هستند. در این روش‌ها، سلول CAR-T به‌طور مستقیم آنتی‌ژن توموری را شناسایی نمی‌کند، بلکه یک مولکول واسطه (آداپتور) این ارتباط را برقرار می‌کند. این مولکول به‌گونه‌ای طراحی شده که از یک سو به گیرندهٔ CAR روی سلول T متصل می‌شود و از سوی دیگر، آنتی‌ژن توموری را شناسایی می‌کند. بنابراین، فعال‌سازی سلول‌های CAR-T تنها در حضور این مولکول واسطه رخ می‌دهد. ازآنجاکه مقدار و زمان تزریق آداپتور قابل‌تنظیم است، می‌توان شدت و مدت فعالیت سلول‌های CAR-T را کنترل کرد، به‌طوری که در صورت بروز عوارض یا سمیت، پزشک می‌تواند با قطع تزریق آداپتور فعالیت سلول‌ها را تنظیم کند. علاوه‌بر این، با استفاده از آداپتورهای مختلف، که هرکدام آنتی‌ژن متفاوتی را هدف قرار می‌دهند، می‌توان همان جمعیت سلول‌های CAR-T را برای هدف‌گیری چندین آنتی‌ژن توموری به کار برد و خطر فرار آنتی‌ژنی یا سمیت خارج توموری را کاهش داد (۴).

۳. کاهش افینیتی scFv

تنظیم قدرت اتصال بخش شناسایی‌کنندهٔ آنتی‌ژن در گیرندهٔ CAR نیز از راهبردهای مهم برای کاهش سمیت خارج هدف است. scFv بخشی شبیه به آنتی‌بادی در گیرندهٔ CAR است که مسئول اتصال به آنتی‌ژن توموری است. اگر افینیتی این بخش بسیار بالا باشد، سلول‌های CAR-T ممکن است سلول‌های طبیعی با بیان سطح پایین همان آنتی‌ژن را نیز هدف قرار دهند. در مقابل، استفاده از scFv با افینیتی کمتر باعث می‌شود فعال‌سازی سلول‌های CAR-T عمدتاً در حضور چگالی بالای آنتی‌ژن، که معمولاً در سلول‌های توموری مشاهده می‌شود، رخ دهد. این راهبرد به‌طور قابل توجهی خطر سمیت خارج توموری را کاهش و اختصاصیت درمان را افزایش می‌دهد (۳۵).

محصولات تأییدشدهٔ مبتنی‌بر سلول CAR-T و کاربردهای بالینی

در سال‌های اخیر چندین محصول مبتنی‌بر سلول‌های CAR-Tموفق به دریافت تأییدیه سازمان غذا و داروی ایالات متحده(FDA) شده‌اند. این درمان‌ها عمدتاً برای بدخیمی‌های سلول‌های B بوده و بیشتر آن‌ها آنتی‌ژن‌های CD19 یا BCMA را هدف قرار می‌دهند. جدول ۳ مهم‌ترین محصولات مبتنی‌بر سلول‌های CAR-T تأییدشده، اهداف مولکولی، کاربردهای بالینی و ویژگی‌های ساختاری آن‌ها را نشان می‌دهد.

جدول ۳. محصولات مبتنی‌بر سلول‌های CAR-T تأییدشدهٔ توسط FDA

محصول	نام عمومی	هدف	نوع بیماری دقیق	دومین کو-استیمولاتوری	سال تأیید FDA	شرکت سازنده	رفرنس
Kymriah	Tisagenlecleucel	CD19	B-ALL, DLBCL, Follicular Lymphoma	4-1BB	2017	Novartis	(۱)
Yescarta	Axicabtagene ciloleucel	CD19	Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma (DLBCL, PMBCL, HGBCL)	CD28	2017	Kite Pharma / Gilead	(۲)
Tecartus	Brexucabtagene autoleucel	CD19	B-ALL ،MCL	CD28	2020	Kite Pharma / Gilead	(۳۸)
Breyanzi	Lisocabtagene maraleucel	CD19	Relapsed/Refractory Large B-Cell Lymphoma (DLBCL, LBCL)	4-1BB	2021	Bristol Myers Squibb	(۳۹)
Abecma	Idecabtagene vicleucel	BCMA	Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	4-1BB	2021	Bristol Myers Squibb / Bluebird Bio	(۴۰)
Carvykti	Ciltacabtagene autoleucel	BCMA	Relapsed/Refractory Multiple Myeloma	4-1BB	2022	Janssen / Legend Biotech	(۳۷)

B-ALL: لوسمی لنفوبلاستیک حاد سلول‌های B؛ DLBCL: لنفوم منتشر سلول بزرگ B؛ MCL: لنفوم سلول‌های ناحیهٔ مانتل.

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

محصولات مبتنی‌بر CD19، مانند Kymriah و Yescarta، از نظر نوع دامنهٔ هم‌تحریکی تفاوت‌هایی دارند که می‌تواند در شدت پاسخ ایمنی و پایداری سلول‌های CAR-T تأثیر بگذارد. محصولات حاوی دامنهٔ هم‌تحریکی CD28 معمولاً با فعال‌سازی سریع‌تر و پاسخ ضدتوموری اولیهٔ قوی‌تر همراه هستند، اما ممکن است ماندگاری کوتاه‌تری در بدن داشته باشند. در مقابل، سلول‌های CAR-T مبتنی‌بر ۴-۱BB با القای سیگنال‌های بقای سلول T و تقویت تشکیل سلول‌های حافظه، پایداری طولانی‌تر و تکثیر پایدارتر در بدن نشان می‌دهند و معمولاً با سمیت متفاوتی همراه هستند (۱، ۲).

در حوزهٔ درمان مولتیپل میلوما، محصولات هدف‌گیرندهٔ BCMA مانند Abecma و Carvykti توسعه یافته‌اند. در این میان، Carvykti با داشتن دو ناحیهٔ اتصال به BCMA، می‌تواند اتصال قوی‌تر و پایدارتری به سلول‌های توموری برقرار کند و در کارآزمایی‌های بالینی، پاسخ‌های عمیق و پایداری در بیماران مبتلابه میلوما مقاوم به درمان نشان داده است. بااین‌حال، بروز عوارضی مانند سمیت عصبی، ازجمله اختلالات نورولوژیک دیررس، در برخی بیماران گزارش شده است. به همین دلیل، پایش دقیق بالینی پس از درمان ضروری است. درمجموع، مقایسهٔ محصولات مختلف مبتنی‌بر سلول‌های CAR-T نشان می‌دهد که بهینه‌سازی طراحی مولکولی گیرنده، انتخاب دامنه‌های هم‌تحریکی مناسب و بهبود فرایندهای تولید می‌تواند در اثربخشی درمان و ایمنی بالینی این رویکرد درمانی تأثیر مستقیمی داشته باشد (۳۷).

فناوری‌های نوظهور در درمان با سلول‌های CAR-T

در سال‌های اخیر، پیشرفت‌های قابل‌توجهی در طراحی و مهندسی سلول‌های CAR-T رخ داده است که می‌تواند محدودیت‌های فعلی این درمان را برطرف کند. یکی از مهم‌ترین رویکردهای نوظهور، توسعهٔ سلول‌های CAR-T آلوژنیک یا «آمادهٔ مصرف» است که از سلول‌های T اهداکنندگان سالم تولید می‌شوند. استفاده از این سلول‌ها به‌دلیل کیفیت عملکردی بهتر در مقایسه با سلول‌های بیماران و امکان تولید انبوه، می‌تواند زمان آماده‌سازی درمان و هزینه‌های تولید را کاهش دهد. این سلول‌ها معمولاً با استفاده از فناوری‌های ویرایش ژنی مانند CRISPR/Cas9 اصلاح می‌شوند، تا خطر رد ایمنی یا بیماری پیوند علیه میزبان کاهش یابد. علاوه‌بر این، استفاده از فناوری‌های ویرایش ژنی دقیق‌تر امکان حذف گیرنده‌های مهاری مانند PD-1 یا اصلاح مسیرهای تنظیمی در سلول‌های T را فراهم کرده است که می‌تواند مقاومت در برابر ریزمحیط سرکوبگر تومور را افزایش دهد. بااین‌حال، ایمنی بلندمدت این ویرایش‌های ژنی و خطر بروز پدیده‌های ناخواسته نیازمند بررسی‌های بالینی گسترده‌تر است.

در کنار این پیشرفت‌ها، استفاده از سلول‌های ایمنی جایگزین نیز مورد توجه قرار گرفته است.

یکی از مهم‌ترین این رویکردها، توسعهٔ سلول‌های CAR-NKاست که در آن سلول‌های کشندهٔ طبیعی (Natural Killer, NK) به گیرنده‌های کایمریک مجهز می‌شوند تا توانایی شناسایی اختصاصی سلول‌های توموری افزایش یابد. سلول‌های NKبه‌طور طبیعی بخشی از ایمنی ذاتی هستند و می‌توانند بدون وابستگی به شناسایی آنتی‌ژن توسط HLA، سلول‌های غیرطبیعی را از بین ببرند. سلول‌های CAR-NK در مطالعات پیش‌بالینی، در کاهش خطر بروز بیماری‌هایی نظیر پیوند علیه میزبان و CRS قابلیت زیادی نشان داده‌اند. به‌علاوه، این سلول‌ها امکان تولید محصولات آلوژنیک از منابعی مانند خون بند ناف یا خطوط سلولی را فراهم می‌کنند که به نظر می‌رسد گسترش پلتفرم‌های مبتنی‌بر CAR، فراتر از سلول‌های T، می‌تواند مسیرهای جدیدی برای توسعهٔ درمان‌های ایمنی مؤثرتر و ایمن‌تر فراهم کند. باوجود این پیشرفت‌ها، شواهد کارایی بالینی آن‌ها درحال‌حاضر عمدتاً به کارآزمایی‌های بالینی فاز ۱ و ۲ محدود است و مسائلی نظیر نیمه‌عمر کوتاه‌تر این سلول‌ها در گردش خون، نرخ کم تکثیر و چالش‌های انجماد و ذخیره‌سازی، نیازمند شواهد بالینی تکمیلی در فازهای بالاتر است تا بتوان آن‌ها را به‌عنوان جایگزین تثبیت‌شده برای سلول‌های CAR-T اتولوگ معرفی کرد.

جمع‌بندی و چشم‌انداز

درمجموع، درمان با سلول‌های CAR-T در یک دهه گذشته به رویکرد درمانی مؤثر و تثبیت‌شده‌ای در درمان برخی بدخیمی‌های هماتولوژیک تبدیل شده است. باوجود موفقیت‌های قابل‌توجه در هدف‌گیری آنتی‌ژن‌هایی مانند CD19 و BCMA، گسترش کاربرد این درمان به تومورهای جامد همچنان با چالش‌هایی نظیر ناهمگنی آنتی‌ژنی، موانع فیزیکی نفوذ سلولی و ریزمحیط ایمنی سرکوبگر تومور مواجه است. پیشرفت در طراحی مولکولی گیرنده‌های CAR، توسعهٔ سامانه‌های تنظیم‌پذیر برای کنترل فعالیت سلول‌های مهندسی‌شده و استفاده از فناوری‌های ویرایش ژنی دقیق‌تر می‌تواند به افزایش اثربخشی و ایمنی این درمان کمک کند. علاوه‌بر این، توسعهٔ محصولات آلوژنیک آمادهٔ مصرف و بهبود فرایندهای تولید می‌تواند دسترسی بیماران به این درمان را افزایش و هزینه‌های مرتبط با آن را کاهش دهد. در نهایت، ادغام درمان با سلول‌های CAR-T با رویکردهای ایمنی‌درمانی دیگر مانند مهارکننده‌های نقاط وارسی ایمنی یا واکسن‌های توموری، ممکن است افق‌های جدیدی در درمان سرطان ایجاد کند. انتظار می‌رود با پیشرفت درک ما از زیست‌شناسی تومور و تعامل آن با سیستم ایمنی، نسل‌های آیندهٔ

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

سلول‌های CAR-T بتوانند به‌طور مؤثرتری در درمان طیف وسیع‌تری از سرطان‌ها، به‌ویژه تومورهای جامد، استفاده شوند.

محدودیت‌های مطالعه

مطالعهٔ حاضر به‌صورت مرور روایتی تدوین شده است. بنابراین، باوجود تلاش برای جامعیت، به‌دلیل استفاده‌نکردن از پروتکل‌های مرور سیستماتیک، احتمال سوگیری در انتخاب منابع وجود دارد. همچنین، در این مطالعه ارزیابی کمی و کیفی استاندارد، مانند آنچه در متدولوژی‌های سیستماتیک انجام می‌شود، روی مقالات مورد استناد انجام نگرفته است. بخش‌هایی از چشم‌اندازهای ارائه‌شده نیز بر پایهٔ تفسیر نویسندگان از روندهای فعلی فناوری است که ممکن است در آینده با نتایج کارآزمایی‌های بالینی گسترده دچار تغییر شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله به هیچ سازمانی با منافع مالی مستقیم یا غیرمستقیم در موضوع موردبحث در این مطالعه وابستگی ندارند. نویسندگان اعلام می‌کنند که این پژوهش هیچ‌گونه حمایت مالی از هیچ سازمان یا نهادی دریافت نکرده است.

تضاد منافع

هیچ‌کدام از نویسندگان این مطالعه، افراد یا دستگاه‌ها تعارض منافعی برای انتشار این مقاله ندارند.

REFERENCES

1. Dreyling M, Fowler NH, Dickinson M, Martinez-Lopez J, Kolstad A, Butler J, et al. Durable response after tisagenlecleucel in adults with relapsed/refractory follicular lymphoma: ELARA trial update. Blood. 2024;143(17):1713-25 .[DOI: 10.1182/blood.2023021567]
2. Locke FL, Go WY, Neelapu SS. Development and use of the anti-CD19 chimeric antigen receptor T-cell therapy axicabtagene ciloleucel in large B-cell lymphoma: a review. JAMA Oncol. 2020;6(2):281-90 .[DOI: 10.1001/jamaoncol.2019.3869]
3. Mazinani M, Rahbarizadeh F. CAR-T cell potency: from structural elements to vector backbone components. Biomark Res. 2022;10(1):70 .[DOI: 10.1186/s40364-022-00417-w]
4. Tomasik J, Jasiński M, Basak GW. Next generations of CAR-T cells: new therapeutic opportunities in hematology? Front Immunol. 2022;13:1034707 . [DOI: 10.3389/fimmu.2022.1034707]
5. Khan SH, Choi Y, Veena M, Lee JK, Shin DS. Advances in CAR T cell therapy: antigen selection, modifications, and current trials for solid tumors. Front Immunol. 2025;15:1489827 .[DOI: 10.3389/fimmu.2024.1489827]
6. Ayala Ceja M, Khericha M, Harris CM, Puig-Saus C, Chen YY. CAR-T cell manufacturing: major process parameters and next-generation strategies. J Exp Med. 2024;221(2):e20230903 .[DOI: 10.1084/jem.20230903]
7. Tao Z, Chyra Z, Kotulová J, Celichowski P, Mihályová J, Charvátová S, et al. Impact of T cell characteristics on CAR-T cell therapy in hematological malignancies. Blood Cancer J. 2024;14(1):213 .[DOI: 10.1038/s41408-024-01193-6]
8. Colina AS, Shah V, Shah RK, Kozlik T, Dash RK, Terhune S, et al. Current advances in experimental and computational approaches to enhance CAR T cell manufacturing protocols and improve clinical efficacy. Front Mol Med. 2024;4:1310002 .[DOI: 10.3389/fmmed.2024.1310002]
9. Liu Y, Sperling AS, Smith EL, Mooney DJ. Optimizing the manufacturing and antitumour response of CAR T therapy. Nat Rev Bioeng. 2023;1(4):271-85 .[DOI: 10.1038/s44222-023-00031-x]
10. Poorebrahim M, Sadeghi S, Fakhr E, Abazari MF, Poortahmasebi V, Kheirollahi A, et al. Production of CAR T-cells by GMP-grade lentiviral vectors: latest advances and future prospects. Crit Rev Clin Lab Sci. 2019;56(6):393-419 .[DOI: 10.1080/10408363.2019.1633512]
11. Prommersberger S, Monjezi R, Shankar R, Schmeer M, Hudecek M, Ivics Z, et al. Minicircles for CAR T cell production by Sleeping Beauty transposition: a technological overview. Methods Mol Biol. 2022;2521:25-39 .[DOI: 10.1007/978-1-0716-2441-8_2]
12. Zhang Y, Zhang Z, Ding Y, Fang Y, Wang P, Chu W, et al. Phase I clinical trial of EGFR-specific CAR-T cells generated by the piggyBac transposon system in advanced relapsed/refractory non-small cell lung cancer patients. J Cancer Res Clin Oncol. 2021;147(12):3725-34 .[DOI: 10.1007/s00432-021-03613-7]
13. Razeghian E, Nasution MK, Rahman HS, Gardanova ZR, Abdelbasset WK, Aravindhan S, et al. A deep insight into CRISPR/Cas9 application in CAR-T cell-based tumor immunotherapies. Stem Cell Res Ther. 2021;12(1):428 .[DOI: 10.1186/s13287-021-02510-7]
14. Wang X, Liao Y, Liu D, Zheng J, Shi M. Presetting CAR-T cells during ex vivo biomanufacturing. Mol Ther. 2025;33(4):1380-406 .[DOI: 10.1016/j.ymthe.2025.02.031]
15. Watanabe N, Mo F, McKenna MK. Impact of manufacturing procedures on CAR T cell functionality. Front Immunol. 2022;13:876339 . [DOI: 10.3389/fimmu.2022.876339]
16. Li Y, Huo Y, Yu L, Wang J. Quality control and nonclinical research on CAR-T cell products: general principles and key issues. Engineering (Beijing). 2019;5(1):122-31 .[DOI: 10.1016/j.eng.2018.12.003]
17. Cao M, Carlson RD, Staudt RE, Snook AE. In vitro assays to evaluate CAR-T cell cytotoxicity. Methods Cell Biol. 2024;183:303-15 .[DOI: 10.1016/bs.mcb.2023.05.009]

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

18. Yao X, Matosevic S. Cryopreservation of NK and T cells without DMSO for adoptive cell-based immunotherapy. BioDrugs. 2021;35(5):529-45 . [DOI: 10.1007/s40259-021-00494-7]
19. Montagna E, Santos Pacheco de Campos N, Alves Porto V, Correia Próspero da Silva G, Rabello Suarez E. CD19 CAR T cells for B cell malignancies: a systematic review and meta-analysis focused on clinical impacts of CAR structural domains, manufacturing conditions, cellular product, doses, patient's age, and tumor types. BMC Cancer. 2024;24(1):1037 .[DOI: 10.1186/s12885-024-12651-6]
20. Faramand RG, Locke FL. Intermediate-affinity CD19-directed CAR T cell product obecabtagene autoleucel demonstrates favourable safety and efficacy in R/R B-ALL. Nat Rev Clin Oncol. 2025;22(3):161-2 .[DOI: 10.1038/s41571-025-00993-4]
21. Mishra AK, Gupta A, Dagar G, Das D, Chakraborty A, Haque S, et al. CAR-T-cell therapy in multiple myeloma: B-cell maturation antigen (BCMA) and beyond. Vaccines (Basel). 2023;11(11):1721 .[DOI: 10.3390/vaccines11111721]
22. Chen Q, Sun Y, Li H. Application of CAR-T cell therapy targeting mesothelin in solid tumor treatment. Discov Oncol. 2024;15(1):289 .[DOI: 10.1007/s12672-024-01162-0]
23. Morgan RA, Yang JC, Kitano M, Dudley ME, Laurencot CM, Rosenberg SA. Case report of a serious adverse event following the administration of T cells transduced with a chimeric antigen receptor recognizing ERBB2. Mol Ther. 2010;18(4):843-51 . [DOI: 10.1038/mt.2010.24]
24. Klabukov I, Kabakov AE, Yakimova A, Baranovskii D, Sosin D, Atiakshin D, et al. Tumor-associated extracellular matrix obstacles for CAR-T cell therapy: approaches to overcoming. Curr Oncol. 2025;32(2):79 .[DOI: 10.3390/curroncol32020079]
25. Liu Z, Zhou Z, Dang Q, Xu H, Lv J, Li H, et al. Immunosuppression in tumor immune microenvironment and its optimization from CAR-T cell therapy. Theranostics. 2022;12(14):6273-90 . [DOI: 10.7150/thno.76854]
26. Abdalsalam NMF, Ibrahim A, Saliu MA, Liu TM, Wan X, Yan D. MDSC: a new potential breakthrough in CAR-T therapy for solid tumors. Cell Commun Signal. 2024;22(1):612 .[DOI: 10.1186/s12964-024-01995-y]
27. Schurich A, Magalhaes I, Mattsson J. Metabolic regulation of CAR T cell function by the hypoxic microenvironment in solid tumors. Immunotherapy. 2019;11(4):335-45 .[DOI: 10.2217/imt-2018-0141]
28. Li W, Chen J, Li J, Wang S, Chen Z, Zhao L, et al. Envirotune-CAR-T: a hypoxia-responsive and glutamine-enhanced CAR-T cell therapy for overcoming tumor microenvironment-mediated suppression. J Immunother Cancer. 2025;13(10):e012321 .[DOI: 10.1136/jitc-2025-012321]
29. Lopes AG, Noel R, Sinclair A. Cost analysis of vein-to-vein CAR T-cell therapy: automated manufacturing and supply chain. Cell Gene Ther Insights. 2020;6(3):487-510 .[DOI: 10.18609/cgti.2020.058]
30. Gómez-Melero S, Hassouneh F, Vallejo-Bermúdez IM, Agüera-Morales E, Solana R, Caballero-Villarraso J. Tandem CAR-T cell therapy: recent advances and current challenges. Front Immunol. 2025;16:1546172 .[DOI: 10.3389/fimmu.2025.1546172]
31. Nolan-Stevaux O, Smith R. Logic-gated and contextual control of immunotherapy for solid tumors: contrasting multi-specific T cell engagers and CAR-T cell therapies. Front Immunol. 2024;15:1490911 .[DOI: 10.3389/fimmu.2024.1490911]
32. Kumar R, Veillard IE, Xu M, Al-Alem L, Rueda BR, Yeku OO. CCR2 improves tumor directed CAR-T cell trafficking in ovarian cancer. Front Pharmacol. 2025;16:1651526 .[DOI: 10.3389/fphar.2025.1651526]
33. Frlic T, Pavlin M. Metabolic reprogramming of CAR T cells: a new frontier in cancer immunotherapy. Front Immunol. 2025;16:1688995 .[DOI: 10.3389/fimmu.2025.1688995]
34. Kotch C, Barrett D, Teachey DT. Tocilizumab for the treatment of chimeric antigen receptor T cell-induced cytokine release syndrome. Expert Rev Clin Immunol. 2019;15(8):813-22 .[DOI: 10.1080/1744666X.2019.1629904]
35. Duan Y, Chen R, Huang Y, Meng X, Chen J, Liao C, et al. Tuning the ignition of CAR: optimizing the affinity of scFv to improve CAR-T therapy. Cell Mol Life Sci. 2022;79(1):14 .[DOI: 10.1007/s00018-021-04089-x]
36. Qian K, Li G, Zhang S, Fu W, Li T, Zhao J, et al. CAR-T-cell products in solid tumors: progress, challenges, and strategies. Interdiscip Med. 2024;2(2):e20230047 .[DOI: 10.1002/INMD.20230047]
37. Martin TG, Madduri D, Pacaud L, Usmani SZ. Ciltacel, a BCMA-targeting CAR-T therapy for heavily pretreated patients with relapsed/refractory multiple myeloma. Future Oncol. 2023;19(34):2297-311 . [DOI: 10.2217/fon-2022-1317]
38. Herbaux C, Bret C, Bachy E, Bories P, Di Blasi R, Cuffel A, et al. Brexucabtagene autoleucel in relapsed or refractory mantle cell lymphoma, intention-to-treat use in the DESCAR-T registry. Haematologica. 2024;109(11):3745-50 .[DOI: 10.3324/haematol.2023.284786]
39. Riedell PA, Grady CB, Nastoupil LJ, Luna A, Ahmed N, Maziarz RT, et al. Lisocabtagene maraleucel for relapsed/refractory large B-cell lymphoma: a cell therapy consortium real-world analysis. Blood Adv. 2025;9(5):1232-41 .[DOI: 10.1182/bloodadvances.2024014164]
40. Sharma P, Lin X, Xu Z, Kanapuru B, Theoret MR, Sokolic R, et al. FDA approval summary: idecabtagene vicleucel for the treatment of triple-class-exposed, relapsed or refractory multiple myeloma. Clin Cancer Res. 2025;31(16):3362-7 . [DOI: 10.1158/1078-0432.CCR-24-4181]

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