مجله علوم پزشکی رازی دوره ۳۰، شماره ۱، فروردین ۱۴۰۲ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

ارتباط متقابل بیماری‌های خود ایمن و سرطان

فائزه شهبا: دانشجوی کارشناسی ارشد ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، پژوهشکده ایمونولوژی و بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران، و گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

فرهاد سیف: استادیار ایمونولوژی، سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

مجیدخوش میر صفا: استادیار ایمونولوژی، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، پژوهشکده ایمونولوژی و بیماری‌های عفونی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران، و گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران (* نویسنده مسئول) khoshmirsafa.m@iums.ac.ir

چکیده

در دهه‌های اخیر شیوع بیماری‌های خودایمن و سرطان که ناشی از عدم تعادل در پاسخ‌های ایمنی هستند افزایش چشمگیری داشته است. نوعی ارتباط قوی، پویا و دو طرفه بین خودایمنی و سرطان وجود دارد، اگرچه سازوکارهای اساسی این ارتباط هنوز بطور کامل مشخص نشده است. عواملی نظیر راهکارهای درمانی به کار گرفته شده در درمان سرطان و بیماری های خود ایمن، ژنتیک، اپی‌ژنتیک، سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی، قطبیت پذیری لنفوسیت‌ها، مکانیسم بیماری و میکروبیوتای همزیست در میزبان نقش مهمی در این ارتباط متقابل دارند. مطالعات اخیر حاکی از شیوع و بروز بیشتر سرطان‌ها و بدخیمی‌ها در خودایمنی‌های سیستمیک هستند. یکی از دلایل مهم این ارتباط، التهاب مزمن و سیستمیکی است که این افراد متحمل هستند. علاوه بر این تحریک مزمن سیستم ایمنی نیز منجر به خستگی و بی‌پاسخی سیستم ایمنی می شود که شرایط را برای بروز سرطان مساعد می‌کند.

در حال حاضر مطالعات نشان داده‌اند درمان‌های مختلفی نظیر مهارکنندگان ایست بازار سی (ICI)، آنتی بادی‌های مونوکلونال و ایمونوتراپی انتقالی که برای بیماران مبتلا به سرطان و بدخیمی‌ها انجام می‌شوند منجر به ایجاد عوارض جانبی مرتبط با ایمنی (irAEs) مانند بیماری‌های خودایمن می شوند. یکی از دلایل مهم بروز این عوارض جانبی، القای پاسخ‌های ایمنی علیه بافت توموری متعاقب ایمونوتراپی است که به طور نا به جا سبب آسیب بافتی، از بین رفتن تحمل به خودی و القای خودایمنی می‌شود. به نظر می‌رسد ارتباط متقابل مهمی بین فرایندهای مرتبط با توسعه خودایمنی و سرطان وجود دارد. با توجه به اطلاعات محدود در این زمینه، بهتر است مطالعات در زمینه شناسایی بیومارکرها، پلی مورفیسم‌ها، عوامل ژنتیکی و اپی‌ژنتیک پیش‌بینی کننده برای ارزیابی این ارتباط متقابل افزایش یابد تا بتوان از بروز توام بیماری‌های خودایمن و سرطان جلوگیری نمود. علاوه بر این، با تولید مدل‌های حیوانی و القای توام بیماری خودایمن و بدخیمی مربوطه می توان عوارض جانبی مرتبط با درمان را قبل از تجویز دارو به بیمار پیش‌بینی کرد.

کلیدواژه‌ها

بیماری خود ایمن،

سرطان،

ارتباط متقابل،

عوارض جانبی مرتبط با ایمنی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۱۱/۱۶

تاریخ چاپ: ۱۴۰۲/۰۱/۱۹

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: دانشگاه علوم پزشکی ایران

شیوه استناد به این مقاله:

Shahba F, Seif F, Khoshmirsafa M. Mutual Association between Autoimmune Diseases and Malignancies. Razi J Med Sci. 2023;30(1): 47-60.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-13]

Razi Journal of Medical Sciences. 2023;30(1):47-60. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

Mutual Association between Autoimmune Diseases and Malignancies

Faezeh Shahba: MSc student, Immunology Research Center, Institute of Immunology and Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, & Department of Immunology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Farhad Seif: Assistant professor, Department of Immunology and Allergy, Academic Center for Education, Culture, and Research, Tehran, Iran
Majid Khoshmirsafa: Assistant professor, Immunology Research Center, Institute of Immunology and Infectious Diseases, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran, & Department of Immunology, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (* Corresponding author) khoshmirsafa.m@iums.ac.ir

Abstract

Background & Aims: In recent decades, due to variations in the lifestyle of human societies, the prevalence of autoimmune diseases and cancers have increased significantly. Imbalance in immune system responses is one of the key factors in this regard. There is a strong, dynamic, and mutual relationship between autoimmunity and cancer, although the underlying mechanisms of this relationship have not yet been elucidated. In some cases, therapeutic strategies used for the treatment of cancer and autoimmune diseases play a significant role in this relationship. Moreover, genetics, epigenetics, inflammatory and anti-inflammatory cytokines, lymphocyte plasticity, disease mechanism, and host symbiotic microbiota play an important role in this correlation.

A failure in tolerance, defects in apoptosis, the production of autoantibodies, autoreactive B and T lymphocytes, and ultimately the immune system's attack on self-tissues and cells can all lead to the development of autoimmune diseases. In addition, continuous exposure to inflammatory cytokines such as TNF-α and IL-1, external stimuli (such as low levels of lipopolysaccharide), and chronic infection leads to immune cell tolerance and dysfunction, which in turn results in autoimmune disease. In fact, autoimmunity is caused by an imbalance between regulatory T lymphocytes and helper T lymphocytes, an increase in the activity of the innate and adaptive immune systems, and the production of inflammatory cytokines.

Recent studies indicate that systemic autoimmune diseases are associated with a higher occurrence of cancers and malignancies. Chronic and systemic inflammation of these autoimmunities is one of the key justifications for this hypothesis. Also, constant stimulation of the immune system makes it ineffective and anergic, which favors the development of cancer. These reports indicate that malignancies such as kidney cancer, lung cancer, thyroid cancer, melanoma, leukemia, hematologic malignancies, and lymphoma have a high incidence in patients with rheumatoid arthritis, as a systemic autoimmune disease. Surprisingly, some studies reported a reduced risk of cancers and malignancies such as colorectal, breast, cervical, and non-melanoma skin cancers in patients with rheumatoid arthritis. Patients with systemic lupus erythematosus, as a prototype of systemic autoimmune disease, have also been reported to be more susceptible to malignancies such as lymphoma, leukemia, central nervous system malignancy, kidney cancer, lung cancer, and hematologic malignancies. Interestingly, the risk of developing Prostate cancer, breast cancer, cervical cancer, and melanoma is reduced in these patients. Of course, it should be noted that in systemic autoimmunity, the increased risk of malignancy is more common. Also, it has been demonstrated that

Keywords
Autoimmune Disease,
Cancer,
Immune-related Adverse Events

Received: 05/02/2023
Published: 08/04/2023

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-13]

organ-specific autoimmune disorders are associated with a higher risk of cancers affecting that organ.

Today, cancer is a leading cause of death worldwide. Tumors can use the mechanisms of immune tolerance to overcome anti-tumor immune responses. In addition, tumors evade the antitumor immune response by downregulating the expression of tumor-associated antigens and major histocompatibility complex (MHC) molecules. Also, the tumor cells suppress antitumor responses by secreting soluble immunosuppressive factors such as interleukin-10 (IL-10), transforming growth factor beta (TGF-β), vascular endothelial growth factor (VEGF), adenosine, and prostaglandins, or involving immune checkpoints such as cytotoxic T-lymphocyte associated protein 4 (CTLA-4), programmed cell death protein 1 (PD-1), T-cell immunoglobulin and mucin domain 3 (Tim-3), and lymphocyte activation gene 3 (LAG-3). In the tumor's microenvironment, immunosuppressive cells such as myeloid-derived suppressor cells (MDSC), regulatory T lymphocytes, tumor-associated macrophages (TAM), regulatory B lymphocytes, and regulatory dendritic cells may prevent antitumor responses.

As with autoimmunity, uncontrolled cytokine production or defects in cytokine signalling can contribute to cancer progression and recurrence. Today, chronic and uncontrolled inflammation is considered a carcinogenesis and progressive factor. With the development of cancers and malignancies, the immune system employs strategies similar to autoimmunity to limit the growth of cancerous tissue. As a result, in cancer therapy, attempts are made to induce similar strategies of autoimmunity against the tumor. Activating the immune system to fight cancer creates challenges that may predispose patients to autoimmunity.

Currently, research has revealed that various cancer treatment approaches, such as immune checkpoint inhibitors (ICIs), monoclonal antibodies, and adoptive immunotherapy, lead to immune-related adverse events (irAEs) such as autoimmune diseases. One of the main reasons for these adverse events is the induction of immune responses against tumor tissue following immunotherapy, which causes tissue damage, loss of self-tolerance, and autoimmunity induction. These adverse events can occur in the tumor target organ or in the other organs. PD-1 and CTLA-4 are two critical molecules that play a significant role in immune checkpoints, maintaining tolerance, and cancer therapy. In some patients, ICIs therapy causes immune-related adverse events such as chronic inflammation and autoimmune diseases which correlated with poor prognosis and reduced survival.

It seems that there is an important correlation between the processes associated with the development of autoimmunity and cancer. According to limited data in this field, it is essential to increase studies to identify biomarkers, polymorphisms, genetic and epigenetic predictors to assess this correlation and prevent the occurrence of autoimmune diseases and cancer simultaneously. In addition, immune-related adverse events can be predicted before drug administration to the patient by producing animal models and inducing both autoimmune disease and related malignancy.

Conflicts of interest: None
Funding: Iran University of Medical Sciences

Cite this article as:

Shahba F, Seif F, Khoshmirsafa M. Mutual Association between Autoimmune Diseases and Malignancies. Razi J Med Sci. 2023;30(1): 47-60.

*This work is published under CC BY-NC-SA 3.0 licence.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-13]

مقدمه

در دهه های اخیر با توجه به تغییر سبک زندگی حاکم بر جوامع بشری، شیوع بیماری‌های خود ایمن و سرطان افزایش چشمگیری داشته است. عدم تعادل در پاسخ‌های سیستم ایمنی یکی از عوامل کلیدی در این زمینه است. بیماری‌های خود ایمن طیف وسیعی از بیماری‌ها را شامل می‌شوند که در نتیجه حمله سیستم ایمنی به بافت ها، سلول ها و آنتی ژن های خودی ایجاد می شوند. امروزه شیوع بیماری های خود ایمن درحال افزایش است (۱). امروزه شیوع بیماری‌های خود ایمن درحال افزایش است و بسته به نوع اختلال خودایمن و عوامل ژنواپیدمیولوژیک مرتبط با آن، به طور قابل توجهی شیوع این بیماری‌ها در سراسر جهان متفاوت است. تخمین زده می شود که بیش از ۲۴ تا ۵۰ میلیون نفر از افراد آمریکای شمالی دارای بیماری های خود ایمن باشند (۱).

طبق آمار سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۲۰ سرطان علت اصلی مرگ و میر در سراسر جهان بوده است (۲). طبق آمار این سازمان شایع ترین سرطان ها از نظر موارد جدید در سال ۲۰۲۰ مربوط به سرطان پستان، ریه، گوارشی، پروستات، پوست (غیر ملانوم) و معده بودند. شایعترین دلایل مرگ ناشی از سرطان در سال ۲۰۲۰ عبارت بودند از: سرطان ریه، سرطان روده بزرگ و راست روده، سرطان کبد، سرطان معده و سرطان پستان (۲). تومورها می‌توانند از مکانیسم های تحمل سیستم ایمنی جهت فائق آمدن به پاسخ های ایمنی ضد تومور استفاده کنند (۳).

یکی از مهم‌ترین دلایل بروز بیماری های خود ایمن و سرطان، از تعادل و تنظیم خارج شدن پاسخ‌های سیستم ایمنی هستند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که ارتباط قوی، پویا و دو طرفه بین خود ایمنی و سرطان وجود دارد که منجر به بروز توام این دو بیماری به طور همزمان در افراد مبتلا می شود، هدف از این مطالعه مروری بررسی شیوع و همچنین دلایل مطرح شده در بروز و افزایش استعداد ابتلاء به بیماری‌های خود ایمن و سرطان به صورت توام است.

بیماری‌های خودایمن

متعاقب حمله سیستم ایمنی به بافت‌ها، سلول‌ها و آنتی ژن‌های خودی، بیماری‌های خودایمن ایجاد می‌شوند. بیماری های خود ایمن به دو دسته تقسیم می شوند: ۱) بیماری های خود ایمن خاص ارگان: مثل مالتیپل اسکلروزیس (Multiple sclerosis(MS))، دیابت نوع ۱ (Type 1 diabetes (T1D))، میاستنی گراویس ۲) بیماری های خود ایمن سیستمیک: مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک (Systemic lupus (SLE) erythematosus)، روماتیسم مفصلی (Rheumatoid arthritis(RA))، بیماری التهابی روده (Inflammatory bowel disease(IBD)) (۴).

خودایمنی به علت شکست در تحمل و نقص در آپوپتوز اتفاق می افتد و منجر به تولید اتوآنتی بادی، لنفوسیت B خود واکنش گر و لنفوسیت T خود واکنش گر می شود، در واقع بافت های خودی مورد حمله سیستم ایمنی قرار می‌گیرند (۵). فرایند بی پاسخی و تحمل، فعال شدن سلول‌های ایمنی را محدود می‌کند. قرار گرفتن مداوم در معرض سایتوکاین هایی مانند فاکتور نکروز گننده تومور-α (Tumor (TNF-α) necrosis factor-α) و اینترلوکین-۱ (IL-1) (Interleukin-1) و یا محرک‌های بیرونی (همانند سطح پایین لیپوپلی ساکارید)، می‌تواند نوعی حالت تحمل یا ناکارآمدی در سلول های ایمنی ایجاد کند (۶). فنوتیپ‌های بی پاسخ بیشتر در عفونت های مزمن و بیماری های خودایمن وجود دارند. به عنوان مثال، در لوپوس اریتماتوز سیستمیک، درگیری مزمن منجر به کاهش ظرفیت سیگنال دهی لنفوسیت‌های B و T می شود (۴). این فرایندهای ذکر شده منجر به افزایش فعالیت ایمنی ذاتی، ایمنی تطبیقی و افزایش تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی می شود، در نتیجه التهاب مزمن و آسیب بافتی را به همراه دارد (۵). در واقع در خود ایمنی شاهد یک عدم تعادل بین لنفوسیت‌های T کمکی (T helper (TH)) و نقص در عملکرد و تعداد لنفوسیت های T تنظیمی (T (Treg) regulatory) هستیم (۵). سلول های T تنظیمی از طریق محدود کردن فعال سازی و گسترش کلون‌های ایمنی خود واکنش گر، به حفظ تحمل ایمنی کمک می‌کنند (۷). سلول های Treg عملکردهای سرکوبگرانه خود را به روش تماس سلول با سلول و ترشح سایتوکاین‌های مهاری چون فاکتور رشد تغییر دهنده

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-13]

بتا ((Transforming growth factor-beta (TGF-β) و IL-10 اعمال می‌کنند (۷). غلبه سایتوکاین های پیش التهابی (به عنوان مثال، IL-6، IL-1β و IL-21) در بیماری‌های خود ایمن، توسعه Treg را مهار کرده و از تمایز Th17 پشتیبانی می‌کنند (۴). در مجموع، تداوم التهاب در محل های ضایعه در نتیجه‌ی افزایش سایتوکاین‌های التهابی با کاهش سطح و اختلال در عملکرد سلول های Treg $CD4^+$ $CD25^+$ $FOXP3^+$ همراه است (۴).

اعتقاد بر این است که خود ایمنی توسط ترکیبی از عوامل ضد التهابی و پیش التهابی که از تنظیم خارج شده‌اند ایجاد می‌شود (۴). در بیماری های خود ایمن شاهد عدم تعادل سطح سایتوکاین‌ها هستیم، به طوری که افزایش سطح سرمی برخی سایتوکاین‌ها حتی قبل از ظهور علائم بالینی رخ می‌دهد (۴). به عنوان مثال در بیماران مبتلا به لوپوس اریتماتوز سیستمیک شاهد افزایش سطح IFN-γ، IL-5 و IL-6 هستیم (۴). یکی از دلایل مهم عدم تعادل سطح سایتوکاین‌ها، برهم خوردن تعادل سه زیر گروه مهم لنفوسیت T (TH_1، TH_2 و TH_{17}) است. افزایش نسبت سلول های TH_2 و TH_{17} خون به TH_1 در خودایمنی هایی مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک یا روماتیسم مفصلی مشاهده شده است (۸). با توجه به اینکه قرار گرفتن در معرض مزمن IFN-γ با خود ایمنی همراه است، شواهد اخیر نشان می دهند بین افزایش سطح IL-17 و IFN-γ و بیماری التهابی روده (IBD) ارتباط وجود دارد (۹). درواقع ترکیب سایتوکاین‌های محرک خودایمنی حاصل افزایش فعالیت انواع مختلف سلول‌های ایمنی هستند که در پاسخ به خودایمنی و التهاب مزمن نقش دارند (۴).

سرطان

طبق آمار سازمان بهداشت جهانی در سال ۲۰۲۰، سرطان علت اصلی مرگ و میر در سراسر جهان بوده است (۲). تخمین زده شده است که در حدود ۱۹,۳ میلیون مورد جدید سرطان و تقریبا ۱۰میلیون مورد مرگ به علت سرطان در سال ۲۰۲۰ در سراسر جهان اتفاق افتاده است (۱۰). سرطان و بدخیمی‌ها دارای مراحل مختلفی است که هر مرحله از بیماری به وضعیت عملکرد سیستم ایمنی و میزان سایتوکاین های موجود در محیط ارتباط دارد. تومورها می توانند از مکانیسم‌های تحمل سیستم ایمنی برای فائق آمدن به پاسخ های ایمنی ضد تومور استفاده کنند (۳). علاوه بر این، تومورها می توانند با کاهش بیان آنتی ژن های مرتبط با تومور و مولکول‌های کمپلکس سازگاری بافتی اصلی ((Major histocompatibility complex (MHC)، از پاسخ ایمنی ضد توموری فرار کنند. همچنین سلول توموری با ترشح فاکتورهای محلول سرکوب کننده سیستم ایمنی مانند IL-10، TGF-β، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی ((Vascular endothelial (VEGF growth factor)، آدنوزین و پروستاگلاندین ها، و یا با درگیر کردن ایست‌های بازرسی ایمنی (Immune checkpoints) مثل پروتئین شماره ۴ مرتبط با لنفوسیت های T سایتوتوکسیک ((CTLA-4) Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4)، پروتئین شماره ۱ مرگ برنامه‌ریزی شده سلول ((PD-1) Programmed cell death protein-1)، دومین ایمونوگلوبینی و موسینی لنفوسیت T شماره ۳ ((Tim-3) T-cell Immunoglobulin and mucin domain3) و ژن فعال سازی لنفوسیت شماره ۳ ((LAG-3) Lymphocyte activation gene3) فعالیت ضد توموری را سرکوب می کنند. سلول‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی، از جمله سلول‌های سرکوب گر مشتق از میلوئید ((Myeloid-derived suppressor cells (MDSC)، لنفوسیت های T تنظیمی ، ماکروفاژ های مرتبط با تومور ((Tumor-associated macrophages (TAM)، لنفوسیت های B تنظیمی و سلول های دندریتیک تنظیمی موجود در ریز محیط تومور نیز می‌توانند پاسخ‌های ضد توموری را سرکوب کنند (۱۳-۱۱).

مطالعات نشان می‌دهند، سلول‌های Tregs به فراوانی به محیط تومور فراخوانی می‌شوند و نقش مهمی در تغییر، پیشرفت و گسترش تومور، سرکوب پاسخ ایمنی در ریز محیط تومور و فرار تومور ایفا می کنند (۱۴). هرچه تعداد سلول‌های Tregs در محیط تومور بیشتر باشد با بقاء کمتر بیمار، افزایش متاستاز و پیش آگهی

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-13]

بدتری همراه اســـت (۱۴، ۱۵). در محیط تومور بیان مولکول‌هـای CD80، CD86 و CD40 در ســـطح ســـلول‌هـای دنـدریتـیـک کـاهش پیـدا می‌کنـد. ســـلول‌هـای Treg محیط تومور، ارائـه آنتی ژن‌هـای توموری و شناسایی آنها را مختل می کنند (۱۴). سلول های Treg فراخوانی شده به تومور کموکاین های جاذب (CCL2 و CCL22) و سـایتوکاین های سـرکوب کننده سیستم ایمنی (TGF-β و IL-10) آزاد می کنند و بیان ایندولامین-پیرول ۲،۳-دیوکسـیژناز (IDO) را که منجر به بی پا سخی لنفو سیت T می شود، افزایش می دهند (۴). مشاهده شده است که سلول‌های Treg در مدل‌های موشـــی ملانوما و لنفوما پرفورین و گرانزیم B تولید می کنند که می‌تواند منجر به القای سمیت سلولی و آپوپتوز ســـلول های NK، DC و CD8+ T شـــوند (۱۶، ۱۷). سلول‌های Treg به دلیل افزایش آزاد شدن ATP، مقدار زیادی آدنوزین تولید می کنند و منجر به افزایش بیان CD73 / CD39 می‌شـــوند، و از این طریق منجر به سرکوب سیستم ایمنی می شوند (۱۴). بنابراین هدف قرار دادن سلول Treg در درمان سرطان می تواند موثر باشـد (۴، ۱۴). علاوه بر این، کموکاین های تولید شـده توســـط ســـلول‌هـای توموری در فراخوانی و جـذب سـلول‌های Treg نیز نقش ایفا می کنند که می توان به برخی از این مولکول‌ها نظیر CCL22، CCL5، CCL28 ، CCL2 و CXCL12 اشـاره نمود. سـلول‌های سـرطان لوزالمعده، روده بزرگ، تخمدان و ســـلول‌های کبدی با ترشح CCL22، CCL5 و CCL28 در انسان و مدل های حیوانی سبب جذب سلول‌های Treg می شوند. مسدود کردن گیرنده های کموکاینی بیان شـده توسـط سـلول Treg، در مهار مهاجرت این ســـلول‌ها به محیط تومور موثر هستند (۱۴).

مشـابه خود ایمنی تولید تنظیم نشـده و یا نقص در مسیر تنظیم سینگال دهی سایتوکاین ها، می‌تواند در پیشرفت و عود سرطان‌ها نقش داشته باشند. امروزه حضـــور التهاب مزمن و کنترل نشـــده به عنوان یکی از دلایل سـرطان زایی و همچنین پیشـرفت تومور در نظر گرفته می شود. سایتوکاین‌هایی که در غلبه یا پیشرفت تومور نقش دارند توســـط ســـه زیرمجموعه اصـــلی از ســـلول های TH_1، TH_2، TH_{17} تولید می‌شـــوند (۴). سایتوکاین‌های مترشحه از سلول TH_1 (به عنوان مثال IL-2، IFN-γ و TNF-α) خاصیت سایتوتوکسیک را القا می‌کنند (۴). در مقابل سایتوکاین های مرتبط با سلول TH_2 همانند IL-4، IL-5، IL-6، IL-10، IL-13 و IL-25 با فرآیند های التهابی مزمن و ترمیمی همراه هسـتند. سـلول TH_{17} با تولید سـایتوکاین‌های IL-17، IL-6، IL-21، IL-22 و IL-26 در القاء خود ایمنی و سرطان می‌توانند نقش داشته باشند (۴). تعداد زیادی از ســـایتوکاین ها به علت نقش مهمی که در ریز محیط تومور ایفا می‌کنند جهت کاربردهای بالینی در حال آزمایش هســـتند، اگرچه به علت پیچیدگی میانکنش سایتوکاین‌ها و سلول‌های سیستم ایمنی امکان مشاهده عوارض جانبی از جمله خود ایمنی نیز وجود دارد (۱۸).

بدخیمی‌های متعاقب بیماری‌های خود ایمن

بروز برخی از خودایمنی‌ها همراهی مثبت یا منفی با برخی بدخیمی‌ها و سرطان‌ها دارند. مطالعات اخیر نشان داده اند که بطور غالب التهاب مزمن و یا التهاب ناشی از بیماری خود ایمنی شـــرایط را برای توســـعه بدخیمی مساعد می کنند. بطور مثال، بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی مکررا دچار التهاب مزمن بافت ریه می شوند که در نهایت منجر به بیماری بینابینی ریه (Interstitial lung disease) می شـود، گزارش ها نشـان داده اند که این التهاب مزمن خود ایمن سبب افزایش استعداد ابتلاء به سرطان ریه است (۱۹). همچنین این مطالعات نشان داده اند بیماران مبتلا به اختلالات خود ایمن شـــایع، مانند لوپوس اریتماتوز سیسـتمیک (SLE)، روماتیسـم مفصلی (RA) و بیماری التهابی روده (IBD) بیشتر در معرض خطر ابتلا به بدخیمی از جمله بدخیمی های خونی و برخی تومورهای جامد هســـتند (۴، ۲۰). بطور مثال در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی، صرف نظر از رژیم های درمانی، برخی از بدخیمی‌ها مانند لنفوم هوچکین و غیر هوچکین، لوسمی، میلوما و سرطان ریه بیشتر از جمعیت عمومی رخ می‌دهد (۲۳-۲۰).

مطالعه Landgren و همکارانش طی ۲۶ سال پیگیری بر روی ۴/۵ میلیون مرد جانباز آمریکایی نشـــان داد که

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-13]

نزدیک به یکصد هزار نفر از آن‌ها به سرطان‌های گوارشی مبتلا شدند. طبق این مطالعه نشان داده شد که سابقه قبلی بیماری‌های خود ایمن محدود به عضوی که دستگاه گوارشی را درگیر می کنند با افزایش خطر ابتلا به سرطان‌های دستگاه گوارشی مرتبط است. در حالی که سایر بیماری‌های خود ایمنی که با دستگاه گوارش همراه نبودند ارتباط معناداری با ابتلا به سرطان های دستگاه گوارشی نداشتند. این درحالی است که خطر سرطان های مری، حفره باکال، کبد و لوزالمعده در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس (MS) کاهش می یابد (جدول ۱) (۲۰، ۲۴). به طور بالقوه حضور التهاب موضعی با سرطان زایی در دستگاه های گوارشی از طریق آزاد سازی عوامل تحریک کننده رشد، آسیب اکسیداتیو DNA و... همراهی دارد (۲۴) (جدول ۱).

در مطالعه کوهورت گذشته نگری که توسط Shiokawa و همکاران شان طی سه سال و نیم بر روی ۱۰۸ بیمار مبتلا به پانکراتیت اتوایمن (AIP) انجام شد شیوع ۱۸ نوع سرطان در ۱۵ بیمار (۱۳/۹ ٪) گزارش شد. متغیر هایی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت ریسک نسبی، زمان ابتلا به سرطان و نسبت بروز استاندارد (Standardized incidence ratio:SIR) بود. به طور قابل توجهی ۱۰ مورد از موارد سرطان در سال اول تشخیص خود ایمنی شناسایی شدند که نشان می دهد وجود AIP یک عامل خطرناک برای بروز سرطان است. بیشترین سرطان مشاهده شده سرطان معده، ریه و پروستات بود. خطر نسبی سرطان در بین بیماران AIP در زمان تشخیص AIP، ۴/۹ گزارش شد (۲۵).

خود ایمنی‌های سیتمیک مثل روماتیسم مفصلی ارتباط مهمی با توسعه انواع سرطان های کانونی، لنفوپرولیفراتیو و بدخیمی‌های هماتولوژیک دارند مطالعات نشان داده‌اند بروز سرطان بطور قابل توجهی در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی افزایش یافته است، شایع ترین بدخیمی های گزارش شده لنفوم، سرطان کلیه، سرطان ریه، سرطان تیروئید، ملانوما، لوسمی و بدخیمی های هماتولوژیک بوده است (۱۹، ۲۶). اگرچه بطور شگفت انگیزی در برخی از موارد، ریسک ابتلا به سرطان هایی چون سرطان کلورکتال، سرطان پستان، سرطان دهانه رحم و سرطان پوست غیر ملانومایی کاهش یافته است (جدول ۱ و ۲) (۲۶، ۲۷).

لوپوس اریتماتوز سیستمیک نیز یک بیماری خود ایمنی سیستمیک است که بطور قابل توجهی با افزایش بروز بدخیمی در ارتباط است. شایع ترین بدخیمی‌ها در این بیماران بدخیمی‌های هماتولوژیک، لنفوم، لوسمی، بدخیمی سیستم عصبی مرکزی، کلیه و ریه گزارش شده است. در حالی که ریسک ابتلا به سرطان های پروستات، پستان، دهانه رحم و ملانوما در این بیماران کاهش یافته است (۲۸، ۲۹). در مطالعه Bernatsky و همکاران شان بر روی شش هزار مرد مبتلاء به لوپوس میزان کمتری از سرطان پروستات در مقایسه با جمعیت عمومی گزارش شد که احتمالاً به دلیل سطح آندروژن پایین بوده است (جدول ۱ و ۲) (۳۰).

پاتولوژی بیماری های التهابی روده ناشی از مدیاتورهای وابسته به التهاب است. تغییرات این محرک ها می تواند ناشی از جهش های ژنتیکی باشند که اختلال در اتوفاژی و ریشه کن کردن مواد آنتی ژنیک را به همراه داشته باشد و متعاقب آن فعال شدن فرایند التهاب را سبب شود (۲۰). همچنین گزارش هایی مرتبط با بر هم خوردن توازن مسیر های مرتبط با تحمل درمحیط روده شامل بر هم خوردن تعادل میکروفلور روده و آسیب موضعی وجود دارد (۳۱، ۳۲). مطالعه Hemminki و همکاران شان بر روی ۲۲۰۰۰ بیمار مبتلا به سندروم کرون نشان داد افزایش ریسک ابتلا به بدخیمی هایی نظیر کارسینومای روده کوچک، سرطان کولون و لنفوم غیر هوچکین (NHL) با شرایط التهابی بیماری کرون در ارتباط است (۳۳). همچنین، در مطالعات دیگری نشان داده شد افزایش سال های پس از تشخیص بیماری های التهابی روده خطر ابتلاء به سرطان و دیسپلازی را افزایش می دهد (جدول ۱ و ۲) (۲۰، ۳۴).

بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس (MS)، التهاب مزمن را در سیستم عصبی مرکزی تجربه می‌کنند که با افزایش خطر ابتلا به سرطان‌های سیستم عصبی مرکزی، همراه است (۲۰). اما به غیر از سیستم عصبی مرکزی، به طور بالقوه به دلیل افزایش نظارت سیستم

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-13]

جدول ۱- لیست بیماری‌های خودایمنی که متعاقب آن‌ها ریسک ابتلا به سرطان افزایش می‌یابد

سرطان‌های شایع متعاقب ای خودایمنی		
بیماری خود ایمن	سرطان	منبع
روماتیسم مفصلی	سرطان ریه، سرطان پستان، سرطان معده، لنفوم، سرطان تخمدان، لنفوم غیر هوچکین، لنفوم سلول بزرگ منتشر، لنفوم فولیکولار، سرطان کلیه، سرطان تیروئید، ملانوما، لنفوم هوچکین، لوسمی	(۴, ۱۹, ۲۰, ۳۷)
لوپوس ارتیماتوز سیستمیک	سرطان کلیه، سرطان دهانه رحم، سرطان پستان، سرطان مغز، سرطان بوکال، سرطان هماتولوژیک، لنفوم غیر هوچکین، لوسمی، سرطان ریه، لنفوم هوچکین، لوسمی میلوئیدی، لنفوم سلول بزرگ منتشر، لنفوم فولیکولار	(۴, ۲۰, ۲۴, ۲۸, ۲ ۹)
بیماری التهابی روده	سرطان کلورکتال	(۴, ۲۴)
بیماری کرون	سرطان روده کوچک (۸ برابر)، لنفوم سلول T (۲ برابر)، سرطان کلون، لنفوم غیر هوچکین	(۲۴, ۳۳, ۳۸)
کولیت اولسراتیو	سرطان کلورکتال، سرطان کلون (۲ برابر)، سرطان رکتال (۲ برابر)، سرطان روده کوچک (۲ برابر)	(۲۴)
سلیاک	سرطان پانکراس، سرطان مری، لنفوم غیرهوچکین، لنفوم (۳ تا ۶ برابر)	(۲۰, ۲۴, ۳۸, ۳۹)
مالتیپل اسکلروزیس	سرطان سیستم عصبی مرکزی	(۲۰, ۳۵, ۳۶)
اسکلروز سیستمیک	سرطان مری، سرطان پستان (۲ تا ۵ برابر)، سرطان ریه (۲ تا ۵ برابر)، سرطان پوست، بدخیمی خونی، سرطان مثانه	(۴, ۲۰, ۲۴, ۴۰– ۴۲)
سیروز صفراوی اولیه	سرطان معده، سرطان کبد، سرطان پانکراس، سرطان بوکال	(۲۴)
گرانولوماتوز وگنر	سرطان مثانه	(۴)
اسپوندلیت انکلیوزان	لنفوم سلول T (۳ برابر)	(۳۸)
پورپورای ترومبوسیتوپنی ایمنی	سرطان کبد، سرطان مری، سرطان بوکال	(۲۴)
سندروم شوگرن	لنفوم غیر هوچکین، سرطان دهان وحلق، لنفومMALT	(۴, ۴۳)
آنمی پرنیشیوس	سرطان معده (۳برابر)، سرطان بوکال	(۲۴)
پانکراتیت اتوایمن	سرطان معده، سرطان ریه، سرطان پروستات	(۲۵)
پسوریازیس	لنفوم سلول T پوستی (۳-۲ برابر)	(۳۸)

ایمنی ضد سرطان، MS با کاهش خطر ابتلا به سرطان همراه ا ست (۲۰، ۳۵). بر ا ساس مطالعاتی که در طیف وسیع روی بیماران مبتلا مالتیپل اسکلروزیس انجام شده است کاهش خطر نسبی برای بدخیمی هایی مانند سرطان ریه، سرطان تخمدان، سرطان دهانه رحم، سرطان پروستات، بدخیمی‌های گوارشی، سرطان پانکراس و لنفوم گزارش شده ا ست (جدول‌های ۱ و ۲) (۳۵، ۳۶). این کاهش خطر مشاهده شده در ارگان های دیگر را شاید بتوان به رژیم های درمانی تعدیل کننده سیستم ایمنی و یا افزایش فرضی نظارت ایمنی همزمان با افزایش فعالیت ایمنی نیز در این بیماری نسبت داد (۳۵).

بیماری‌های خود ایمن متعاقب سرطان‌ها

با تشکیل سرطان و بدخیمی ها در بدن، سیستم ایمنی راهکارهایی شبیه خود ایمنی به کار گرفته تا بتوا ند از این طریق توده توموری و با فت بدخیم را محدود کند. در نتیجه برای درمان تومور تلاش می شود فرایند هایی مشابه خودایمنی را در مقابل تومور فعال و القا کرد (۴۴). فعال سازی سیستم ایمنی برای مقابله با سرطان چالش هایی را ایجاد می کند و می تواند فرد را مستعد خود ایمنی کند. در حال حاضر توسعه داروهای

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-13]

جدول ۲- لیست بیماری های خودایمنی که متعاقب آن ها ریسک ابتلا به سرطان کاهش می یابد:

کاهش خطر بدخیمی در بیماری های خود ایمن		
بیماری خودایمن	سرطان	منابع
روماتیسم مفصلی	سرطان دهانه رحم، سرطان پوست غیر از ملانوما، سرطان روده بزرگ، سرطان پستان، سرطان بوکال	(۱۹, ۲۷, ۳۸)
لوپوس ارتیماتوز سیستمیک	سرطان پروستات، سرطان دهانه رحم، سرطان پستان، ملانوما	(۲۹, ۳۰)
مالتیپل اسکلروزیس	سرطان ریه، سرطان تخمدان، سرطان دهانه رحم، سرطان پروستات، سرطان پانکراس، لنفوم، سرطان های گوارشی	(۳۵)
گریوز	سرطان بوکال	(۳۸)
اسپوندلیت انکیلوزان	سرطان بوکال	(۳۸)
روماتیسم قلبی مزمن	سرطان بوکال	(۳۸)

ایمونوانکولوژی طیف گسترده‌ای از اهداف گوناگونی، نظیر آنتی بادی ها، پپتید ها، پروتئین ها، مولکول های کوچک، مواد کمکی، سایتوکاین‌ها، ویروس‌های انکولیتیک، مولکول هایی با اختصاصیت دوگانه و درمان های سلولی را شامل می شوند (۲۵). بررسی مطالعات اخیر نشان می‌دهد که عوارض جانبی در ارتباط با ایمونوتراپی سرطان تقریباً بر روی اعضای مختلف بدن گزارش شده است (۵، ۱۱). هرچه درمان‌های سرطان مبتنی بر ایمنی قوی‌تر می‌شوند، احتمال دارد سمیت‌های ناشی از ایمنی و بروز خود ایمنی نیز افزایش یابد.

ایمونوتراپی انتقالی (Adoptive immunotherapy) یک روش بسیار امیدوار کننده در درمان سرطان است که شامل جدا سازی لکوسیت‌ها و فعال سازی و تکثیر آنها در شرایط آزمایشگاهی و تزریق دوباره آن به بیماران است (۱۸). یکی از امیدوارکننده‌ترین کاربردهای ایمونوتراپی انتقالی در بالین، استفاده از لنفوسیت های ارتشاح یافته به تومور برای درمان ملانوم است که گزارش‌هایی از ویتیلیگو و سمیت چشمی متعاقب این درمان وجود دارد (۴۵).

برهم خوردن تعادل سایتوکاینی یکی از دلایل بروز بدخیمی می‌باشد. بنابراین استفاده از سایتوکاین‌ها در درمان سرطان می تواند سبب تحریک پاسخ های ضد تومروی و درمان سرطان شود. البته باید توجه داشت که سایتوکاین تراپی به خصوص استفاده از IFN و IL-2 می تواند منجر به بروز عوارض جانبی شدید و سمیت گردد (۴، ۱۸، ۴۶، ۴۷) (جدول ۳).

آنتی بادی‌های مونوکلونال علیه مولکول هایی که در سطح سلول‌های سرطانی بیان می شوند اختصاصی هستند و آنها را هدف قرار می دهند. انواع مختلفی از مکانیسم های موثر که توسط آنتی بادی ها علیه سلول‌های سرطانی استفاده می‌شود، شامل آنتاگونیست فاکتورهای رشد و گیرنده‌های فاکتور رشد یا القا کننده تخریب آن‌ها، آنتاگونیست مولکول‌های ایست بازرسی و آنتاگونیست گیرنده‌های کموکاینی موجود در Treg هستند (جدول ۳) (۱۸).

دو مولکول مهم و شناخته شده که در ایست های بازرسی، برقراری تحمل و درمان بدخیمی‌ها نقش ایفا می‌کنند، PD-1 و CTLA-4 هستند. مولکول‌های PD-1/PD-L1 و CTLA4 از طریق مکانیسم‌های متمایز در شرایط طبیعی، تحمل به خودی را حفظ می‌کنند و اثرات ضد توموریشان را به روش‌های مختلف ایجاد می‌کنند (۴، ۵، ۱۱). مهارکننده‌های ایست بازرسی در درمان برخی تومورها مانند ملانوم، سرطان ریه سلول کوچک و سرطان مثانه کاربرد فراوانی دارد (۵، ۱۱). در برخی مواقع درمان با مهارکنندگان ایست بازرسی ایمنی، عوارضی را به دنبال دارد که از آن به عنوان عوارض جانبی مرتبط با پاسخ ایمنی (irAEs: Immune-related adverse events) یاد می شود. گاهی این سمیت و عوارض جانبی می تواند منجر به بروز خود ایمنی شود (۴، ۵، ۱۱). سمیت‌های ناشی از پاسخ سیستم ایمنی فوق العاده متنوع هستند و به طور بالقوه

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-13]

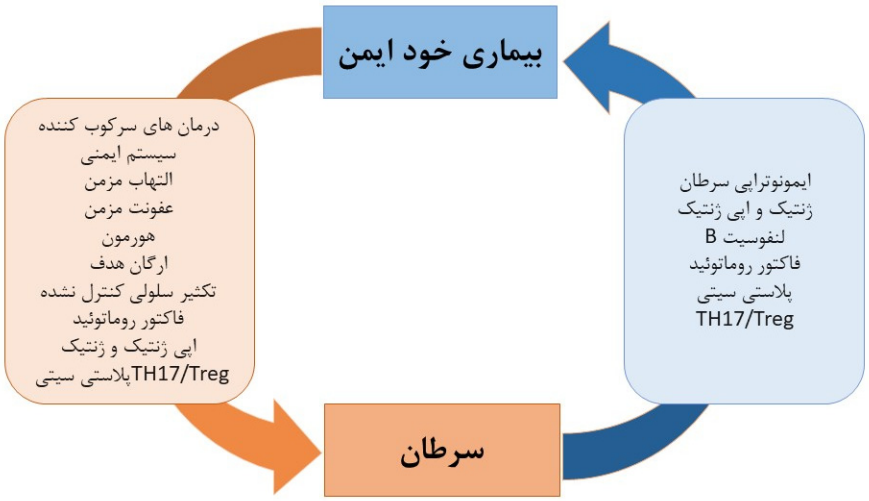
جدول ۳- سمیت و عوارض ناشی از ایمونوتراپی بدخیمی‌ها و سرطان‌های مختلف

خودایمنی مرتبط با درمان سرطان			
درمان	سرطان مورد هدف	عوارض خودایمنی و سمیت	منابع
سایتوکاین تراپی			
IL-2	کارسینومای سلول کلیوی	میاستنی گراویس، دیابت ملیتوس، میوزیت، کم کاری تیروئید	(۱۸, ۴۸)
	ملانوما	ویتیلیگو	(۴۹)
	سرطان کلورکتال	دیابت ملیتوس	(۱۸)
INF-α	لوسمی میلوئیدی مزمن	لوپوس اریتماتوز سیستمیک، سارکوئیدوز، پانکراتیت حاد، پسوریازیس، پرکاری تیروئید، ITP	(۱۸)
	لنفوم سلول T جلدی	پسوریازیس	(۱۸)
	سرطان های کارسینوئید روده میانی	لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آنمی پرنیشیوس، بیماری تیروئید	(۱۸)
IL-2 و INF-γ	کارسینومای سلول کلیوی	اتوآنتی بادی علیه یاخته های قرمز	(۱۸)
IL-2 و IFN-α2b	کارسینومای سلول کلیوی و ملانوما	تیروئیدیت، کم کاری تیروئید	(۱۸)
آنتی بادی مهارکننده ایست بازرسی			
ایپیلیموماب (آنتی CTLA-4)	لنفوم هوچکین، لنفوم غیرهوچکین، میلوما، AML، CML ،CLL	کم کاری تیروئید، پنومونیت، آرتریت	(۱۸)
	ملانوما	ویتیلیگو، کولیت، هیپوفیزیت، هپاتیت	(۱۱, ۱۴, ۱۸, ۵۰)
ترملیموماب یا ایپیلیموماب	ملانوما	کولیت، درماتیت	(۱۸)
آنتی CTLA-4 + پپتید TAA	ملانوما	ویتیلیگو، کولیت، هیپوفیزیت، درماتیت، انتروکولیت، هپاتیت، یووییت	(۱۸)
آنتی CTLA-4 و آنتی PD-1، و درمان ترکیبی	سرطان ریه	روماتیسم مفصلی، پسوریازیس، لوپوس، پلی میالژیا روماتیسمی	(۵۱)
نیولوماب (آنتی PD-1)	ملانوما، NSCLC، RCC، HCC، لنفوم هوچکین، کارسینوما سلول سنگفرشی، سرطان روده بزرگ، سرطان مجاری ادراری، سرطان سر و گردن	پنومونیت، کولیت، هپاتیت، آنسفالیت، نفریت، کم کاری تیروئید	(۱۱, ۱۴, ۵۰)
پمبرولیزوماب (آنتی PD-1)	ملانوما، NSCLC، لنفوم هوچکین، کارسینوما سلول سنگفرشی، سرطان سر و گردن	پنومونیت، کولیت، هپاتیت، آنسفالیت، نفریت	(۱۴)
آتزولیزوماب (آنتی PDL-1)	سرطان مجاری ادراری،NSCLC	پنومونیت، کولیت، هپاتیت، اختلالات غدد درون ریز	(۱۴)
آولوماب (آنتی PDL-1)	سرطان مجاری ادراری، کارسینوما سلول مارکل	پنومونیت، کولیت، هپاتیت، اختلالات غدد درون ریز	(۱۴)
دوروالوماب	سرطان مجاری ادراری	پنومونیت، کولیت، هپاتیت، اختلالات غدد درون ریز	(۱۴)

RCC: کارسینومای سلول کلیوی، AML: لوسمی میلوئیدی حاد، CLL: لوسمی لنفوئیدی مزمن، CML: لوسمی میلوئیدی مزمن، NSCLC: سرطان ریه سلول غیر کوچک، RCC: کارسینومای سلول کلیوی، HCC: کارسینومای سلول کبدی

تقریباً بر روی هر ارگانی تأثیر می گذارند (۵۲). بقا بیماران سرطانی در مواقعی که خودایمنی و بیماری التهابی مزمن وجود دارد کمتر است. این کاهش بقا را می‌توان به افزایش خطر ابتلا به عوارض جانبی مرتبط با ایمنی (irAEs) در پاسخ به درمان ضد سرطان نسبت داد. اگرچه هر ارگانی ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد، اما عوارض جانبی مرتبط با ایمنی معمولاً دستگاه گوارش، غدد درون ریز، پوست و کبد را درگیر می کنند (۴، ۵، ۵۳). عوارض جانبی مرتبط با ایمنی به دلیل آزاد شدن سایتوکاین‌های مرتبط با درمان و ارتشاح

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-13]



شکل ۱- ارتباط بیماری خود ایمن و سرطان (مطالعه حاضر)

لنفوسیت‌های T به ارگان در طی درمان با مهارکننده‌های ایست‌های بازرسی ایمنی رخ می‌دهد (۵۴). علاوه بر این، در برخی از مطالعات گزارشاتی در مورد نقش اپی ژنتیک و پلی مورفیسم ها در افزایش خطر بروز عوارض جانبی مرتبط با ایمنی وجود دارد (۵۵-۵۸).

نتیجه‌گیری

برهم کنش سیستم ایمنی بدن با سرطان و خودایمنی به طور بالقوه متناسب با یک مدل چرخشی است نه یک مدل خطی (شکل ۱). ایمونوتراپی سرطان، تغییرات اپی ژنتیک، ژنتیک افراد، میکروبیوتای فردی، فاکتور روماتوئید، لنفوسیت‌های B، پلاستی سیتی Treg/TH17 از جمله عواملی هستند که منجر به بروز و تو سعه خود ایمنی شود. در مقابل عواملی چون درمان‌های سرکوبگر پاسخ‌های ایمنی، التهاب مزمن، عفونت مزمن، تکثیر سلولی کنترل نشده در خود ایمنی، ارگان مورد هدف در خود ایمنی، آ سیب بافتی، فاکتور روماتوئید، تغییرات اپی ژنتیک، ژنتیک افراد، پلاستی سیتی Treg/TH17 و هورمون‌ها جز عواملی هستند که بیماران مبتلا به خود ایمنی را مستعد سرطان می‌کنند. چنین رابطه‌هایی ممکن است در طراحی روش‌های جدید تنظیم کننده سیستم ایمنی برای بیماری‌های التهابی و سرطان تأثیر بگذارد. در صورت بروز توام خودایمنی و سرطان، متخصصین مربوط در حیطه سرطان و خودایمنی با هم مشارکت و هم فکری کنند تا بتوانند راهکارهای درمانی مناسب تر و با عوارض کمتر را به کار گیرند. درضمن باید به این نکته توجه کرد که این افراد نیاز به مراقبت‌های درمانی و پیگیری بیشتری دارند. علاوه بر موارد گفته شده باید مطالعات در زمینه استعدادهای ژنتیکی، اپی ژنتیک، میکرو فلور روده ای و بیومارکرهای افتراقی تشخیص خودایمنی خود به خودی و پارانئوپلاستیک گسترش یابد تا بتوان اقدامات پیش بینی کننده را سریع‌تر انجام داد.

References

1. Chanza NM, Xie W, Issa M, Dzimitrowicz H, Tripathi A, Beuselinck B, et al. Safety and efficacy of immune checkpoint inhibitors in advanced existing urological cancers with pre- - autoimmune disorders : a retrospective international multicenter study. J Immunother Cancer. 2020:1–10.
2. Cancer [Internet]. [cited 2021 Jun 5]. https://www.who.int/news-room/fact-sheets/detail/cancer
3. Anderson MS, Su MA. AIRE expands: new roles in immune tolerance and beyond. Nat Rev Immunol. 2016 Apr;16(4):247–58.
4. Valencia JC, Egbukichi N, Erwin-cohen RA.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-13]

Autoimmunity and Cancer, the Paradox Comorbidities Challenging Therapy in the Context of Preexisting Autoimmunity. J. Interferon Cytokine Res. 2019;39(1):72–84.

5. Khan S, Gerber DE. Seminars in Cancer Biology Autoimmunity, checkpoint inhibitor therapy and immune-related adverse events: A review. Semin Cancer Biol [Internet]. 2019;(January):0–1. https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2019.06.012

6. Crowley T, O'Neil JD, Adams H, Thomas AM, Filer A, Buckley CD, et al. Priming in response to pro-inflammatory cytokines is a feature of adult synovial but not dermal fibroblasts. Arthritis Res Ther. 2017;19(1):1–11.

7. Leung S, Liu X, Fang L, Chen X, Guo T, Zhang J. The cytokine milieu in the interplay of pathogenic Th1/Th17 cells and regulatory T cells in autoimmune disease. Cell Mol Immunol. 2010 May;7(3):182–9.

8. Ueno H, Banchereau J, Vinuesa CG. Pathophysiology of T follicular helper cells in humans and mice. Nat Immunol. 2015 Feb;16(2):142–52.

9. Harbour SN, Maynard CL, Zindl CL, Schoeb TR, Weaver CT. Th17 cells give rise to Th1 cells that are required for the pathogenesis of colitis. Proc Natl Acad Sci U S A. 2015 Jun;112(22):7061–6.

10. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. 2021.

11. June CH, Warshauer JT, Bluestone JA. perspective Is autoimmunity the Achilles' heel of cancer immunotherapy ? Nat Med. 2017;23(5).

12. Umansky V. Immunosuppression in the tumor microenvironment: where are we standing? Vol. 22, Seminars in cancer biology. England; 2012. p. 273–4.

13. Whiteside TL. Regulatory T cell subsets in human cancer: are they regulating for or against tumor progression? Cancer Immunol Immunother. 2014 Jan;63(1):67–72.

14. Alissa T, Hatzioannou A, Legaki AI, Varveri A, Verginis P. Balancing cancer immunotherapy and immune-related adverse events : The emerging role of regulatory T cells. J Autoimmun. 2019;104(August).

15. Criscitiello C, Bagnardi V, Esposito A, Gelao L, Santillo B, Viale G, et al. Impact of autoimmune diseases on outcome of patients with early breast cancer. Oncotarget. 2016 Aug;7(32):51184–92.

16. Cao X, Cai SF, Fehniger TA, Song J, Collins LI, Piwnica-Worms DR, et al. Granzyme B and perforin are important for regulatory T cell-mediated suppression of tumor clearance. Immunity. 2007 Oct;27(4):635–46.

17. Boissonnas A, Scholer-Dahirel A, Simon-Blancal V, Pace L, Valet F, Kissenpfennig A, et al. Foxp3+ T cells induce perforin-dependent dendritic cell death in tumor-draining lymph nodes. Immunity. 2010 Feb;32(2):266–78.

18. Amos SM, Duong CPM, Westwood JA, Ritchie DS, Junghans RP, Darcy PK, et al. Review article Autoimmunity associated with immunotherapy of cancer. Blood. 2016;118(3):499–510.

19. Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. The risk of cancer in patients with rheumatoid arthritis: a nationwide cohort study in Taiwan. Arthritis Rheum. 2011 Feb;63(2):352–8.

20. Franks AL, Slansky JE. Multiple Associations Between a Broad Spectrum of Autoimmune Diseases , Chronic Inflammatory Diseases and Cancer. Anticancer Res.2012;1136:1119–36.

21. Amari W, Zeringue AL, McDonald JR, Caplan L, Eisen SA, Ranganathan P. Risk of non-melanoma skin cancer in a national cohort of veterans with rheumatoid arthritis. Rheumatology (Oxford). 2011 Aug;50(8):1431–9.

22. Bongartz T, Sutton AJ, Sweeting MJ, Buchan I, Matteson EL, Montori V. Anti-TNF antibody therapy in rheumatoid arthritis and the risk of serious infections and malignancies: systematic review and meta-analysis of rare harmful effects in randomized controlled trials. JAMA. 2006 May;295(19):2275–85.

23. Krathen MS, Gottlieb AB, Mease PJ. Pharmacologic immunomodulation and cutaneous malignancy in rheumatoid arthritis, psoriasis, and psoriatic arthritis. J Rheumatol. 2010 Nov;37(11):2205–15.

24. Landgren AM, Landgren O, Gridley G. Autoimmune Disease and Subsequent Risk of Developing Alimentary Tract Cancers Among 4 . 5 Million US Male Veterans. Cancer J. 2011;1163–71.

25. Shiokawa M, Kodama Y, Yoshimura K, Kawanami C, Mimura J. Risk of Cancer in Patients With Autoimmune Pancreatitis. Am J Gastroenterol [Internet]. 2013;108(4):610–7. Available from: http://dx.doi.org/10.1038/ajg.2012.465

26. Ekström K, Hjalgrim H, Brandt L, Baecklund E, Klareskog L, Ekbom A, et al. Risk of malignant lymphomas in patients with rheumatoid arthritis and in their first-degree relatives. Arthritis Rheum. 2003 Apr;48(4):963–70.

27. Smitten AL, Simon TA, Hochberg MC, Suissa S. A meta-analysis of the incidence of malignancy in adult patients with rheumatoid arthritis. Arthritis Res Ther. 2008;10(2):R45.

28. Chen YJ, Chang YT, Wang CB, Wu CY. Malignancy in systemic lupus erythematosus: a nationwide cohort study in Taiwan. Am J Med. 2010 Dec;123(12):1150.e1-6.

29. Parikh-Patel A, White RH, Allen M, Cress R. Cancer risk in a cohort of patients with systemic lupus erythematosus (SLE) in California. Cancer Causes Control. 2008 Oct;19(8):887–94.

30. Bernatsky S, Ramsey-Goldman R, Gordon C, Clarke AE. Prostate cancer in systemic lupus erythematosus. Int J cancer. 2011 Dec;129(12):2966–9.

31. Walsh A, Mabee J, Trivedi K. Inflammatory bowel disease. Prim Care. 2011 Sep;38(3):415–32;

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-13]

vii.
32. Mayer L. Evolving paradigms in the pathogenesis of IBD. J Gastroenterol. 2010;45(1):9–16.
33. Hemminki K, Li X, Sundquist J, Sundquist K. Cancer risks in Crohn disease patients. Ann Oncol Off J Eur Soc Med Oncol. 2009 Mar;20(3):574–80.
34. Velayos F. Colon cancer surveillance in inflammatory bowel disease patients: current and emerging practices. Expert Rev Gastroenterol Hepatol. 2008 Dec;2(6):817–25.
35. Bahmanyar S, Montgomery SM, Hillert J, Ekbom A, Olsson T. Cancer risk among patients with multiple sclerosis and their parents. Neurology. 2009 Mar;72(13):1170–7.
36. Sumelahti ML, Pukkala E, Hakama M. Cancer incidence in multiple sclerosis: a 35-year follow-up. Neuroepidemiology. 2004;23(5):224–7.
37. Curtis JR, Lee EB, Kaplan I V, Kwok K, Geier J, Benda B, et al. Tofacitinib , an oral Janus kinase inhibitor : analysis of malignancies across the rheumatoid arthritis clinical development programme. Ann. Rheum. Dis. 2016;831–41.
38. Mandal S, Pile K, Chacko RT, Danda D. Malignancy and autoimmunity : causally or casually related ? Int J Rheum Dis. 2014;601–5.
39. Askling J, Linet M, Gridley G, Halstensen TS, Ekström K, Ekbom A. Cancer incidence in a population-based cohort of individuals hospitalized with celiac disease or dermatitis herpetiformis. Gastroenterology. 2002 Nov;123(5):1428–35.
40. Thibault A, Maria J, Partouche L, Goulabchand R, Rivière S, Rozier P, et al. Intriguing Relationships Between Cancer and Systemic Sclerosis : Role of the Immune System and Other Contributors. Frontiers in Immunology. 2019;9(January):1–14.
41. Olesen AB, Svaerke C, Farkas DK, Sørensen HT. Systemic sclerosis and the risk of cancer: a nationwide population-based cohort study. Br J Dermatol. 2010 Oct;163(4):800–6.
42. Scope A, Sadetzki S, Sidi Y, Barzilai A, Trau H, Kaufman B, et al. Breast cancer and scleroderma. Skinmed. 2006;5(1):18–24.
43. Voulgarelis M, Ziakas PD, Papageorgiou A, Baimpa E, Tzioufas AG, Moutsopoulos HM. Prognosis and outcome of non-Hodgkin lymphoma in primary Sjögren syndrome. Medicine (Baltimore). 2012 Jan;91(1):1–9.
44. Wraith DC. The Future of Immunotherapy: A 20-Year Perspective. Front Immunol. 2017;8:1668.
45. Dudley ME, Yang JC, Sherry R, Hughes MS, Royal R, Kammula U, et al. Adoptive cell therapy for patients with metastatic melanoma: evaluation of intensive myeloablative chemoradiation preparative regimens. J Clin Oncol Off J Am Soc Clin Oncol. 2008 Nov;26(32):5233–9.
46. Gogas H, Kirkwood JM, Falk CS, Dafni U, Sondak VK, Tsoutsos D, et al. Correlation of molecular human leukocyte antigen typing and outcome in high-risk melanoma patients receiving adjuvant interferon. Cancer. 2010 Sep;116(18):4326–33.
47. Ascierto PA, Gogas HJ, Grob JJ, Algarra SM, Mohr P, Hansson J, et al. Adjuvant interferon alfa in malignant melanoma: an interdisciplinary and multinational expert review. Crit Rev Oncol Hematol. 2013 Feb;85(2):149–61.
48. Fraenkel PG, Rutkove SB, Matheson JK, Fowkes M, Cannon ME, Patti ME, et al. Induction of myasthenia gravis, myositis, and insulin-dependent diabetes mellitus by high-dose interleukin-2 in a patient with renal cell cancer. J Immunother. 2002;25(4):373–8.
49. Rosenberg SA, White DE. Vitiligo in patients with melanoma: normal tissue antigens can be targets for cancer immunotherapy. J Immunother with Emphas tumor. Immunol Off J Soc Biol Ther. 1996 Jan;19(1):81–4.
50. Young A, Quandt Z, Bluestone JA. The Balancing Act between Cancer Immunity and Autoimmunity in Response to Immunotherapy. Cancer Immunol. Res. 2018;1445–53.
51. Khan SA, Pruitt SL, Xuan L, Gerber DE.. Prevalence of Autoimmune Disease Among Patients With Lung Cancer: Implications for Immunotherapy Treatment Options. JAMA Oncol. 2016 Nov 1;2(11):1507-8.
52. Song L, Wang Y, Zhang J, Song N, Xu X, Lu Y. The risks of cancer development in systemic lupus erythematosus (SLE) patients: a systematic review and meta-analysis. Arthritis Res Ther. 2018 Dec;20(1):270.
53. Postow MA, Sidlow R, Hellmann MD. Immune-Related Adverse Events Associated with Immune Checkpoint Blockade. N Engl J Med. 2018 Jan;378(2):158–68.
54. Liu J, Blake SJ, Smyth MJ, Teng MW. Improved mouse models to assess tumour immunity and irAEs after combination cancer immunotherapies. Clin Transl Immunol. 2014 Aug;3(8):e22.
55. Khoshmirsafa M, Seif F, Mohsenzadegan M, Najafi M, Mokhtarian K, Shekarabi M. Circulating microRNAs, valuable biomarkers in biological fluids. Razi J Med Sci [Internet]. 2017 Oct 10 [cited 2021 Aug 16];24(160):22–36. Available from: http://rjms.iums.ac.ir/article-1-4768-en.html.(Persion)
56. Marschner D, Falk M, Javorniczky NR, Hanke-müller K, Rawluk J, Schmitt-graeff A, et al. MicroRNA-146a regulates immune- related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. JCI

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-13]

Insight. 2020 Mar 3;5(6).
57. Boldin MP, Taganov KD, Rao DS, Yang L, Zhao JL, Kalwani M, et al. miR-146a is a significant brake on autoimmunity, myeloproliferation, and cancer in mice. J Exp Med. 2011 Jun;208(6):1189–201.
58. Sheervalilou R, Shahraki J, Shahraki O, Shirvalilou S, Ghaznavi H. A review on microRNAs' function, detection and evaluation methods, expression dysregulation mechanisms and possible applications in clinical phase as diagnostic, prognostic and therapeutic biomarkers of lung cancer patients. Razi J Med Sci [Internet]. 2020 [cited 2021 Aug 17];27(3):101–21. http://rjms.iums.ac.ir/article-1-6090-en.html. (Persion)

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-13]