



ارتباط متقابل بیماری‌های خود ایمن و سرطان

فائزه شهباد: دادشجوی کار شنا سی 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

مجید خوش 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) khoshmirsafo.m@iums.ac.ir

چکیده

کلیدواژه‌ها

بیماری خود ایمن،
سرطان،
ارتباط متقابل،
عوارض جانبی مرتبط با ایمنی

در دهه‌های اخیر شیوع بیماری‌های خود ایمن و سرطان که ناشی از عدم تعادل در پاسخ‌های ایمنی هستند افزایش چشمگیری داشته است. نوعی ارتباط قوی، پویا و دو طرفه بین خود ایمنی 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 بیماری‌های خود ایمن، ژنتیک، اپی ژنتیک، سایتوکاین‌های التهابی و ضدالتهابی، قطبیت پذیری لغفوسیت‌ها، مکانیسم بیماری و میکروبیوتای همزیست در میزان نقش مهمی در این ارتباط متقابل دارند. مطالعات اخیر حاکی از شیوع و بروز بیشتر سرطان‌ها و بدخیمی‌ها در خود ایمنی‌های سیستمیک هستند. یکی از دلایل مهم این ارتباط، التهاب مزمن و سیستمیک است که این افراد متتحمل هستند. علاوه بر این تحریک مزمن سیستم ایمنی نیز منجر به خستگی و بی‌پاسخی سیستم ایمنی می‌شود که شرایط را برای بروز سرطان مساعد می‌کند.

در حال حاضر مطالعات نشان داده‌اند درمان‌های مختلفی نظیر مهارکنندگان ایست بازرسی (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 خود ایمن می‌شوند. 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 خود ایمنی می‌شود. به نظر می‌رسد ارتباط متقابل مهمی بین فرایند‌های مرتبط با توسعه خود ایمنی و سرطان وجود دارد. با توجه به اطلاعات محدود در این زمینه، بهتر است مطالعات در زمینه شنا سایی بیومارکرهای پلی مورفیسم‌ها، عوامل ژنتیکی و اپی ژنتیک پیش‌بینی کننده برای ارزیابی این ارتباط متقابل افزایش باید تا بتوان از بروز توان بیماری‌های خود ایمن و سرطان جلوگیری نمود. علاوه بر این، با تولید مدل‌های حیوانی و القای توان بیماری خود ایمن و بدخیمی مربوطه می‌توان عوارض جانبی مرتبط با درمان را قبل از تجویز دارو به بیمار پیش‌بینی کرد.

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 به صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.



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

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.

آنتری ژن‌های خودی، بیماری‌های خودایمن ایجاد می‌شوند. بیماری‌های خود ایمن به دو دسته تقسیم می‌شوند: ۱) بیماری‌های خود ایمن خاص ارگان: مثل مالتیپل اسکلروزیس (MS) (Multiple sclerosis(MS))، دیابت نوع ۱ (Type 1 diabetes)، میاستنی گراویس (2) بیماری‌های خود ایمن سیستمیک: مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک (Systemic lupus (SLE))، روتماتیسم مفصلی (erythematosus)，روماتیسم مفصلی (Rheumatoid arthritis(RA))، (Inflammatory bowel disease(IBD)) (۴).

خودایمنی به علت شکست در تحمل و نقص در آپوپتوzu اتفاق می‌افتد و منجر به تولید اتوآنتی بادی، لنفوسيت B خود واکنش گر و لنفوسيت T خود واکنش گر می‌شود، در واقع بافت‌های 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 سایتوکاین‌های مانند فاکتور نکروز گننده تومور- α (TNF- α) (Tumor (TNF- α)) و اینترلوکین-۱ (IL-1) (necrosis factor- α) و یا محرك‌های بیرونی (همانند سطح پایین لیپوپلی ساکارید)، می‌تواند نوعی حالت تحمل یا ناکارآمدی در سلول‌های ایمنی ایجاد کند (۶). فوتیپ‌های بی پاسخ بیشتر در عفونت‌های مزمن و بیماری‌های خودایمن وجود دارند. به عنوان مثال، در لوپوس اریتماتوز سیستمیک، درگیری مزمن منجر به کاهش ظرفیت سیگنال دهی لنفوسيت‌های B و T می‌شود (۴). این فرایندهای ذکر شده منجر به افزایش فعالیت ایمنی ذاتی، ایمنی تطبیقی و افزایش تولید سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های پیش التهابی می‌شود، در نتیجه التهاب مزمن و آسیب بافتی را به همراه دارد (۵). در واقع در خود ایمنی شاهد یک عدم تعادل بین لنفوسيت‌های T کمکی (TH) و نقص در عملکرد و تعداد لنفوسيت‌های T تنظیمی (Treg) (۵). سلول‌های T تنظیمی از طریق محدود کردن فعل سازی و گسترش کلون‌های ایمنی خود واکنش گر، به حفظ تحمل ایمنی کمک می‌کنند (۷). سلول‌های Treg عملکردهای سرکوبگرانه خود را به روش تماس سلول با سلول و ترشح سایتوکاین‌های مهاری چون فاکتور رشد تغییر دهنده

مقدمه

در دهه های اخیر با توجه به تغییر سبک زندگی حاکم بر جوامع بشری، شیوع بیماری‌های خود ایمن و سلطان 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 بافت‌ها، سلول‌ها و آنتی ژن‌های خودی ایجاد می‌شوند. امروزه شیوع بیماری‌های خود ایمن در حال افزایش است (۱). امروزه شیوع بیماری‌های خود ایمن در حال افزایش است و بسته به نوع اختلال خودایمن و عوامل ژئوپیدمیولوژیک مرتبط با آن، به طور قابل توجهی شیوع این بیماری‌ها در سراسر جهان متفاوت است. تخمین زده می‌شود که بیش از ۲۴ تا ۵۰ میلیون نفر از افراد آمریکای شمالی دارای بیماری‌های خود ایمن باشند (۱).

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

یکی از مهم‌ترین دلایل بروز بیماری‌های خود ایمن و سلطان، 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 سلطان وجود دارد که منجر به بروز توام این دو بیماری به طور همزمان در افراد مبتلا می‌شود، هدف از این مطالعه مروری بررسی شیوع و همچنین دلایل مطرح شده در بروز و افزایش استعداد ابتلاء به بیماری‌های خود ایمن و سلطان به صورت توام است.

بیماری‌های خود ایمن

متعاقب حمله سیستم ایمنی به بافت‌ها، سلول‌ها و

مراحل مختلفی است که هر مرحله از بیماری به وضعیت عملکرد سیستم ایمنی و میزان سایتوکاین‌های موجود در محیط ارتباط دارد. تومورها می‌توانند از مکانیسم‌های تحمل سیستم ایمنی برای فائق آمدن به پاسخ‌های ایمنی ضد تومور استفاده کنند (۳). علاوه بر این، تومورها می‌توانند با کاهش بیان آنتی‌زن‌های 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 اندوتیال عروقی (VEGF) (growth factor)، آدنوزین و پروستاگلاندین‌ها، و یا با درگیر کردن ایست‌های بازارسی ایمنی (Immune checkpoints) مثل پروتئین شماره ۴ مرتبط با لنسفوسیت‌های T سایتوکسیک (CTLA-4) (Cytotoxic T-lymphocyte antigen-4)، پروتئین شماره ۱ مرگ برنامه‌ریزی شده سلول (Programmed cell death protein-1 (PD-1))، دومین ایمونوگلوبولینی و موسینی لنفسویت T شماره ۳ (Tim-3) (T-cell Immunoglobulin and mucin domain3 (LAG-3)) (۳) و زن‌فعال سازی لنفسویت شماره ۳ (Lymphocyte activation gene3 (LAG-3)) (۳) فعالیت ضد توموری را سرکوب می‌کنند. سلول‌های سرکوب کننده سیستم ایمنی، از جمله سلول‌های سرکوب گر مشتق از میلؤید (Myeloid-derived suppressor cells (MDSC))، لنفسویت‌های T تنظیمی، ماکروفاز‌های مرتبط با تومور (Tumor-associated macrophages (TAM))، لنفسویت‌های B تنظیمی و سلول‌های دندربیتیک تنظیمی موجود در ریز محیط تومور نیز می‌توانند پاسخ‌های ضد توموری را سرکوب کنند (۱۱-۱۳).

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 می‌کنند (۱۴). هرچه تعداد سلول‌های Tregs در محیط تومور بیشتر باشد با بقاء کمتر بیمار، افزایش متاستاز و پیش آگهی

بta ((Transforming growth factor-beta (TGF- β)) و IL-10 اعمال می‌کنند (۷). غلبه سایتوکاین‌های پیش التهابی (به عنوان مثال، IL-6، IL-1 β و IL-21 (IL-21) در بیماری‌های خود ایمن، توسعه Treg را مهار کرده و از تمایز Th17 پشتیبانی می‌کنند (۴). در مجموع، تداوم التهاب در محل‌های ضایعه در نتیجه‌ی افزایش سایتوکاین‌های التهابی با کاهش سطح و اختلال در عملکرد سلول‌های 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 بیماری‌های 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، برهمن خوردن تعادل سه زیر گروه مهم لنفسویت T (TH₁ و TH₂ و TH₁₇) است. افزایش نسبت سلول‌های TH₂ و TH₁₇ خون به TH₁ در خود ایمنی‌های 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 می‌دهند بین افزایش سطح IL-17 و IFN- γ و بیماری التهابی روده (IBD) ارتباط وجود دارد (۹). درواقع ترکیب سایتوکاین‌های محرك خود ایمنی حاصل افزایش فعالیت انواع مختلف سلول‌های ایمنی هستند که در پاسخ به خود ایمنی 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 تقریباً ۱۰ میلیون مورد مرگ به علت سرطان در سال ۲۰۲۰ در سراسر جهان اتفاق افتاده است (۱۰). سرطان و بدخیمی‌ها دارای

سلول های TH₁, TH₂, TH₁₇ تولید می شوند (۴). سایتوکاین های متراشحه از سلول TH₁ (به عنوان مثال TNF- α و IFN- γ , IL-2) خاصیت سایتوکسیک را القا می کنند (۴). در مقابل سایتوکاین های مرتبط با سلول TH₂ همانند IL-4, IL-5, IL-6, IL-10, IL-13 و IL-25 با فرآیند های التهابی مزمن و ترمیمی همراه هستند. سلول TH₁₇ با تولید سایتوکاین های IL-17, IL-6, IL-21, IL-22 و IL-26 در القاء خود ایمنی و سلطان می توانند نقش داشته باشند (۴). تعداد زیادی از سایتوکاین ها به علت نقش مهمی که در ریز محیط تومور ایفا می کنند جهت کاربردهای بالینی در حال آزمایش هستند، اگرچه به علت پیچیدگی میانکنش سایتوکاین ها و سلول های سیستم ایمنی امکان مشاهده عوارض جانبی از جمله خود ایمنی نیز وجود دارد (۱۸).

بدخیمی های متعاقب بیماری های خود / ایمن

بروز برخی از خود ایمنی ها همراهی مثبت یا منفی با برخی بدخیمی ها و سلطان ها دارند. مطالعات اخیر نشان داده اند که بطور غالب التهاب مزمن و یا التهاب ناشی از بیماری خود ایمنی شرایط را برای توسعه 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 شود، گزارش ها نشان 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 شایع، مانند لوپوس اریتماتوز سیستمیک (SLE)، روماتیسم مفصلی (RA) و بیماری التهابی روده (IBD) بی شتر در معرض خطر ابتلاء به بدخیمی از جمله بدخیمی های خونی و برخی تومورهای جامد هستند (۲۰، ۲۳). بطور مثال در بیماران مبتلا به روماتیسم مفصلی، صرف نظر از رژیم های درمانی، برخی از بدخیمی ها مانند لنفوم هوچکین و غیر هوچکین، لوسی، میلوما و سرطان ریه بیشتر از جمعیت عمومی رخ می دهد (۲۰-۲۳).

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

بدتری همراه است (۱۴، ۱۵). در محیط تومور بیان مولکول های CD80, CD86 و CD40 در سطح سلول های دندرتیک کا هش پیدا می کند. سلول های Treg محیط تومور، ارائه آنتی زن های توموری و شناسایی آنها را مختل می کنند (۱۴). سلول های Treg فراخوانی شده به تومور کموکاین های جاذب (CCL22 و CCL2) و سایتوکاین های سرکوب کننده سیستم ایمنی (TGF- β و IL-10) آزاد می کنند و بیان ایندولامین-پیرول-۲،۳-دیوکسیژناز (IDO) را که منجر به بی پاسخ لنفو سیت T می شود، افزایش می دهند (۴). مشاهده شده است که سلول های Treg در مدل های موشی ملانوما و لنفوما پروفورین و گرانزیم B تولید می کنند که می تواند منجر به القای سمتی سلولی و آپوپتوز سلول های NK, DC و CD8+ T سلول های شوند (۱۶، ۱۷). سلول های Treg به دلیل افزایش آزاد شدن ATP، مقدار زیادی آدنوزین تولید می کنند و منجر به افزایش بیان CD73 / CD39 می شوند، و از این طریق منجر به سرکوب سیستم ایمنی می شوند (۱۴). بنابراین هدف قرار دادن سلول Treg در درمان سرطان می تواند موثر باشد (۴). علاوه بر این، کموکاین های تولید شده توسط سلول های توموری در فراخوانی و جذب سلول های Treg نیز نقش ایفا می کنند که می توان به CCL28, CCL5, CCL22 و CXCL12 اشاره نمود. سلول های سرطان لوزالمعده، روده بزرگ، تخمدان و سلول های کبدی با ترشح CCL28, CCL5 و CCL2 در انسان و مدل های حیوانی سبب جذب سلول های Treg می شوند. مسدود کردن گیرنده های کموکاینی بیان شده توسط سلول Treg، در مهار مهاجرت این سلول ها به محیط تومور موثر هستند (۱۴).

مشابه خود ایمنی تولید تنظیم نشده و یا نقص در مسیر تنظیم سینگال دهی سایتوکاین ها، می تواند در پی شرفت و عود سرطان ها نقش داشته باشد. امروزه حضور التهاب مزمن و کنترل نشده به عنوان یکی از دلایل سرطان زایی و همچنین پیشرفت تومور در نظر گرفته می شود. سایتوکاین هایی که در غلبه یا پیشرفت تومور نقش دارند توسط سه زیرمجموعه اصلی از

سرطان پستان، سرطان دهانه رحم و سرطان پوست غیر ملانومایی کاهش یافته است (جدول ۱ و ۲) (۲۶، ۳۷). 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 سرطان‌های 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 مبتلا به لوپوس میزان کمتری از سرطان پروستات در مقایسه با جمعیت عمومی گزارش شد که احتمالاً به دلیل سطح آندرودژن پایین بوده است (جدول ۱ و ۲) (۳۰).

پاتولوژی بیماری‌های التهابی روده ناشی از مدیاتورهای وابسته به التهاب است. تغییرات این محرك‌ها می‌توانند ناشی از جهش‌های 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 گزارش‌هایی مرتبط با بر هم خوردن توازن مسیرهای 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 بدخیمی‌هایی 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 سال‌های پس از تشخیص بیماری‌های التهابی روده خطر ابتلاء به سرطان و دیسپلازی را افزایش می‌دهد (جدول ۱ و ۲) (۳۴، ۲۰).

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 نظرارت سیستم

نzedیک 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 عضو که دستگاه گوارشی را درگیر می‌کنند 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 سرطان‌های دستگاه گوارشی نداشتند. این درحالی است که خطر سرطان‌های مری، حفره باکال، کبد و لوزالمعده در بیماران مبتلا به مالتیپل اسکلروزیس (MS) کاهش می‌یابد (جدول ۱) (۲۰، ۲۴). به طور بالقوه حضور التهاب موضعی با سرطان زایی در دستگاه‌های گوارشی از طریق آزاد سازی عوامل تحریک کننده رشد، آسیب اکسیداتیو DNA و... همراهی دارد (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. متغیرهایی که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفت ریسک نسبی، زمان ابتلا به سرطان و نسبت بروز استاندارد SIR: Standardized incidence ratio بود. به طور قابل توجهی ۱۰ مورد از موارد سرطان در سال اول تشخیص خود ایمنی شناسایی شدند که نشان می‌دهد 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 سیستمیک مثل روماتیسم مفصلی ارتباط مهمی با توزع انواع سرطان‌های 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 بدخیمی‌های گزارش شده لنفوم، سرطان کلیه، سرطان ریه، سرطان تیروئید، ملانوما، لوسمی و بدخیمی‌های هماتولوژیک بوده است (۱۹، ۲۶). اگرچه بطور شگفت‌انگیزی در برخی از موارد، ریسک ابتلا به سرطان‌هایی چون سرطان کلورکتال،

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

منج	سرطان	بیماری خودایمن
سرطان‌های شایع متعاقب ای خودایمنی		
(۴، ۲۰، ۳۷)	سرطان ریه، سرطان پستان، سرطان معده، لنفوم، سرطان تخدمان، لنفوم غیر هوچکین، لنفوم سلول بزرگ منتشر، لنفوم فولیکولار، سرطان کلیه، سرطان تیروئید، ملانوما، لنفوم هوچکین، لوسومی	روماتیسم مفصلی
(۴، ۲۰، ۲۴، ۲۸، ۲۹)	سرطان کلیه، سرطان دهانه رحم، سرطان پستان، سرطان مغز، سرطان بوکال، سرطان هماتولوژیک، لنفوم غیر هوچکین، لوسومی، سرطان ریه، لنفوم هوچکین، لوسومی میلوئیدی، لنفوم سلول بزرگ منتشر، لنفوم فولیکولار	لوپوس ارتماتوز سیستمیک
(۴، ۲۴)	سرطان کلورکتال	بیماری التهابی روده
(۲۴، ۳۳، ۳۸)	سرطان روده کوچک (۸ برابر)، لنفوم سلول T (۲ برابر)، سرطان کلون، لنفوم غیر هوچکین	بیماری کرون
(۲۴)	سرطان کلورکتال، سرطان کلون (۲ برابر)، سرطان رکتال (۲ برابر)، سرطان روده کوچک (۲ برابر)	کولیت اولسراتیو
(۲۰، ۲۴، ۳۸، ۳۹)	سرطان پانکراس، سرطان مری، لنفوم غیرهوچکین، لنفوم (۳ تا ۶ برابر)	سلیاک
(۲۰، ۳۵، ۳۶)	سرطان سیستم عصبی مرکزی	مالتیپل اسکلروزیس
(۴، ۲۰، ۲۴، ۴۰-۴۲)	سرطان مری، سرطان پستان (۲ تا ۵ برابر)، سرطان ریه (۲ تا ۵ برابر)، سرطان پوست، بدخیمی خونی، سرطان مثانه	اسکلروز سیستمیک
(۲۴)	سرطان معده، سرطان کبد، سرطان پانکراس، سرطان بوکال	سیروز صفوایی اولیه
(۴)	سرطان مثانه	گرانولوماتوز و گنر
(۳۸)	لنفوم سلول T (۳ برابر)	اپسوندیت انکلیوزان
(۲۴)	سرطان کبد، سرطان مری، سرطان بوکال	پورپورای ترومبوسیتوپنی ایمنی
(۴، ۴۳)	لنفوم غیر هوچکین، سرطان دهان و حلق، لنفوم MALT	سندروم شوگرن
(۲۴)	سرطان معده (۳ برابر)، سرطان بوکال	آنمی پرنیشیوس
(۲۵)	سرطان معده، سرطان ریه، سرطان پروسات	پانکراتیت اتوایمن
(۳۸)	لنفوم سلول T پوستی (۳-۲ برابر)	پسوریازیس

بیماری‌های خودایمن متعاقب سرطان‌ها
با تشکیل سرطان و بدخیمی‌ها در بدن، سیستم ایمنی راهکارهایی شبیه خودایمنی به کار گرفته تا بتوانند از این طریق توده توموری و بافت بدخیم را محدود کند. در نتیجه برای درمان تومور تلاش می‌شود فرایند هایی مشابه خودایمنی را در مقابل تومور فعال و القا کرد (۴۴). فعال سازی سیستم ایمنی برای مقابله با سرطان چالش‌هایی را ایجاد می‌کند و می‌تواند فرد را مستعد خودایمنی کند. در حال حاضر توسعه داروهای

ایمنی ضد سرطان، MS با کاهش خطر ابتلا به سرطان همراه است (۲۰، ۳۵). بر اساس مطالعاتی که در طیف وسیع روی بیماران مبتلا مالتیپل اسکلروزیس انجام شده است کاهش خطر نسبی برای بدخیمی‌هایی مانند سرطان ریه، سرطان تخدمان، سرطان دهانه رحم، سرطان پروسات، بدخیمی‌های گوارشی، سرطان پانکراس و لنفوم گزارش شده است (جدول‌های ۱ و ۲) (۳۶، ۳۵). این کاهش خطر مشاهده شده در ارگان‌های دیگر را شاید بتوان به رژیم‌های درمانی تعديل کننده سیستم ایمنی و یا افزایش فرضی نظارت ایمنی همزمان با افزایش فعالیت ایمنی نیز در این بیماری نسبت داد

جدول ۲- لیست بیماری‌های خود ایمن که متعاقب آن‌ها ریسک ابتلا به سرطان کاهش می‌باشد:

منابع	سرطان	بیماری خود ایمن
(۱۹، ۲۷، ۳۸)	سرطان دهانه رحم، سرطان پوست غیر از ملانوما، سرطان روده بزرگ، سرطان پستان، سرطان بوکال	روماتیسم مفصلی
(۲۹، ۳۰)	سرطان پروستات، سرطان دهانه رحم، سرطان پستان، ملانوما	لوبوس ارتیماتوز سیستمیک
(۳۵)	سرطان ریه، سرطان تخمدان، سرطان دهانه رحم، سرطان پروستات، سرطان پانکراس، لنفو، سرطان‌های گوارشی	مالتیپل اسکلروزیس
(۳۸)	سرطان بوکال	گربوز
(۳۸)	سرطان بوکال	اسپوندیلت انکلیوزان
(۳۸)	سرطان بوکال	روماتیسم قلبی مزمن

گردد (۴، ۱۸، ۴۶، ۴۷) (جدول ۳).

آن‌تی بادی‌های مونوکلونال علیه مولکول‌هایی که در سطح سلول‌های سرطانی بیان می‌شوند اختصاصی هستند و آنها را هدف قرار می‌دهند. انواع مختلفی از مکانیسم‌های موثر که توسط آنتی بادی‌ها علیه سلول‌های سرطانی استفاده می‌شود، شامل آنتاگونیست فاکتورهای رشد و گیرندهای فاکتور رشد یا القا کننده تخریب آن‌ها، آنتاگونیست مولکول‌های ایست بازرسی و آنتاگونیست گیرندهای کموکاینی موجود در Treg هستند (جدول ۳).

دو مولکول مهم و شناخته شده که در ایست‌های بازرسی، برقراری تحمل و درمان بدخیمی‌ها نقش ایفا می‌کنند، PD-1 و CTLA-4 هستند. مولکول‌های 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 ذنبال دارد که از آن به عنوان عوارض جانبی مرتبط با پاسخ ایمنی (immune-related adverse events) یاد می‌شود. گاهی این سمتی و عوارض جانبی می‌تواند منجر به بروز خود ایمنی شود (۴، ۵، ۱۱). سمتی‌های ناشی از پاسخ سیستم ایمنی فوق العاده متنوع هستند و به طور بالغه

ایمونوکلوزی طیف گسترده‌ای از اهداف گوناگونی، نظری آنتی بادی‌ها، پپتید‌ها، پروتئین‌ها، مولکول‌های کوچک، مواد کمکی، سایتوکاین‌ها، ویروس‌های انکولیتیک، مولکول‌هایی با اختصاصیت دوگانه و درمان‌های سلولی را شامل می‌شوند (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 سمتی‌های 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 امیدوار کننده‌ترین کاربردهای ایمونوتراپی انتقالی در بالین، استفاده از لنفو سیت‌های ارشتاخ یافته به تومور برای درمان ملانوم است که گزارش‌هایی از ویتیلیگو و سمتی چشمی متعاقب این درمان وجود دارد (۴۵).

برهم خوردن تعادل سایتوکاینی یکی از دلایل بروز بدخیمی می‌باشد. بنابراین استفاده از سایتوکاین‌ها در درمان سرطان می‌تواند سبب تحریک پاسخ‌های ضد توموری و درمان سرطان شود. البته باید توجه داشت که سایتوکاین تراپی به خصوص استفاده از IFN و IL-2 می‌تواند منجر به بروز عوارض جانبی شدید و سمتی

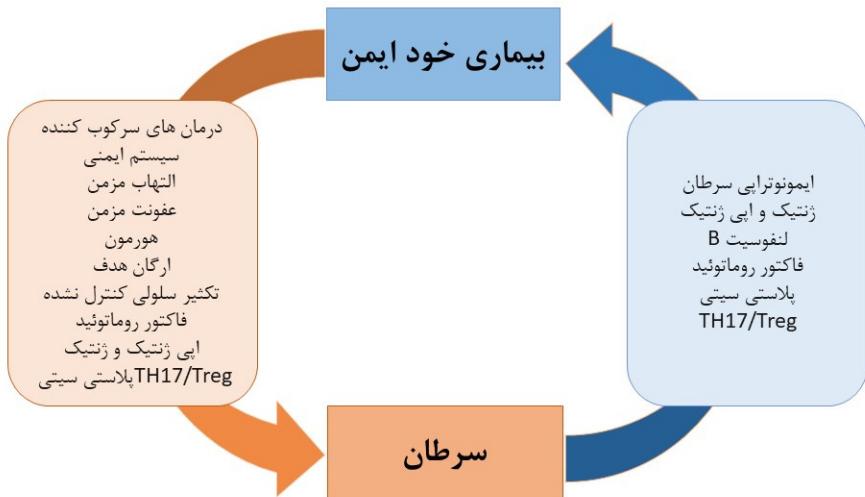
جدول ۳ - سمیت و عوارض ناشی از ایمونوتراپی بدخیمی‌ها و سرطان‌های مختلف

منابع	عوارض خودایمنی و سمیت	سایتوکاین تراپی	درمان
خودایمنی مرتبط با درمان سرطان			
(۱۸, ۴۸)	میاستنی گروپس، دیابت ملیتوس، میوزیت، کم کاری تیروئید	کارسینومای سلول کلیوی	IL-2
(۴۹)	ویتلیگو	ملانوما	
(۱۸)	دیابت ملیتوس	سرطان کلورکتال	
(۱۸)	لوپوس اریتماتوز سیستمیک، سارکوئیدوز، پانکراتیت حاد، پسوریازیس، پرکاری تیروئید، ITP	لوسمی میلوبئیدی مزمون	INF-α
(۱۸)	پسوریازیس	لنفوم سلول T جلدی	
(۱۸)	لوپوس اریتماتوز سیستمیک، آنمی برنيشیوس، بیماری تیروئید	سرطان های کارسینوتید روده میانی	
(۱۸)	آتوانتی بادی علیه یاخته های قرمز	کارسینومای سلول کلیوی	INF-γ و IL-2
(۱۸)	تیروئیدیت، کم کاری تیروئید	کارسینومای سلول کلیوی و ملانوما	IFN-α2b و IL-2
آنٹی بادی مهارکننده ایست بازرگانی			
(۱۸)	کم کاری تیروئید، لنفوم	لنفوم هوچکین، لنفوم غیرهوچکین، میلوما، AML، CML, CLL	ایپیلیوماب (آنٹی ۴) (CTLA-4)
(۱۱, ۱۴, ۱۸, ۵۰)	ویتلیگو، کولیت، هیپوفیزیت، هپاتیت	ملانوما	
(۱۸)	کولیت، درماتیت	ملانوما	ترملیوماب یا ایپیلیوماب
(۱۸)	ویتلیگو، کولیت، هیپوفیزیت، درماتیت، انتروکولیت، هپاتیت، یوویت	ملانوما	آنٹی CTLA-4 + پیتید TAA
(۵۱)	روماتیسم مفصلی، پسوریازیس، لوپوس، پلی میالژیا روماتیسمی	سرطان ریه	آنٹی CTLA-4 و آنٹی ۱ PD، درمان ترکیبی
(۱۱, ۱۴, ۵۰)	پنومونیت، کولیت، هپاتیت، آسفالیت، نفریت، کم کاری تیروئید	ملانوما، RCC, NSCLC	نیولوماب (آنٹی ۱) (PD-1)
(۱۴)	پنومونیت، کولیت، هپاتیت، آسفالیت، نفریت	لنفوم هوچکین، کارسینوما سلول هوچکین، کارسینوما سلول سنگفرشی، سرطان سر و گردن	پمپرولیزوماب (آنٹی ۱) (PD-1)
(۱۴)	پنومونیت، کولیت، هپاتیت، اختلالات غدد درون ریز	سرطان محاری ادراری, NSCLC	آتزولیزوماب (آنٹی ۱) (PDL-1)
(۱۴)	پنومونیت، کولیت، هپاتیت، اختلالات غدد درون ریز	سرطان محاری ادراری، کارسینوما سلول مارکل	آولوماب (آنٹی ۱) (PDL-1)
(۱۴)	پنومونیت، کولیت، هپاتیت، اختلالات غدد درون ریز	سرطان محاری ادراری دوروالوماب	

RCC: کارسینومای سلول کلیوی، AML: لوسمی میلوبئیدی حاد، CLL: لوسمی لنفوئیدی مزمون، NSCLC: سرطان ریه سلول غیر کوچک، HCC: کارسینومای سلول کلیوی، HCC: کارسینومای سلول کبدی

داد. اگرچه هر ارگانی ممکن است تحت تأثیر قرار گیرد، اما عوارض جانبی مرتبط با اینمی معمولًا دستگاه گوارش، غدد درون ریز، پوست و کبد را درگیر می کند (۴، ۵، ۵۳). عوارض جانبی مرتبط با اینمی به دلیل آزاد شدن سایتوکاین های مرتبط با درمان و ارتضاح

تقریباً بر روی هر ارگانی تأثیر می گذارد (۵۲). بقا بیماران سرطانی در مواقعی که خودایمنی و بیماری التهابی مزمون وجود دارد کمتر است. این کاهش بقا را می توان به افزایش خطر ابتلا به عوارض جانبی مرتبط با اینمی (irAEs) در پاسخ به درمان ضد سرطان نسبت



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

بگذارد. در صورت بروز توازن 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. در ضمن با یاد به این نکته تو جه کرد که این افراد نیاز به مراقبتهاشای درمانی و پیگیری بیشتری دارند. علاوه بر موارد گفته شده باید مطالعات در زمینه استعدادهای ژنتیکی، اپی ژنتیک، میکروفلور روده ای و بیومارکرهای افتراقی تشخیص خودایمنی خود به خودی و پارانوپلاستیک گسترش یابد تا بتوان اقدامات پیش بینی کننده را سریع تر 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.

لنفوسيت‌های T به ارگان در طی درمان با مهارکننده‌های ایستهای بازرگانی ایمنی رخ می‌دهد (۵۴). علاوه بر این، در برخی از مطالعات گزارشاتی در مورد نقش اپی ژنتیک و پلی مورفیسم‌ها 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، لنفوسيت‌های B، پلاستی سیستی Treg/TH17 از جمله عواملی هستند که منجر به بروز و توسعه 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، آسیب بافتی، فاکتور روماتوئید، تغییرات اپی ژنتیک، ژنتیک افراد، پلاستی سیستی 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

- 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.semcaner.2019.06.012>
 6. Crowley T, O'Neil JD, Adams H, Thomas AM, Filer A, Buckley CD, et al. Priming in response to proinflammatory 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, Kisselkell 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;

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. Velasco 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. Voulgaris 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 Emphasis 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. Khoshmirsa 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: [\(Persian\)](http://rjms.iums.ac.ir/article-1-4768-en.html)
56. Marschner D, Falk M, Javorniczky NR, Hanemann K, Rawluk J, Schmitt-Graeff A, et al. MicroRNA-146a regulates immune-related adverse events caused by immune checkpoint inhibitors. *JCI*

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>. (Persian)