بررسی فعالیت سلولهای کشنده طبیعی در بیماران سرطانی و مقایسه با افراد سالم

دکتر عبدالکریم شیخی*

چکیده

در بین اجزای سیستم ایمنی، سلولهای کشنده طبیعی (Natural killer cells) اولین خط دفاعی را برعلیه یاخته‌های سرطانی تشکیل می‌دهند. کاهش فعالیت این سلولها می‌تواند با بروز، استقرار و گسترش بسیاری از سرطانها، عفونتهای ویروسی، سندرمهای نقص ایمنی و بیماریهای اتوایمیون همراه باشد. در این مطالعه فعالیت کشندگی طبیعی سلولهای مونونوکلئر خون محیطی (سلولهای عمل‌کننده) بر علیه سلولهای سل لاین انسانی K562 (سلولهای هدف)، در بیماران مبتلا به سرطان پستان (۷ نفر)، سرطان مری (۹ نفر)، سرطان کولوکتال (۶ نفر)، سرطان معده (۲ نفر) و ملانوما (۲ نفر) اندازه‌گیری و همزامان با مقادیر اندازه‌گیری شده در ۳۱ نفر گروه کنترل سالم مقایسه شده‌است. در این بیماران قبل از بررسی، هیچگونه اقدام درمانی (شیمی‌درمانی، جراحی، رادیوتراپی و سایر موارد) صورت نگرفته است.

در این مطالعه از نسبتهای 50:1 و 10:1** (E:T) استفاده شده‌است. سلولهای هدف قبل از کشت مشترک با سلولهای عمل‌کننده به وسیله 51Cr نشاندار شده و پس از کشت مشترک میزان 51Cr آزاد شده از سلولهای هدف توسط دستگاه گاماکانتر (γ - counter) اندازه‌گیری شده‌است.

میزان متوسط درصد لیز اختصاصی (یا فعالیت کشندگی طبیعی) در بیماران مبتلا به سرطانهای مختلف ۲±۳۵ درصد بوده که نسبت به متوسط مقادیر اندازه‌گیری شده در افراد سالم (۱/۵±۶۹ درصد)، بسیار کمتر بوده‌است، این اختلاف از نظر آماری معنی‌دار است (P<0.0001). کاهش فعالیت کشندگی طبیعی این سلولها می‌تواند اولیه نسبت به سرطان و مساعد کننده زمینه بروز سرطان بوده و یا اینکه ثانویه نسبت به اثرات مستقیم یا غیرمستقیم یاخته‌های سرطانی بر روی تعادل سیستم ایمنی طبیعی باشد.

کلید واژه‌ها: ۱- سلولهای کشنده طبیعی ۲- سرطان پستان ۳- سیستم ایمنی ۴- سرطان مری

مقدمه

طی دو دهه گذشته با استفاده از آزمایشهای متعدد و وسیعی، جستجو برای یافتن مکانیسمهای ایمنی که بطور اختصاصی قادر به حذف سلولهای توموری هستند، انجام گرفته است، اکثر این کاوش‌ها بر روی آنتی‌ژنیسیتهٔ سلولهای توموری صورت گرفته‌است، زیرا کلید یافتن هر نوع ایمنی (اختصاصی و غیراختصاصی) بر ضد تومور، در واقع آنتی‌ژنهائی است که باعث تحریک آن نوع ایمنی می‌شوند.

با اینکه توسط روشهای تجربی مختلفی ثابت شده بود که، بر روی سلولهای توموری آنتی‌ژنهای اختصاصی توموری القا شده توسط مواد شیمیائی و ویروس‌ها وجود دارند ولی بررسی

---

* عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زنجان - گروه ایمونولوژی

** E:T Effector : Target، سلولهای عمل‌کننده: سلولهای هدف

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 9:48 IRDT on Monday July 16th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

بر روی تومورهای خودانگیز جوندگان (spontaneous tumors)، بیانگر فقدان این آنتی‌ژنها در سلولهای توموری بوده‌است.[۱۷و۸]

در اواخر دهه ۱۹۷۰ تشکیل میزگردهای متعدد، منجر به تغییراتی در طرز تفکر و جهت‌گیری در ایمونولوژی تومور گشت و این موضوع روشن شد که نقش سلولهای مشتق شده از تیموس (T cells) در پاسخ میزبان بر علیه تومورها، آنقدر که قبلاً بدان توجه می‌شد اهمیت ندارد، بلکه فونکسیون سلولهای T ممکن است محدود به ارتباط تومور - میزبان و انواع بخصوصی از تومورها باشد، در حالی که اکثر تومورهائی که در انسان بروز می‌کند از نوع خودانگیز بوده و فاقد آنتی‌ژن‌های خاص تحریک کننده سیستم ایمنی اختصاصی می‌باشد. لذا محققین که تا اینجا تمام افکارشان را روی سیستم ایمنی اختصاصی T Cell متمرکز کرده بودند به یکباره متوجه یک نوع سلول دیگر شدند که برای کشتن سلولهای توموری از مکانیسمهای جداگانه‌ای استفاده می‌کند و آن سلول کشندهٔ طبیعی (N.K.= Natural killer cell) بود. این سلولها دسته‌ای از لنفوسیتها هستند که قدرت شناسائی آنتی‌ژنهای تغییر یافته (Neoantigens) را بدون احتیاج به تماس قبلی با آنها دارا بوده و از دو دسته دیگر لنفوسیتها یعنی T.Cell و B.Cell از لحاظ مورفولوژی، فنوتیپ و فعالیت متفاوتند و برای انجام فعالیت بر ضد سلولهای توموری و سایر فعالیتها محدود به سیستم MHC نیستند.[۲۴ و ۲۳،۱۳،۷،۴،۱]

از میان اجزای سیستم ایمنی، سلولهای کشنده طبیعی اولین خط دفاعی را بر علیه یاخته‌های سرطانی تشکیل می‌دهند (دیگر اجزای این سیستم مثلاً ماکروفاژها حداقل به ۱۸ ساعت و سلولهای T به ۶-۳ روز، زمان نیاز دارند تا پس از مواجه شدن با یاخته سرطانی، فعالیت کشندگی را از خود بروز دهند). این سلولها، یکی از اجزای اصلی و ضروری سیستم نظارت ایمونولوژیک (Immune Surveillance) بر علیه تومورها و سلولهای تغییر یافته، عفونتهای ویروسی و بعضی عفونتهای باکتریایی و قارچی بوده و همچنین بعنوان یکی از عوامل تنظیم کننده پاسخ ایمنی و تنظیم فعالیت سلولهای بنیادی خونساز عمل می‌کنند، بعلاوه گزارشهای متعددی حضور این سلولها را در بروز مقاومت طبیعی بر علیه پیوند مغز استخوان و شرکت در واکنش میزبان در مقابل پیوند (Graft versus host = G.V.H) نشان می‌دهد.[۶،۱۸،۲۴]

کاهش فعالیت یاخته‌های کشندهٔ طبیعی می‌تواند با بروز، استقرار و گسترش بسیاری از سرطانها، عفونتهای حاد و مزمن ویروسی، سندرمهای متعدد نقص ایمنی و بیماریهای خودایمنی همراه باشد و به دلیل اهمیت این یاخته‌ها در تأمین مصونیت طبیعی (Natural Immunity) و دفاع ضدتوموری (اولین خط دفاعی بر ضد تومورها)، بررسی‌های کمی و کیفی فعالیت این سلولها در خون محیطی و سایر اجزای لنفاوی می‌تواند نقش بسیار ارزنده‌ای در پیش‌آگهی، مراقبت حین درمان و ایمونوتراپی این بیماریها داشته باشد.[۲۴]

در این مطالعه فعالیت یاخته‌های کشنده طبیعی خون محیطی در بیماران مبتلا به سرطان پستان، مری و کولورکتال اندازه‌گیری شده و همزمان با مقادیر اندازه‌گیری شده در افراد سالم مقایسه شده‌است.

مواد و روشها

بطور کلی روش اندازه‌گیری N.K.Activity عبارت از آزادشدن 51Cr رادیواکتیو از سلول‌های هدف (target) نشاندار شده K 562 می‌باشد. این سلولهای هدف، سل‌لاین بدست آمده از پریتوئن بیماران مبتلا به ALL بوده و یک سل‌لاین اریترولوکمیا است که در مجاورت سلولهای عمل‌کننده (effector) بدست آمده از خون محیطی در کشت مشترک کشته می‌شوند.

برای این کار مقدار ۱۰cc-۷ از خون محیطی افراد بیمار بستری در بخشهای معراج بیمارستان امام خمینی (ره) تهران و افراد سالم به صورت هپارینه گرفته شده و بلافاصله (حداکثر ظرف مدت یک ساعت) در دمای ۴°C-۰ به آزمایشگاه ایمونولوژی سازمان انتقال خون ایران برده و با استفاده از متدگرادیان Ficoll-Isopaque، سلولهای تک هسته‌ای خون محیطی را جداکرده و با استفاده از محلول Hank´s شستشو و در محیط کشت RPMI 1640 واجد آنتی‌بیوتیک به حجم دلخواه می‌رساندیم، سپس سلولها را با استفاده از روش

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 9:48 IRDT on Monday July 16th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

Trypan blue excluding شمارش و غلظت سلولها را به 5×10^5 در ۱۰۰ میکرولیتر رساندیم. همزمان با آماده‌شدن سلولهای افکتور، سلولهای تارگت K562 را از فلاسک محیط کشت کامل (C.M.RPMI= Antibiotics + Fcs + RPMI 1640) و از انکوباتور Co_2 5% بیرون آورده، شمارش کرده و غلظت سلولهای تارگت را به 2×10^6 در هر میلی‌لیتر (با استفاده از C.M.PRMI) رسانده و با استفاده از 51Cr رادیواکتیو، نشاندار کردیم و پس از ۶۰-۴۵ دقیقه انکوباسیون (در شرایط Co_2 5% ، air 95% و 37°C)، شستشو و به رقت 10^5 در هر میلی‌لیتر می‌رساندیم،بدین ترتیب با آماده شدن سلولهای هدف و عمل‌کننده جهت کشت مشترک (Common Culture) نسبتهای $5\times10^5/100\mu l$ و $10^5/100\mu l$ از سلولهای افکتور تهیه نموده و به حجم مساوی (100μl) از افکتور و تارگت در داخل حفره‌های میکروپلیت U شکل می‌ریزیم و برای کاهش تغییرات، هر نسبت E:T را به صورت Triplicate انجام می‌دهیم (در این مطالعه از نسبتهای E:T ، ۱۰:۱ و ۵۰:۱ استفاده شده‌است) سپس میکروپلیت‌ها را به مدت چهار ساعت (Short term assay) در انکوباتور Co_2 5%، 37°C قرار می‌دهیم. این تست دو کنترل دارد که یکی به عنوان back ground یا Spontaneous Release که به صورت سه گانه و از تارگت + ۱۰۰μl محیط کشت کامل، تشکیل یافته و کنترل دیگر عبارت از لیزماکزیمم (۱۰۰ درصد) سلولهای تارگت است که از تارگت +۱۰۰ μl آب مقطر یا دترجنت استفاده می‌شود. پس از اتمام زمان کشت مشترک، با استفاده از گاماکانتر بخش رادیوایزوتوپ سازمان انتقال خون ایران، میزان رادیواکتیویتی سوپرناتانت حفره‌های میکروپلیت اندازه‌گیری شده، متوسط سنجش سه حفره برای هر قسمت در نظر گرفته شده و با استفاده از فرمول زیر میزان درصد لیز اختصاصی یا فعالیت سلولهای کشنده طبیعی بدست می‌آید:

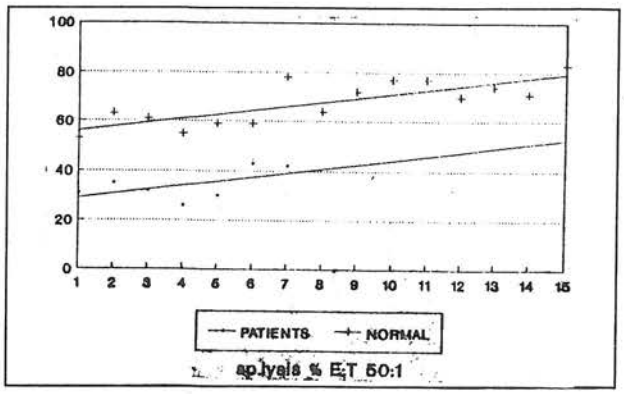
$$\%\ Cr\ release$$

or

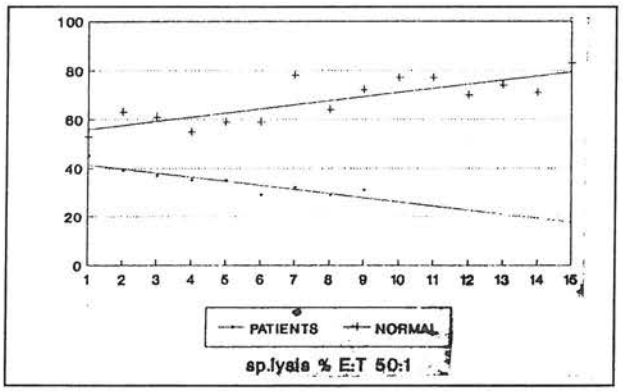
$$\%Specific\ lysis = \frac{cpm\ in\ Experiment - cpm\ in\ Spontanous\ release}{cpm\ in\ max\ release - cpm\ in\ spont.\ release} \times 100$$

نتایج

همانطور که از جدول شماره ۱ و ۶ و هیستوگرام شماره ۵ برمی آید میزان فعالیت کشندگی طبیعی در سلولهای تک هسته‌ای خون محیطی بیماران سرطانی بسیار پائین‌تر از افراد سالم بوده و این اختلاف به روشنی معنی‌دار است که با استفاده از آزمون آماری Student t-test مقدار $P<0.0001$ به دست می‌آید. در مورد بیماران مبتلا به سرطان پستان تعداد ۷ نفر بیمار که در درمانگاه معراج انستیتو کانسر بیمارستان امام خمینی بستری بوده، و قبلاً درمان نشده بودند و گزارش هیستوپاتولوژیکی آنها بیانگر سرطان پستان بود، مورد آزمایش قرار گرفتند و همراه با آنها از افراد کنترل Sex & age matched استفاده شد، آنهائی که دارای سرطان متاستاز دهنده بودند میزان فعالیت سلولهای کشنده طبیعی پائین‌تری داشتند. متوسط فعالیت NK در این بیماران ۳۶ درصد بود که نسبت به متوسط میزان فعالیت NK در ۹ نفر کنترل که ۶۲ درصد است، پائین‌تر می‌باشد. نمودار شماره ۱ و جدول شماره ۲ بیانگر این مطلب است. تعداد ۹ نفر مبتلا به سرطان مری همزمان با ۱۵ فرد



نمودار ۱- فعالیت N.K. در بیماران مبتلا به سرطان پستان و مقایسه با افراد سالم



نمودار ۲- فعالیت N.K. در بیماران مبتلابه سرطان مری و مقایسه با افراد سالم

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 9:48 IRDT on Monday July 16th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

جدول ۱- فعالیت سلولهای کشنده طبیعی در افراد نرمال

no. of normal persons	percent of specific lysis E:T 10:1	percent of specific lysis E:T 50:1	no. of normal persons	percent of specific lysis E:T 10:1	percent of specific lysis E:T 50:1
1	37	53	17	38	77
2	34	63	18	34	80
3	29	61	19	34	72
4	30	55	20	32	71
5	35	59	21	30	72
6	36	59	22	31	72
7	34	78	23	32	69
8	33	64	24	32	69
9	33	72	25	33	69
10	32	77	26	34	74
11	30	77	27	31	75
12	30	70	28	31	62
13	29	74	29	35	56
14	40	71	30	35	66
15	41	83	31	36	60
16	40	75			

جدول ۲- گزارش هیستوپاتولوژی بیماران مبتلا به سرطان پستان

no. of patients	%specific lysis E:T 50:1	Report of histopathology
1	31	Metastatic breast carcinoma
2	35	Invasive ductal carcinoma
3	32	Fibrocystic changes doubt to malignan
4	26	Metastatic ductal carcinoma
5	30	Metastatic ductal carcinoma
6	43	Fibrocystic changes
7	42	Fibrocystic changes

Mean normal	62	Normal

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 9:48 IRDT on Monday July 16th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

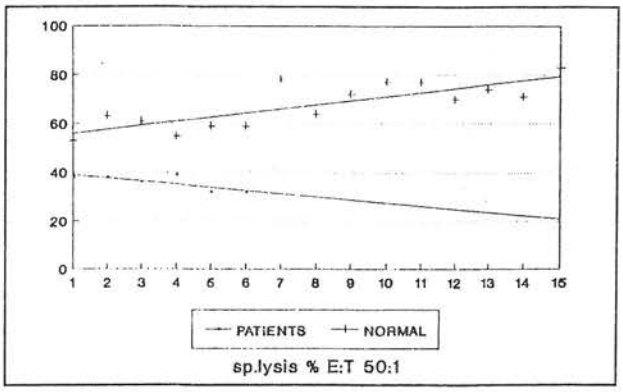
جدول ۳- گزارش هیستوپاتولوژی بیماران مبتلا به سرطان مری

no. of patients	%specific lysis E:T 50:1	Report of histopathology
1	45	Adenocarcinoma
2	39	S.C.C
3	37	S.C.C
4	35	S.C.C
5	35	S.C.C
6	29	Adenocarcinoma
7	32	S.C.C
8	29	S.C.C
9	31	S.C.C
Mean normal	71	Normal

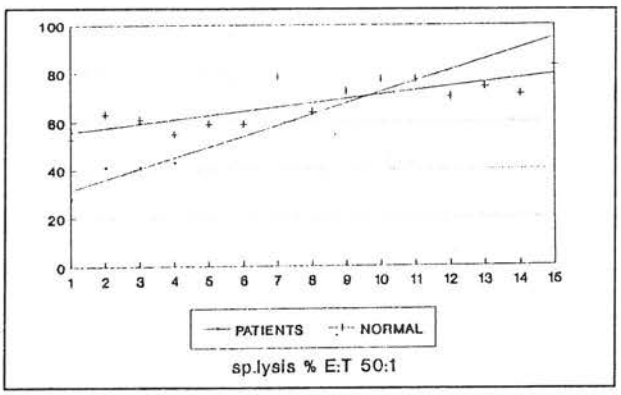
S.C.C.= Squamus Cell Carcinoma

سالم مورد آزمایش قرار گرفتند که نتایج بدست آمده بدین قرار است: متوسط فعالیت *NK* در این بیماران ۱/۸±۳۴ درصد که نسبت به افراد نرمال ۱/۴±۶۸/۹ درصد بسیار پائین‌تر است و این نشاندهنده بالابودن میزان فاکتورهای تضعیف‌کننده فعالیت *NK* در بدن بیماران سرطانی است و ضمناً همانند بیماران مبتلا به سرطان پستان، بیمارانی که دارای سرطان متاستاز دهنده هستند، فعالیت *NK* پائین‌تری دارند. (نمودار شماره ۲ و جدول شماره ۳)

در مورد بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تعداد ۶ نفر همزمان با افراد کنترل مورد آزمایش قرار گرفتند که نتیجه بدست آمده کاهش شدید فعالیت *NK* را در این بیماران محرز می‌کند (نمودار شماره ۳ و جدول شماره ۴)



نمودار ۳- فعالیت *N.K.* در بیماران مبتلا به سرطان رکتوم و مقایسه با افراد سالم



نمودار ۴- فعالیت *N.K.* در بیماران مبتلا به سرطان معده و ملانوم و مقایسه با افراد سالم

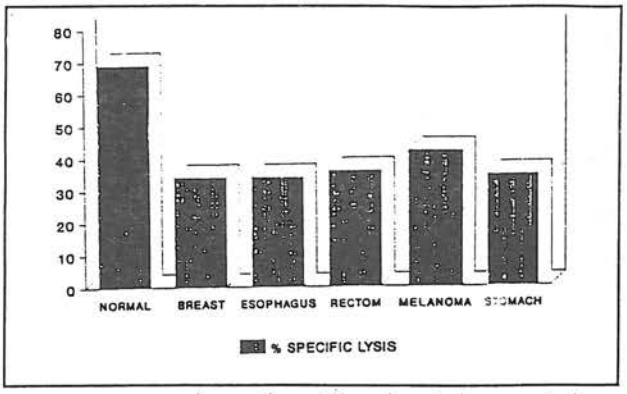
Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 9:48 IRDT on Monday July 16th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

جدول ۴- گزارش هیستوپاتولوژی و میزان سیتوکسیسیتی سنجش شده در بیماران مبتلا به سرطان رکتوم

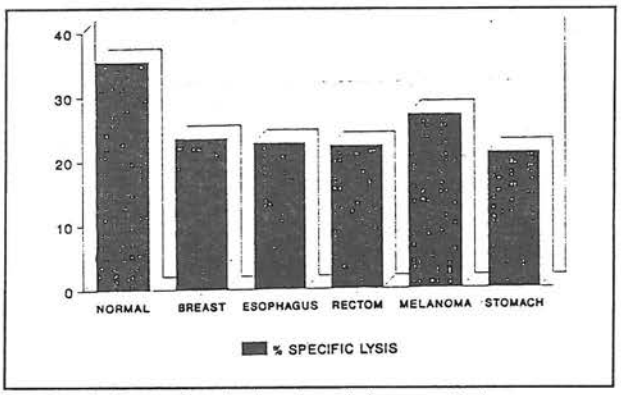
patients number	%specific lysis E:T 50:1	Report of Histopathology
1	38	Adenocarcinoma
2	38	Adenocarcinoma of right colon
3	36	Nd
4	39	Nd
5	32	Nd
6	32	Nd

درمورد بیماران مبتلا به سرطان معده و ملانوم نیز نتیجه همانند بیماران کولورکتال، پستان و مری است. (نمودار شماره ۴ و جدول شماره ۵)

متوسط فعالیت *NK* در سرطانهای مختلف با همدیگر از نظر آماری تفاوت معنی‌داری ندارد و بطور کلی متوسط فعالیت *N.K* در بیماران سرطانی نسبت به ۳۱ نفر کنترل سالم دارای تفاوت معنی‌داری است. *(P<0.0001)*



نمودار ۵- درصد لیزاختصاصی افراد نرمال و بیمار با نسبت *E:T=50:1*



نمودار ۶- درصد لیزاختصاصی افرادنرمال و بیماریا نسبت با نسبت *E:T=10:1*

جدول ۵- گزارش هیستوپاتولوژی بیماران مبتلا به سرطان معده و ملانوم

patients number	%specific lysis E:T 50:1	Report of histopathology
STOMACH		
1	28	Poorly differentiated adenocarcinoma
2	41	Metastatic tumor of stomach
MELANOMA		
1	41	Hyperkeratosis with granulation
2	43	Not done

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 9:48 IRDT on Monday July 16th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

جدول ۶- فعالیت سلولهای کشنده طبیعی در بیماران سرطانی در مقایسه با افراد سالم

	no. of pa	%mean sp. lysis±SE E:T 50:1	normal person E:T 50:1	%mean sp. lysis E:T 10:1	normal persons E:T 10:1
Breast	7	34±2.5	62	23.5	36
Esophagus	9	34±1.8	74	22.7	38
Rectum	6	35.8±1.3	67	22.2	40
Stomach	2	34.5	78	21	44
Melanoma	2	42	70	27	35
Normal	31	68.9±1.4	72	35.5	41

SE= Standard Error

بحث و نتیجه‌گیری

سلولهای کشنده طبیعی زیرمجموعه‌ای از لنفوسیتها هستند (۱۵ درصد از لنفوسیتهای خون محیطی و ۲-۱ درصد از لنفوسیتهای طحال) که در مغز استخوان تولید شده و در فرم فونکشنال بالغ در طحال و خون محیطی یافت می‌شوند. فرم حافظه‌ای این سلولها وجود ندارد. این سلولها Non B Cell و Non T Cell هستند و فاقد اختصاصات گرانولوسیتها و مونوسیتهای فاگوسیتیک می‌باشند. از لحاظ مورفولوژی، سلولهای NK به زیرمجموعه‌ای از لنفوسیتها به نام لنفوسیتهای گرانول‌دار بزرگ (Large Granular Lymphocyte= LGL) تعلق دارند که دارای گرانولهای آزوروفیلیک بوده و حجم سیتوپلاسمی آنها، نسبت بیشتری از حجم کل سلول را شامل می‌شود. فعالیتهای مختلفی برای آنها گزارش شده که مهمترین آنها، کنترل رشد سلولهای توموری در مراحل اولیه و کنترل و مهار توده‌های متاستاتیک می‌باشد. سلولهای عمل‌کننده طبیعی (Natural Effector) مختلفی که دارای فعالیت NK هستندو بر علیه تومور اقدام می‌کنند تاکنون مطرح شده که از لحاظ مورفولوژی و فونکسیون نزدیک به سلولهای NK هستند(از جمله سلولهای LAK cells, MHC-Unrestricted T Cell, N.C. و غیره)[۱۵و۱۱،۵]. سلولهای N.K اولین خط دفاعی در برابر سلولهای توموری هستند. کاهش فعالیت سلولهای NK به عنوان یک فاکتور خطر برای گسترش بدخیمی‌ها در انسان مطرح است و در بسیاری از بدخیمی‌ها چه Solid و چه soft tissue این سلولها مهار شده‌اند. بروز و گسترش تومور نیز موجب مهار و کاهش فعالیت این سلولها می‌شود. افرادی که کاهش فعالیت طولانی سلولهای NK دارند، مستعد بروز و گسترش تومور هستند همچنین افرادی که پیوند عضو شده‌اند، بدنبال دریافت میزان زیادی داروهای تضعیف‌کننده سیستم ایمنی و همچنین بدلیل سرکوب سیستم ایمنی طبیعی، بیشتر در معرض ابتلا به بیماری‌های لنفوپرولیفراتیو و سایر بدخیمی‌ها هستند.[۲۴]

اختلال در مصونیت طبیعی می‌تواند موجب افزایش بروز تومور در انسان شود و کاهش فعالیت NK در بیماران سرطانی می‌تواند دلیلی بر کاربرد این سلولها به عنوان یک عامل پیش‌آگهی در عود مجدد، پاسخ به درمان و مدت بقای بیماران مبتلا به سرطان باشد بطوری که مثلاً پس از جراحی تومور، میزان فعالیت NK با میزان موفقیت عمل جراحی نسبت مستقیم دارد و شاخص خوبی برای پیش‌آگهی این امر است. لذا با توجه به بررسیهای مکرر، محققین سعی بسیاری در طرح‌ریزی یک برنامه مفید و مؤثر ایمونوتراپی با استفاده از فعال کردن ایمنی طبیعی انجام داده‌اند و تاکنون پیشرفت چشمگیری در این راه داشته‌اند. هدف از مطالعه‌ای که ما تحت عنوان بررسی فعالیت NK در سرطان‌های پستان، مری، و غیره در مقایسه با افراد

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 9:48 IRDT on Monday July 16th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

نرمال، انجام دادیم، در درجه اول اندازه‌گیری و سنجش میزان فعالیت *NK* در بیماران سرطانی و نشان دادن اختلاف آن با میزان فعالیت *NK* در اشخاص نرمال بود که برای اولین بار و با موفقیت در ایران انجام دادیم و نتایج نشان‌دهنده، کاهش شدید در فعالیت *NK* در بیماران نسبت به افراد نرمال بود و بیانگر تأثیر مستقیم یا غیرمستقیم یاخته‌های سرطانی روی سیستم ایمنی طبیعی یا فراهم شدن زمینه بروز سرطان و گسترش و متاستاز بر اثر کاهش مصونیت طبیعی و یا هردو می‌باشد. میزان فعالیت *NK* در افراد نرمال برابر با ۶۹ درصد بدست آمد که نسبت به سابقه مطالعه و اندازه‌گیری *NK* در کشورهای دیگر با توجه به رفرانسهای ذکر شده در پایان مقاله تفاوت معنی‌داری مشاهده نمی‌شود و این نشان‌دهندهٔ این می‌تواند باشد که میزان فعالیت *NK* در این گروه از افراد نرمال ایرانی با کشورهای دیگر تفاوت قابل توجهی ندارد. ضمناً کاهش فعالیت *NK* در بیماران مبتلا به سرطان پستان، مری و کولورکتال از مراکز دیگر نیز گزارش شده‌است. (۲۲و۲۱،۱۲،۹،۳،۲)

فعالیت *N.K* را می‌توان با استفاده از مدیاتورهائی همچون *IL-2* و *INF-γ* و غیره تقویت کرد و با استفاده از پروتکل تولید سلولهای *LAK* (با استفاده از لنفوسیتهای خون محیطی *+IL-2* در *Invitro* و سپس تزریق مجدد سلولهای اتولوگ به خود مریض، می‌توانیم درمان موسوم به *Adoptive Immunotherapy* را همزمان با شیمی‌درمانی ، رادیوتراپی و جراحی برای نجات بیمار انجام داد با توجه به مجوز گرفته شده از مؤسسه *FDA* آمریکا و انجام درمان موفقیت‌آمیز فوق در موارد متعدد، و با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه در جمهوری اسلامی ایران نیز می‌توان برای درمان بیماران سرطانی از این روش استفاده کرد. (۱۶و۱۴،۱۰،۵)

REFERENCES

1) Beverley P.C.L.; Immunological aspects of cancer, Baltimor, University park press; 1978; 101-22

2) Biron C.A., et al; Severe herpes virus infections in an adolescent without natural killer cells; The New Eng.J. of Med. 320; 1989: 26-28

3) Braun D.P., Marris J.E.; Effect of chemotherapy on NK function in the peripheral blood of cancer patients; Cancer Immunol. Immunother 21, 1986: 240-245

4) Brodt P., Tumor immunology, Three decades in review; Ann. Rev. Microbi 37, 1983: 447-76

5) Herberman R.B.; The biological basis of immunologic diseases, 1983; 75-8

6) Herberman R.B., Oraldo J.R.; Natural killer cells: Their role in defenses against disease; Science, 214, 1981: 24-30

7) Hewitt H.B.; The choice of animal tumors for experimental studies of cancer therapy; Adv. cancer Res.; 27, 1987: 149-200

8) Hewitt H.B., blake E.R., walder A.S.; A critique of the evidence for active host defense against cancer, based on personal studies of 27 murine tumer of spontaneous origin; Br.J. Cancer, 33, 1976: 241-59

9) Hoe BK. Frost P.; Natural killer cell activity of prostatic cancer patients; Cancer Investigation, 5(4), 1987: 285-291

10) Kedar E., et al.; Chemo, Immunotherapy of murine solid tumors: Cehanced therapeutic effects by interleukin-2 combined with interferon and the role of specific T cells; Cancer Immunol Immunother; 35, 1992: 63-68

11) Klein J.; Immunology, cambridge center, cambridge, Massachusetts USA, Black well scientific pullications, Inc. 1991: 29-49

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 9:48 IRDT on Monday July 16th 2012
[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

12) Levy S., Tempe J.L.; Stage-related decreasein natural killer cell activity in untreated patients with mycosis fungoides

13) Lotzova E.; The role of NK cells in human disease; Current opinion in Immunal. I, 1989

14) Oka M., et al; Depression of cytotoxicity of non parenchymal cells in the liver after surgery; Surgery, 116(5) 1994: 877-82

15) Ortaldo, J.R.; Regulation of natural killer activity; Cancer & metastasis Rev. 6, 1987: 637-651

16) Park K.G.M., et al.; Recombinant IL-2, Treatment in patients with metastatic colorectal cancer: effect on natural cytotoxicity; cancer immunol. Immunother, 35, 1992: 53-58

17) Prehn R.T.; Tumor progression & homeostasis; Adv. cancer. K 23, 1976: 203-36

18) Reitcr Z.; Interferon: a major regulator of NK cell mediated cytotoxicity; J. Interferon Res, 13(4) 1993: 247-57

19) Rosenbery S.A.; Immunotherapy of cancer using IL-2 immunology today, 9(2), 1988: 25-62

20) Rossi A.R., et al.; Lysis of neuroblastoma cell lines by human natural killer cells activated by IL-2 & IL-12; Blood, 83(5) 1994: 1323-8

21) Sach J., et al.; Thyrocyte specific killer cell activity is decreased in patients with thyroid carcinoma; Cancer, 59, 1987: 1914-1917

22) Stein J.X., et al.; N K cell defects resulting from thermal injury; Cellular Immunal., 86, 1984: 551-556

23) Weiss D.W.; Reflections on tumor origin, Immunogenicity & Immunotherapy cancer Immunal. Immunother., 2, 1977: 11-19

24) Whitc side T.L., Herberman R.B.; The role of NK cells in human disease; Clin. Immunol & Immunopath., 53, 1989: 1-23

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 9:48 IRDT on Monday July 16th 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

تقویم همایش‌های علمی دانشگاه
۷۸-۱۳۷۶

ردیف / مشخصات	عنوان برنامه	دانشکده ارائه دهنده‌پیشنهاد	زمان برگزاری			محل برگزاری	ملاحظات
			روز	ماه	سال		
۱	همایش سراسری و بازآموزی بیماریها و جراحی سینوس و بینی	پزشکی	۳۱-۲۸	شهریور	۱۳۷۶	سالن اجتماعات‌ومجتمع‌رسول اکرم(ص)	
۲	سومین کنگره و بازآموزی زنان و مامائی	پزشکی	۲۳-۱۹	آبان	۱۳۷۶	مجتمع آمفی‌تئاتر رازی	
۳	همایش نقش دین در بهداشت روان	نهاد نمایندگی - دانشکده‌پزشکی انستیتوروانپزشکی تهران	۲۷-۲۴	آذر	۱۳۷۶	مجتمع آمفی تئاتر رازی	
۴	سمینار مراقبت‌های پرستاری	پرستاری و مامائی	۳ روز	اسفند	۱۳۷۶	سالن‌اجتماعات‌دانشکده‌پرستاری‌ومامائی	
۵	دومین کنگره سراسری روانپزشکی فرهنگی و اجتماعی	پزشکی	۴ روز	اسفند	۱۳۷۶	بعداً مشخص خواهدشد.	
۶	کنگره سراسری جامعه پزشکان متخصص داخلی	پزشکی	۶ روز	اردیبهشت	۱۳۷۷	مجتمع آمفی‌تئاتر رازی	
۷	سومین سمینار سراسری مدارک پزشکی ایران	مدیریت و اطلاع‌رسانی‌پزشکی	۳ روز	خرداد	۱۳۷۷	بعداً مشخص خواهدشد	
۸	کنگره سراسری درماتولوژی و تازه‌های درماتولوژی	پزشکی	۴ روز	شهریور	۱۳۷۷	بعداً مشخص خواهدشد	
۹	تازه‌های ضربه‌های سیستم عصبی	پزشکی	۴ روز	آبان	۱۳۷۷	سالن‌اجتماعات‌مجتمع حضرت رسول اکرم (ص)	
۱۰	سونوگرافی در بیماریهای مختلف بدن	پزشکی	۴ روز	اسفند	۱۳۷۷	سالن اجتماعات مرکز پزشکی فیروزگر	
۱۱	چهارمین سمپوزیوم سراسری استرس	پزشکی	۴ روز	بهار	۱۳۷۸	بعداً مشخص خواهدشد	

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 9:48 IRDT on Monday July 16th 2012

NATURAL KILLER CELL ACTIVITY ASSAY IN CANCEROUS PATIENTS IN COMPARISON WITH NORMAL PERSONS

A.K.Sheikhi, M.D. *

ABSTRACT

Among immune system components natural killer (NK) cells are the first line of defence against tumor cells. The decreasing activity of these cells can be associated with carcinogenesis, in situ tumor growth and metastasis of different cancers, viral infections, immunodeficiency syndroms and autoimmune diseases.

In this study natural killer activity of peripheral blood mononuclear cells (Effector cells) against K562 cell line (Target cells) in clinically and histologically proved cases of nine esophageal, seven breast, six rectum, two melanoma and two stomach cancer patients was assessed concurrently with 31 sex and age mathed controls.

The patients did not have any treatment (chemotherapy, rad iotherapy, surgery and else) previously.

Measurement of N.K activity was carried out using two effector: target (E:T) proportions of 50:1 and 10:1 prior to coculture with effector cells, the target cells were labelled with 51Cr, and after coculturing the amount of free 51Cr was measured using a gamma counter. The percentage of specific lysis (or NK activity) in different cancerous patients (35±2%) was statistically (student t test) lower than the value obtain in normal persons (69±1.5%) , ($p<0.0001$).

This reduction in NK activity can be the cause of tumor cell growth or a consequence of direct or indirect effects of tumor cells on the balance of natural immune system.

Key words: 1) Natural killer cells **2) Immune system** **3) Breast cancer** **4) Esophageal cancer**

* *Faculty Member of Zanjan University of Medical Sciences and Health Services - Department of Immunology*

Downloaded from http://journals.tums.ac.ir/ at 9:48 IRDT on Monday July 16th 2012

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2026-11-18]