

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 بر علیه یاخته‌های سرطانی تشکیل می‌دهند. کاهش فعالیت این سلولها می‌تواند با بروز، استقرار و گسترش بسیاری از سرطانها، عفونتهای ویروسی، سندروم‌های نقص ایمنی و بیماری‌های اتوایمیون همراه باشد. در این مطالعه فعالیت کشنده‌گی طبیعی سلولهای مونوکلر خون محیطی (سلولهای عمل کننده) 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 هم‌امان با مقادیر اندازه‌گیری شده در ۳۱ نفر گروه کنترل سالم مقایسه شده است. در این بیماران قبل از بررسی، هیچگونه اقدام درمانی (شیمی درمانی، جراحی، رادیوتراپی و سایر موارد) صورت نگرفته است. در این مطالعه از نسبتهای ۵۰:۱ و ۱۰:۱** (E:T) استفاده شده است. سلولهای هدف قبل از کشت مشترک با سلولهای عمل کننده به وسیله ۵۱Cr نشاندار شده و پس از کشت مشترک میزان آزاد شده از سلولهای هدف توسط دستگاه گاما کانتر (counter) - γ اندازه‌گیری شده است. میزان متوسط درصد لیز اختصاصی (یا فعالیت کشنده‌گی طبیعی) در بیماران مبتلا به سرطانهای مختلف 35 ± 2 درصد بوده که نسبت به متوسط مقادیر اندازه‌گیری شده در افراد سالم $69 \pm 1/5$ درصد)، بسیار کمتر بوده است، این اختلاف از نظر آماری معنی دار است ($P < 0.0001$). کاهش فعالیت کشنده‌گی 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.

۲- سرطان پستان

۳- سرطان مری

کلید واژه‌ها: ۱- سلولهای کشنده طبیعی

۲- سیستم ایمنی

مقدمه

(اختصاصی و غیراختصاصی) بر ضد تومور، در واقع آنتی‌زنگاهی است که باعث تحریک آن نوع ایمنی می‌شوند. با اینکه توسط روش‌های تجربی مختلفی ثابت شده بود که، بر روی سلولهای توموری آنتی‌زنگاهی اختصاصی توموری القا شده توسط مواد شیمیائی و ویروس‌ها وجود دارند ولی بررسی

طبی 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 آنتی‌زنگاهی سلولهای توموری صورت گرفته است، زیرا کلید یافتن هر نوع ایمنی

* عضو هیئت علمی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی زنجان - گروه ایمونولوژی
** Effector : Target E:T

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 کشنده طبیعی می‌تواند با بروز، استقرار و گسترش بسیاری از سرطانها، عفونتهای حاد و مزمن ویروسی، سندروم‌های متعدد نقص ایمنی و بیماریهای خودایمنی همراه باشد و به دلیل اهمیت این یاخته‌ها در تأمین مصونیت طبیعی (*Natural Immunity*) و دفاع ضد توموری (اولين خط دفاعی بر ضد تومورها)، بررسی‌های کمی و کیفی فعالیت این سلولها در خون محیطی و سایر اجزای لنفاوی می‌تواند نقش بسیار ارزش‌آفرینی 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 هم‌مان با مقادیر اندازه‌گیری شده در افراد سالم مقایسه شده است.

مواد و روشها

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

برای این کار مقدار ۱۰۰۰-۷ از خون محیطی افراد بیمار بستری در بخش‌های معراج بیمارستان امام خمینی (ره) تهران و افراد سالم به صورت هپارینه گرفته شده و بلافصله (حداکثر طرف مدت یک ساعت) در دمای $40^{\circ}C$ - $4^{\circ}C$ به آزمایشگاه ایمونولوژی سازمان انتقال خون ایران برده و با استفاده از متدرگاریان *Ficoll-Isopaque* سلولهای تک هسته‌ای خون محیطی را جدا کرده و با استفاده از محلول *Hank's* شستشو و در محیط کشت *RPMI 1640* وارد آنتی‌بیوتیک به حجم دلخواه می‌رساندیم، سپس سلولها را با استفاده از روش

بر روی سومورهای خودانگیز جوندگان (*spontaneous tumors*) بیانگر فقدان این آنتی‌زنها در سلولهای سوموری بوده است. (۸ و ۱۷)

در اوخر 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 قبل از 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 تومورهایی که در انسان بروز می‌کند از نوع خودانگیز بوده و قادر آنتی‌زن‌های 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 کشنده طبیعی (*Natural killer cell*) (N.K.) بود. این سلولها دسته‌ای از لنفوسيتها هستند که قدرت شناسائی آنتی‌زن‌های تغییر یافته (*Neoantigens*) را بدون احتیاج به تماس قبلی با آنها دارا بوده و از دسته دیگر لنفوسيتها 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. (۱، ۴، ۷، ۱۳، ۲۳ و ۲۴)

از میان اجزای سیستم ایمنی، سلولهای کشنده طبیعی اولين خط دفاعی را بر علیه یاخته‌های سرطانی تشکیل می‌دهند (دیگر اجزای این سیستم مثلاً ماکروفازها حداقل به ۱۸ ساعت و سلولهای *T* به ۳-۶ روز، زمان نیاز دارند تا پس از مواجه شدن با یاخته سرطانی، فعالیت کشنندگی 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

اندازه گیری 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 می آید:

% Cr release

or

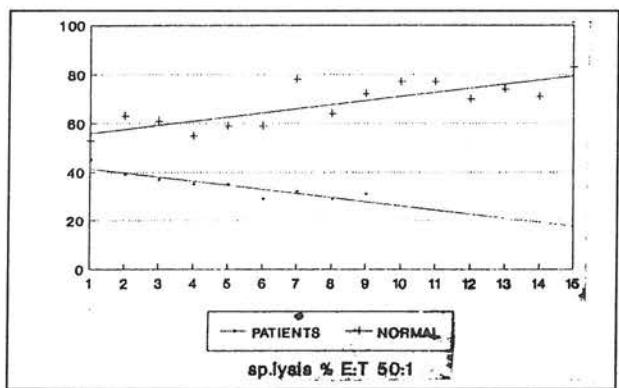
% Specific lysis =

$$\frac{\text{cpm in Experiment} - \text{cpm in Spontaneous release}}{\text{cpm in max release} - \text{cpm in spont. release}} \times 100$$

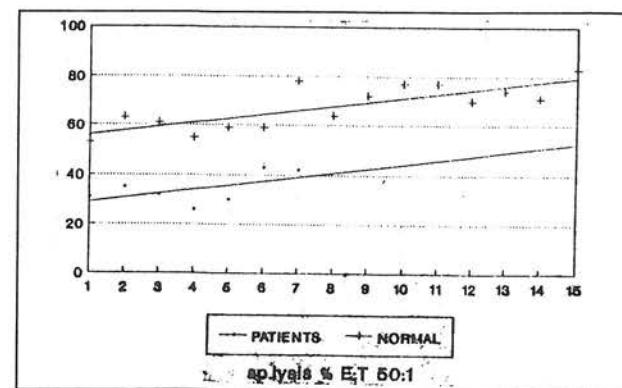
نتایج

همانطور که از جدول شماره ۱ و ۶ و هیستوگرام شماره ۵ بر می آید میزان فعالیت کشنده طبیعی در سلولهای تک هسته‌ای خون محیطی بیماران سرطانی بسیار پائین‌تر از افراد سالم بوده و این اختلاف به روشنی معنی دار است که با استفاده از آزمون آماری Student t-test مقدار $P < 0.0001$ به دست می آید. در مورد بیماران مبتلا به سرطان پستان تعداد ۷ نفر بیمار که در درمانگاه معراج انسٹیتو کانسر بیمارستان امام خمینی بستری بوده، و قبلًا درمان نشده بودند و گزارش هیستوپاتولوژیکی آنها بیانگر سرطان پستان بود، مورد آزمایش قرار گرفته و همراه با آنها از افراد کنترل Sex & age استفاده شد، آنها 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 می باشد. نمودار شماره ۱ و جدول شماره ۲ بیانگر این مطلب است. تعداد ۹ نفر مبتلا به سرطان مری هم‌زمان با ۱۵ فرد

Trypan blue excluding 5×10^5 در ۱۰۰ میکرولیتر رساندیم. هم‌زمان با آماده شدن سلولهای افکتور، سلولهای تارگت K562 را از فلاسک محیط کشت کامل Antibiotics + Fcs + RPMI (C.M.RPMI) و از انکوباتور $5\% \text{CO}_2$ بپرداخت. شمارش کرده و غلظت سلولهای تارگت را به 2×10^6 در هر میلی لیتر (با استفاده از C.M.RPMI) رسانده و با استفاده از ^{51}Cr رادیواکتیو، نشاندار کردیم و پس از ۴۵–۶۰ دقیقه انکوباسیون (در شرایط air, $5\% \text{CO}_2$, 37°C)، شستشو و به رقت ۱۰۵ در هر میلی لیتر می رساندیم، بدین ترتیب با آماده شدن سلولهای هدف و عملکننده جهت کشت مشترک (Common Culture) نسبتهاي $5 \times 10^5 / 100 \mu\text{l}$ و $10^5 / 100 \mu\text{l}$ از سلولهای افکتور تهیه نموده و به حجم مساوی ($100 \mu\text{l}$) 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 نسبتهاي E:T ۱:۱ و ۱:۵ استفاده شده است) سپس میکروبیلت‌ها را به 37°C ۵% CO_2 مدت چهار ساعت (Short term assay) در انکوباتور می‌گذاریم. این تست دو کنترل دارد که یکی به عنوان back ground یا Spontaneous Release به صورت سه گانه و از تارگت $+ 100 \mu\text{l}$ محیط کشت کامل، تشکیل یافته و کنترل دیگر عبارت از لیزمکزیم ($100 \mu\text{l}$ درصد) سلولهای تارگت است که از تارگت $+ 100 \mu\text{l}$ آب مقطری یا دترجنت استفاده می‌شود. پس از اتمام زمان کشت مشترک، با استفاده از گاما کانتر بخش رادیوایزو توپ سازمان انتقال خون ایران، میزان رادیواکتیویتی سوپرناتانت حفره‌های میکروپلیت



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



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

جدول ۱- فعالیت سلولهای کشنده طبیعی در افراد نرمال

<i>no. of normal persons</i>	<i>percent of specific lysis E:T 10:1</i>	<i>percent of specific lysis E:T 50:1</i>	<i>no. of normal persons</i>	<i>percent of specific lysis E:T 10:1</i>	<i>percent of specific lysis E:T 50:1</i>
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

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

<i>Mean normal</i>	62	<i>Normal</i>
--------------------	----	---------------

جدول ۳- گزارش هیستوپاتولوژی بیماران مبتلا به سرطان مری

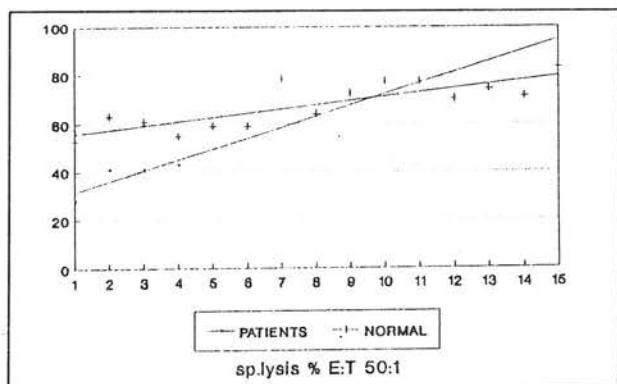
<i>no. of patients</i>	<i>%specific lysis E:T 50:1</i>	<i>Report of histopathology</i>
1	45	Adenocarcinoma
2	39	S.C.C
3	37	S.C.C
4	35	S.C.C
5	35	S.C.C
6	29	Adenocarcinoma
7	32	S.C.C
8	29	S.C.C
9	31	S.C.C

<i>Mean normal</i>	71	<i>Normal</i>
--------------------	----	---------------

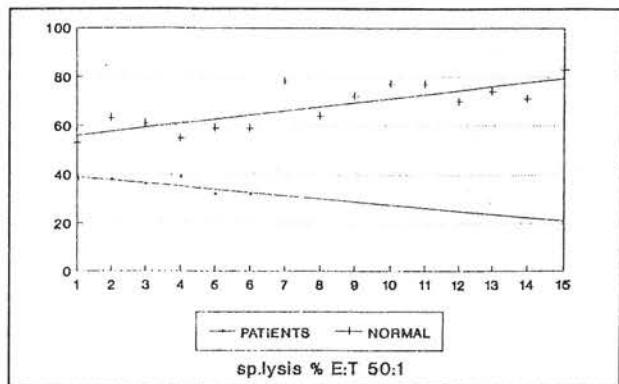
S.C.C. = Squamus Cell Carcinoma

متاستاز دهنده هستند، فعالیت NK پائین تری دارند. (نمودار شماره ۲ و جدول شماره ۳) در مورد بیماران مبتلا به سرطان کولورکتال تعداد ۶ نفر هم زمان با افراد کنترل مورد آزمایش قرار گرفته که نتیجه بدست آمده کاهش شدید فعالیت NK را در این بیماران محرز می کند (نمودار شماره ۳ و جدول شماره ۴)

سالم مورد آزمایش قرار گرفته که نتایج بدست آمده بدین قرار است: متوسط فعالیت NK در این بیماران $34 \pm 1/8$ درصد که نسبت به افراد نرمال $48/9 \pm 1/4$ درصد بسیار پائین تر است و این نشاندهنده بالابودن میزان فاکتورهای تضعیف کننده فعالیت NK در بدن بیماران سرطانی است و ضمناً همانند بیماران مبتلا به سرطان پستان، بیمارانی که دارای سرطان



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



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

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

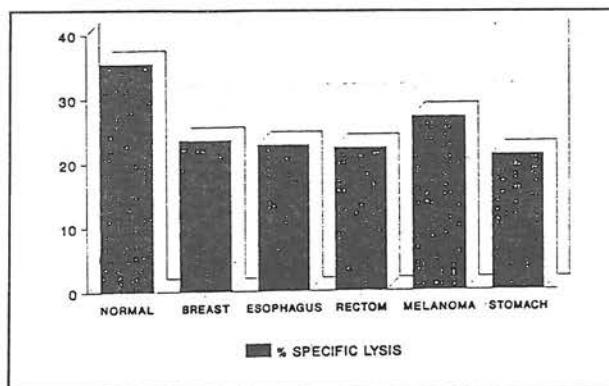
patients number	%specific lysis E:T 50:1	Report of Histopathology
1	38	Adenocarcinoma
2	38	Adenocarcinoma of right colon
3	36	Nd
4	39	Nd
5	32	Nd
6	32	Nd

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

آماری تفاوت معنی داری ندارد و بطور کلی متوسط فعالیت NK در بیماران سرطانی نسبت به ۳۱ نفر کنترل سالم دارای تفاوت معنی داری است. ($P < 0.0001$)

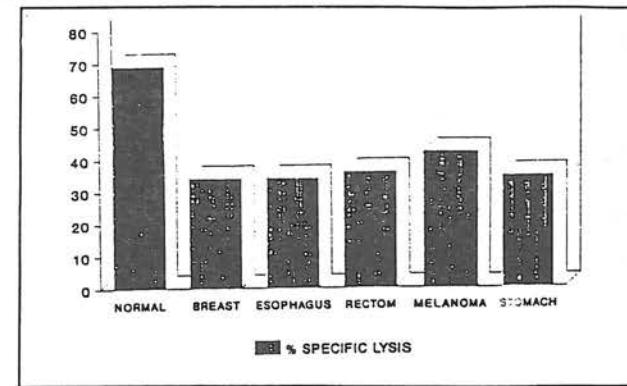
در مورد بیماران مبتلا به سرطان معده و ملانوم نیز نتیجه همانند بیماران کولورکتال، پستان و مری است. (نمودار شماره ۴ و جدول شماره ۵)

متوسط فعالیت NK در سرطانهای مختلف با همدیگر از نظر



نمودار ۶- درصد لیزاختصاصی افراد نرمال و بیمار

با نسبت E:T=10:1



نمودار ۵- درصد لیزاختصاصی افراد نرمال و بیمار

با نسبت E:T=50:1

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

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

	no. of pa	%mean sp. <i>lysis</i> \pm SE E:T 50:1	normal person E:T 50:1	%mean sp. <i>lysis</i> E:T 10:1	normal persons E:T 10:1
Breast	7	34 \pm 2.5	62	23.5	36
Esophagus	9	34 \pm 1.8	74	22.7	38
Rectum	6	35.8 \pm 1.3	67	22.2	40
Stomach	2	34.5	78	21	44
Melanoma	2	42	70	27	35

Normal	31	68.9 \pm 1.4	72	35.5	41
--------	----	----------------	----	------	----

SE= Standard Error

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، بدنال 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 طرح ریزی 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

بحث و نتیجه گیری

سلولهای کشنده طبیعی زیرمجموعه‌ای از لنفوسيتها هستند ۱۵ درصد از لنفوسيتها خون محیطی و ۱-۲ درصد از لنفوسيتها طحال (که در معز 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 مونوسیتها فاگوسیتیک می‌باشند. از لحاظ مورفوژی، سلولهای *NK* به زیرمجموعه‌ای از لنفوسيتها به نام لنفوسيتها (*Large Granular Lymphocyte=LGL*) گranول دار بزرگ (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* هستند و بر علیه تومور اقدام می‌کنند تاکنون مطرح شده که از لحاظ مورفوژی و فونکسیون تزدیک به سلولهای *NK* هستند) از *LAK cells, MHC-Unrestricted T Cell, N.C.* جمله سلولهای *N.K* او لین خط دفاعی در برابر سلولهای توموری هستند. کاهش فعالیت سلولهای *NK* به عنوان

بیماران مبتلا به سرطان پستان، مری و کولورکتال از مراکز دیگر نیز گزارش شده است. (۲۱، ۲۲، ۲۳، ۹، ۱۲، ۲۰) فعالیت NK را می‌توان با استفاده از مدیاتورهای همچون IL-2 و INF- γ وغیره تقویت کرد و با استفاده از پروتکل تولید سلولهای LAK (با استفاده از لتفوستیهای خون محیطی + IL-2+ در *In vitro* و سپس تزریق مجدد سلولهای اتو لوگ به خود مریض، می‌توانیم درمان موسوم به Adoptive Immunotherapy را همزمان با شیمی درمانی، رادیوتراپی و جراحی برای نجات بیمار انجام داد با توجه به مجوز گرفته شده از مؤسسه FDA آمریکا و انجام درمان موفقیت آمیز 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. (۱۶، ۱۴، ۵)

نرمال، انجام دادیم، در درجه اول اندازه گیری 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 نشان دهنده، کاهش شدید در فعالیت NK در بیماران نسبت به افراد نرمال بود و بیانگر تأثیر مستقیم یا غیرمستقیم یاخته های سرطانی روی سیستم ایمنی طبیعی یا فراهم شدن زمینه بروز سرطان و گسترش و متاستاز بر اثر کاهش مصنونیت طبیعی و یا هردو می باشد. میزان فعالیت NK در افراد نرمال برابر با ۶۹ درصد بدست آمد که نسبت به سابقه مطالعه و اندازه گیری NK در کشورهای دیگر با توجه به رفرازهای ذکر شده در پایان مقاله تفاوت معنی داری مشاهده نمی شود و این نشان دهنده این می تواند باشد که میزان فعالیت NK در این گروه از افراد نرمال ایرانی با کشورهای دیگر تفاوت قابل توجهی ندارد. ضمناً کاهش فعالیت NK در

REFERENCES

- 1) Beverley P.C.L.; *Immunological aspects of cancer*, Baltimore, 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 tumor 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: Enhanced 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

- 12) Levy S., Tempe J.L.; Stage-related decrease in natural killer cell activity in untreated patients with mycosis fungoides 1993: 247-57
- 13) Lotzova E.; The role of NK cells in human disease; *Current opinion in Immunol.*, 1, 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) Rosenberg 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.; NK cell defects resulting from thermal injury; *Cellular Immunol.*, 86, 1984: 551-556
- 23) Weiss D.W.; Reflections on tumor origin, Immunogenicity & Immunotherapy cancer *Immunol. Immunother.*, 2, 1977: 11-19
- 24) White side T.L., Herberman R.B.; The role of NK cells in human disease; *Clin. Immunol & Immunopath.*, 53, 1989: 1-23

تقویم همایش‌های علمی دانشگاه
۱۳۷۶-۷۸

ردیف	مشخصات	عنوان برنامه			دانشکده ارائه دهنده پژوهشها	محل برگزاری	زمان برگزاری	ردیف
		سال	ماه	روز				
۱	همایش سراسری و بازآموزی بیماریها و جراحی سینوس و بینی	۱۳۷۶	شهریور	۲۸-۳۱	پژوهشکی	سالان اجتماعات و مجمع‌رسول اکرم(ص)	سال	۱۳۷۶
۲	سومین کنگره و بازآموزی زبان و مامائی همایش نتش دین در بهداشت روان	۱۳۷۶	آبان	۱۹-۲۳	پژوهشکی	مجتمع آمfi تئاتر رازی	سالان اجتماعات و مجمع‌رسول اکرم(ص)	سال
۳	هدایت‌نیانگی - دانشکده پژوهشکی استیتو رو اینژشکی تهران	۱۳۷۶	آذر	۲۴-۲۷	پژوهشکی	مجتمع آمfi تئاتر رازی	سالان اجتماعات و مجمع‌رسول اکرم(ص)	سال
۴	سینیار مراقبت‌های پرستاری پرستاری و مامائی	۱۳۷۶	اسفند	۳ روز	پژوهشکی	سالان اجتماعات دانشکده پرستاری و مامائی	سالان اجتماعات دانشکده پرستاری و مامائی	سال
۵	دومین کنگره سراسری رو اینژشکی فرهنگی و اجتماعی	۱۳۷۶	روز	۴	پژوهشکی	بعداً مشخص خواهد شد.	سالان اجتماعات دانشکده پرستاری و مامائی	سال
۶	کنگره سراسری جامعه پژوهشکان متخصص داخلی فرهنگی و اجتماعی	۱۳۷۷	اردیبهشت	۴ روز	پژوهشکی	مجتمع آمfi تئاتر رازی	سالان اجتماعات دانشکده پرستاری و مامائی	سال
۷	سومین سمنیار سراسری مدارک پژوهشکی مدیریت اسلامی و ایران	۱۳۷۷	خرداد	۳ روز	پژوهشکی	بعداً مشخص خواهد شد	سالان اجتماعات دانشکده پرستاری و مامائی	سال
۸	کنگره سراسری درماتولوژی تازه‌های درماتولوژی تازه‌های ضریب‌های بیستمه	۱۳۷۷	شهریور	۴ روز	پژوهشکی	سالان اجتماعات مجتمع حضرت رسول اکرم(ص)	سالان اجتماعات دانشکده پرستاری و مامائی	سال
۹	تازه‌های ضریب‌های بیستمه	۱۳۷۷	آبان	۴ روز	پژوهشکی	سالان اجتماعات مرکز پژوهشکی فیبروگر سونوگرافی در بیماری‌های مختلف بدن	سالان اجتماعات مرکز پژوهشکی فیبروگر	سال
۱۰	چهارمین سمیناریوم سراسری استرس	۱۳۷۸	اسفند	۴ روز	پژوهشکی	بعداً مشخص خواهد شد	سالان اجتماعات مرکز پژوهشکی فیبروگر	سال
۱۱	چهارمین سمیناریوم سراسری استرس	۱۳۷۸	بهار	۴ روز	پژوهشکی	چهارمین سمیناریوم سراسری استرس	چهارمین سمیناریوم سراسری استرس	سال

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

A.K.Shekhi, 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, radiotherapy, surgery and else) previously.

Measurement of NK 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 ^{51}Cr , and after coculturing the amount of free ^{51}Cr was measured using a gamma counter. The percentage of specific lysis (or NK activity) in different cancerous patients ($35 \pm 2\%$) was statistically (student *t* test) lower than the value obtain in normal persons ($69 \pm 1.5\%$), ($p < 0.0001$).

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

3) Breast cancer

2) Immune system

4) Esophageal cancer

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