

الله الرحمن الرحيم



دانشکده پزشکی

پایان نامه دوره کارشناسی ارشد در رشته ایمنی شناسی پزشکی

بررسی اثر ایمونومدولاتوری روغن کبد کوسه ماهی بر الگوهای سائتوکاینی  $Th_1$  و

$Th_2$  طحالی و نسبت  $CD_4/CD_8$  در لنفوسیت های ارتشاح یافته به داخل

تومور (TIL)

نگارش

منیره حاجی مرادی

استاد راهنما

دکتر زهیر صراف

استاد مشاور

دکتر علی اکبر پورفتح اله

تابستان ۱۳۸۸

«شرم آئینده اعضای هیأت داوران مندرج در پایان نامه کارشناسی ارشد»

بدینوسیله پایان نامه کارشناسی ارشد خانم منیره حاجی مرادی رشته: ایمنی شناسی گرایش: ---  
--- تقدیم می شود. اینجانبان نسخه نهائی این پایان نامه را از نظر فرم و محتوی بررسی و تأیید کرده و  
پذیرش آنرا برای تکمیل درجه کارشناسی ارشد پیشنهاد می کنیم.

نام و نام خانوادگی و امضاء اعضای هیأت داوران:

دکتر زهیر صراف (استاد راهنما)

دکتر علی اکبر پور فتح اله (استاد مشاور)

دکتر جمشید حاجتی (استاد ناظر)

دکتر سید محمد موذنی (استاد ناظر)

دکتر احمد زواران حسینی (نماینده تحصیلات تکمیلی)

**آیین نامه چاپ پایان نامه (رساله) های دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس**

نظر به اینکه چاپ و انتشار پایان نامه (رساله) های تحصیلی دانشجویان دانشگاه تربیت مدرس، مبین بخشی از فعالیت های علمی - پژوهشی دانشگاه است بنابراین به منظور آگاهی و رعایت حقوق دانشگاه، دانش آموختگان این دانشگاه نسبت به رعایت مورد ذیل متعهد می شوند:

ماده ۱: در صورت اتمام به چاپ پایان نامه (رساله) ی خود، مراتب را قبلاً به طور کتبی به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه اطلاع دهد.

ماده ۲: در صفحه سوم کتاب (پس از برگ شناسنامه) عبارت ذیل را چاپ کند.  
«کتاب حاضر، حاصل پایان نامه کارشناسی ارشد/ رساله دکتری نگارنده در رشته **فلسفه معاصر** است که در سال **۱۳۸۸** در دانشکده **علوم تربیتی** دانشگاه **تربیت مدرس** به تصدیق سرکار **مهندس دکتر محمدحسین** مشاوره سرکار **مهندس خانم اجناب آقای دکتر علی اکبر پورنوح** و مشاوره سرکار **خانم اجناب آقای دکتر** از آن دفاع شده است.»

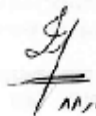
ماده ۳: به منظور جبران بخشی از هزینه های انتشارات دانشگاه، تعداد یک درصد شمارگان کتاب (در هر نوبت چاپ) را به «دفتر نشر آثار علمی» دانشگاه امدا کند. دانشگاه می تواند مازاد نیاز خود را به نفع مرکز نشر درمعرض فروش قرار دهد.

ماده ۴: در صورت عدم رعایت ماده ۳، ۵۰٪ بهای شمارگان چاپ شده را به عنوان خسارت به دانشگاه تربیت مدرس، تأدیه کند.

ماده ۵: دانشجوی متعهد و قبول می کند در صورت خودداری از پرداخت بهای خسارت، دانشگاه می تواند خسارت مذکور را از طریق مراجع قضایی مطالبه و وصول کند. به علاوه به دانشگاه حق می دهد به منظور استیفای حقوق خود، از طریق دادگاه، معادل وجه مذکور در ماده ۴ را از محل توقیف کتابهای عرضه شده نگارنده برای فروش، تأمین نماید.

ماده ۶: اجرائی، **منیره حاجی سار**، دانشجوی رشته **فلسفه معاصر** است.  
تعهد فوق و ضمانت اجرائی آن را قبول کرده، به آن ملتزم می شوم.

نام و نام خانوادگی: **منیره حاجی سار**

تاریخ و امضا:  
  
۱۳۸۸/۸/۱۸

## آیین‌نامه حق مالکیت مادی و معنوی در مورد نتایج پژوهش‌های علمی

### دانشگاه تربیت مدرس

مقدمه: با عنایت به سیاست‌های پژوهشی و فناوری دانشگاه در راستای تحقق و کرامت انسانها که لازمه شکوفایی علمی و فنی است و رعایت حقوق مادی و معنوی دانشگاه و پژوهشگران، لازم است اعضای هیات علمی، دانشجویان و دانش‌آموختگان و دیگر همکاران طرح، در مورد نتایج پژوهش‌های علمی که تحت عناوین پایان‌نامه، رساله و طرح‌های تحقیقاتی با هماهنگی دانشگاه انجام شده است، موارد زیر را رعایت نمایند:

ماده ۱- حق نشر و تکثیر پایان‌نامه / رساله و درآمدهای حاصل از آنها متعلق به دانشگاه می‌باشد ولی حقوق معنوی پدیدآورندگان محفوظ می‌باشد.

ماده ۲- انتشار مقاله یا مقالات مستخرج از پایان‌نامه / رساله به صورت چاپ در نشریات علمی و یا ارائه در مجامع علمی باید به نام دانشگاه بوده و با تایید استاد راهنمای اصلی، یکی از اساتید راهنما، مشاور و یا دانشجوی مسئول مکاتبات مقاله باشد. ولی مسئولیت علمی مقاله مستخرج از پایان‌نامه و رساله به عهده استاد راهنما و دانشجو می‌باشد.

تبصره: در مقالاتی که پس از دانش‌آموختگی بصورت ترکیبی از اطلاعات جدید و نتایج حاصل از پایان‌نامه / رساله نیز منتشر می‌شود نیز باید نام دانشگاه درج شود.

ماده ۳- انتشار کتاب و یا نرم‌افزار و یا آثار ویژه حاصل از نتایج پایان‌نامه / رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی کلیه واحدهای دانشگاه اعم از دانشکده‌ها، مراکز تحقیقاتی، پژوهشکده‌ها، پارک علمی و فناوری و دیگر واحدها باید با مجوز کتبی صادره از معاونت پژوهشی دانشگاه و بر اساس آیین‌نامه‌های مصوب انجام شود.

ماده ۴- ثبت اختراع و تدوین دانش فنی و ارایه یافته‌ها در جشنواره‌های ملی، منطقه‌ای و بین‌المللی که حاصل نتایج مستخرج از پایان‌نامه / رساله و تمامی طرح‌های تحقیقاتی دانشگاه باید با هماهنگی استاد راهنما یا مجری طرح از طریق معاونت پژوهشی دانشگاه انجام گیرد.

ماده ۵- این آیین‌نامه در ۵ ماده و یک تبصره در تاریخ ۸۷/۴/۱ در شورای پژوهشی و در تاریخ ۸۷/۴/۲۳ در هیات رئیسه دانشگاه به تایید رسید و در جلسه ۸۷/۷/۱۵ شورای دانشگاه به تصویب رسیده و از تاریخ تصویب در شورای دانشگاه لازم‌الاجرا است.

“ ”

به آنانکه

فرشتگان آسمانی زندگی ام هستند؛

پدر و مادر مهربانم

و برادر و خواهران عزیزم

## تشکر و قدردانی

به این وسیله از اساتید و تمامی عزیزانی که در مراحل انجام این پایان نامه مرا یاری کردند تشکر و قدردانی می‌کنم:

- از استاد عالیقدر جناب آقای دکتر حسن که راهنمایی هایشان همواره روشنگر مسیرم بوده و هست  
- از استاد مشاور گرامی ام جناب آقای دکتر پورفتح اله، مدیر محترم گروه ایمنی شناسی که شایسته سپاسی بیکران هستند

- از سایر اساتید محترمی که افتخاری شاگردی ایشان همچون یادگاری ارزشمند در تمامی مراحل زندگی همراهم خواهد بود؛ سرکار خانم دکتر ابتکار، جناب آقای دکتر زواران و جناب آقای دکتر مؤذنی  
- از کارشناسان گروه ایمنی شناسی سرکار خانم ها اسکافی و محسنی به خاطر تمام همکاریهای شان در تمام مراحل انجام کار و سرکار خانم حیات کارشناس دانشگاه ایران بخاطر کمک در آزمون فلوسایتومتری

- از دانشجویان گروه ایمنی شناسی به خاطر رهنمود ها و راهنماییهایشان بویژه خانم دکتر شاهرخی، آقایان دکتر مهدوی، دکتر بزرگمهر و ...

- از همکلاسان گرامی آقایان دکتر نامدار و دانشمندی به خاطر همکاریهای بی دریغشان و از دوستان عزیزم سرکار خانم دکتر صفری و رحیمی بخاطر کمک های فراوان و نیز آقایان انصاری و عبدالمحمدی  
- از کلیه پرسنل آموزش و پژوهش دانشکده پزشکی

## چکیده

**هدف:** استفاده از روغن کبد کوسه ماهی (SLO: Shark Liver Oil) بعنوان مکمل درمانی رو به گسترش است. از ترکیبات اصلی آن آلکیل گلیسرول است که در مغزاستخوان و سایر ارگانهای خونساز و بوفور در شیر مادر وجود دارد. هدف از پروژه حاضر، بررسی مکانیسم اثر احتمالی ضد سرطانی SLO است.

**مواد و روشها:** با انجام تست DTH روی موشهای سالم BALB/c، دوز بهینه SLO انتخاب شد. موشهای توموری با پیوند زیر پوستی بافت توموری از موش توموری خودبخودی تهیه شدند. روغن مایع خوراکی (Sun flower Oil) و بافر تایرود (Tyrode) که با آن رقتهایی از SLO تهیه شد، بعنوان دو کنترل به همراه دوز انتخابی از تست DTH، به گروههای مختلف توموری بصورت IP (داخل صفاقی) تزریق شد. سپس الگوی پاسخ سایتوکایینی سلولهای تک هسته ای طحالی (IL-4 و IFN- $\gamma$ ) در گروههای مختلف با تست الایزا مقایسه شد. همچنین با سنجش فلوسایتومتری سلولهای ارتشاحی به ناحیه توموری (TILs: Tumor Infiltrating Lymphocytes) بررسی و میزان بقاء موش ها و روند رشد تومور نیز با اندازه گیری حجم بافت توموری ثبت شد.

**نتایج:** دوز DTH mg/kg/B.W. بعنوان مؤثرترین غلظت برای تحریک ایمنی سلولی در گروه تست انتخاب شد (P=0.009). SLO در مقایسه با سایر گروهها باعث افزایش تولید IFN- $\gamma$  (P=0.009)، افزایش لنفوسیت های T CD $_8^+$  و T CD $_4^+$  در تومور و کاهش نسبت CD $_4$ /CD $_8$  (P=0.047) و کاهش روند رشد تومور شده (P=0.009)، ولی در بقاء تأثیری نداشت (P>0.05).

**نتیجه گیری:** تغییر الگوی سایتوکایینی طحالی به سمت Th $_1$  و تقویت ایمنی سلولی ناشی از آن، فراخوانی بیشتر سلولهای T CD $_8^+$  در بافت توموری و کنترل رشد تومور می تواند نشانه هایی از اثرات ضد توموری SLO باشد.

**واژه های کلیدی:** روغن کبد کوسه ماهی، سرطان سینه، ازدیاد حساسیت تاخیری، اینترفرون گاما، لنفوسیت های ارتشاح یافته به تومور



.....	فصل اول: مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته
.....	۱-۱- سرطان سینه
.....	۲-۱- انواع هیستولوژیک سرطان سینه
.....	۱-۲-۱- فاکتورهای خطر در ابتلا به سرطان سینه
.....	۳-۱- مکانیسم های دفاعی سیستم ایمنی بر ضد سرطان
.....	۱-۳-۱- Immunosurveillance and Cancer Immunoediting
.....	۴-۱- مکانیسم های موثر سیستم ایمنی بر ضد تومورها
.....	۱-۴-۱- ایمنی ذاتی
.....	۲-۴-۱- سلول های NK
.....	۱-۲-۴-۱- سلول های دندریتیک
.....	۲-۲-۴-۱- سلول های NKT
.....	۳-۲-۴-۱- ماکروفاژها
.....	۴-۲-۴-۱- سلول های IEL
.....	۵-۲-۴-۱- سلول های T $\delta\gamma$
.....	۳-۴-۱- ایمنی اختصاصی
.....	۱-۳-۴-۱- آنتی بادی ها
.....	۲-۳-۴-۱- لنفوسیت ها
.....	۵-۱- روش های درمانی سرطان سینه
.....	۱-۵-۱- جراحی
.....	۲-۵-۱- شیمی درمانی
.....	۳-۵-۱- پرتو درمانی
.....	۴-۵-۱- هورمون درمانی
.....	۵-۵-۱- ایمونوتراپی
.....	۱-۵-۵-۱- انتقال سلول های ایمنی
.....	۶-۵-۱- مکمل های دارویی
.....	۶-۱- روغن کبد کوسه ماهی (SLO)
.....	۱-۶-۱- تاریخچه مصرف
.....	۲-۶-۱- مروری بر شیمی ترکیبات و خواص دارویی SLO
.....	اسیدهای چرب چند غیر اشباع N3 (N3- PUFA)
.....	۲-۲-۶-۱- آلکیل گلیسرول
.....	۳-۲-۶-۱- اسکوالن
.....	۳-۶-۱- مضرات استفاده بیش از حد روغن کبد کوسه ماهی

## فصل دوم: مواد و روش ها

- ۱-۲-۱- محلول ها ..... ۳۱
- ۱-۱-۲- بافر فسفات سالین (PBS) ؛ 0.15 مولار .....
- ۲-۱-۲- محیط کشت RPMI- 1640 .....
- ۳-۱-۲- محلول NH<sub>4</sub>Cl (بافر لیز) .....
- ۴-۱-۲- محلول پارافرمالدهید ۲ درصد .....
- ۵-۱-۲- تریپان بلو ۰/۴ درصد .....
- ۶-۱-۲- بافر Tyrode .....
- ۲-۲- وسایل .....
- ۳-۲- دستگاهها .....
- ۴-۲- روغن کبد کوسه ماهی .....
- ۵-۲- اثر SLO بر تست هماگلوآیناسیون در موش های نرمال .....
- ۶-۲- اثر SLO بر ازدیاد حساسیت تاخیری (DTH) در موش های نرمال .....
- ۷-۲- روش توموری کردن موش ها .....
- ۸-۲- تیمار موشهای توموری با روغن کبد کوسه ماهی .....
- ۹-۲- اثر SLO بر سیر رشد تومور .....
- ۱۰-۲- اثر SLO بر میزان بقا موش های توموری .....
- ۱۱-۲- اثر SLO بر درصد زیرجمعیت سلولهای TCD<sub>4</sub><sup>+</sup> و TCD<sub>8</sub><sup>+</sup> در بافت توموری .....
- ۱-۱۱-۲- جداسازی سلولهای ارتشاح یافته به تومور و آزمون فلوسایتومتری .....
- ۱۲-۲- اثر SLO بر الگوی سایتوکاینی لنفوسیت های طحالی .....
- ۱-۱۲-۲- جداسازی سلولهای تک هسته ای از طحال .....
- ۲-۱۲-۲- کشت سلول های تک هسته ای طحال موش .....
- ۳-۱۲-۲- آزمایش ELISA برای تعیین مقدار IFN- $\gamma$  و IL-4 در محلول رویی کشت سلول ها .....
- ۱-۳-۱۲-۲- روش اندازه گیری IFN- $\gamma$  .....
- ۲-۳-۱۲-۲- روش اندازه گیری IL-4 .....
- ۴-۱۲-۲- روش آماری .....

## سوم: نتایج

- ۱-۳- نتایج حاصل از اثر SLO بر پاسخ هماگلوآیناسیون در موش های نرمال .....
- ۲-۳- نتایج حاصل از اثر SLO بر پاسخ DTH در موشهای نرمال .....
- ۳-۳- نتایج حاصل از توموری نمودن موش ها .....
- ۴-۳- نتایج حاصل از اثر SLO بر سیر رشد تومور .....
- ۵-۳- نتایج حاصل از اثر SLO بر میزان بقا موش های توموری .....
- ۶-۳- نتایج حاصل از اثر SLO بر درصد زیرجمعیت سلولهای TCD<sub>4</sub><sup>+</sup> و TCD<sub>8</sub><sup>+</sup> در بافت توموری ..
- ۷-۳- نتایج حاصل از اثر SLO بر الگوی سایتوکاینی طحالی .....

.....	فصل چهارم: بحث، نتیجه گیری و پیشنهادها
.....	۱-۴- بحث
.....	۲-۴- پیشنهاد ها
۸۹.....	فهرست مراجع
.....	چکیده انگلیسی

## فهرست جدول‌ها

عنوان	صفحه
جدول ۱-۱- مکانیسم های اصلی نقص در مراقبت ایمنی؛ بر اساس وابستگی به تومور، میزبان یا هردو.	۷
جدول ۱-۲- نمونه ای از داروهای شیمی درمانی و اثرات آنها بر سیستم ایمنی.	۱۶
جدول ۱-۳- طبقه بندی درمانهای مکمل.	۲۰
جدول ۱-۲- پروتوکل تزریق برای انجام تست DTH و هماگلوتیناسیون. تزریق به صورت IP و به مدت ۵ روز ادامه یافت.	۳۸
جدول ۲-۲- پروتوکل درمان موش های توموری بمدت ۲۰ روز بصورت داخل صفاقی.	۴۲
جدول ۱-۳- نتایج تست هماگلوتیناسیون در گروههای کنترل؛ تیترا آنتی بادی سرمی ضد SRBC.	۵۵
جدول ۲-۳- نتایج تست هماگلوتیناسیون در گروههای تست؛ تیترا آنتی بادی سرمی ضد SRBC.	۵۶
جدول ۳-۳- نتایج تست DTH در گروههای تست پس از زمانهای.	۵۹
جدول ۴-۳- نتایج تست DTH در گروههای کنترل پس از زمانهای.	۶۰
جدول ۵-۳- مقادیر P-VALUE مربوط به تست DTH در گروههای مختلف در مقایسه با گروه کنترل TYRODE پس از ۴۸ ساعت.	۶۱
جدول ۶-۳- نتایج اندازه گیری حجم تومور بر حسب $MM^3$ در گروه های تست و کنترل.	۶۴
جدول ۷-۳- نتایج اندازه گیری حجم تومور؛ تفاوت حجم تومور بین روزهای اول و بیستم درمان بر حسب $MM^3$ .	۶۶
- مقادیر P-VALUE مربوط به میزان تفاوت حجم تومور (بین روزهای اول و بیستم) در گروههای SLO و روغن مایع خوراکی در مقایسه با گروه TYRODE.	۶۷
جدول ۹-۳- میزان بقای موش های توموری گروههای تست (SLO) و کنترل (OIL و TYRODE) بر حسب روز.	۶۸
جدول ۱۰-۳- نتایج بررسی فلوسایتومتری: درصد زیر جمعیت های لنفوسیت T ارتشاحی در تومور.	۷۱
جدول ۱۱-۳- مقادیر P-VALUE مربوط به مقایسه درصد زیر جمعیت های لنفوسیت های T ارتشاحی در تومور.	۷۲
جدول ۱۲-۳- غلظت سایتوکاینهای IL-4 ، IFN- $\Gamma$ و نسبت آنها در گروه های مختلف.	۷۵

## فهرست شکل‌ها

عنوان	صفحه
شکل ۱-۲- پلیمت هماگلوتیناسیون.....	۳۹
شکل ۲-۲- مراحل پیوند زیر پوستی تومور .....	۴۱
شکل ۳-۲- اندازه گیری حجم تومور بوسیله کولیس .....	۴۳
شکل ۱-۳- نمودار نتایج تست هماگلوتیناسیون در گروه‌های تست و کنترل؛ بر اساس $\text{LOG}_2$ تیترا آنتی بادی سرمی ضد SRBC.....	۵۷
شکل ۲-۳- نمودار تاثیر غلظت های مختلف SLO بر پاسخ DTH (میانگین $\pm$ انحراف معیار).....	۶۱
شکل ۳-۳- نمودار سیر رشد تومور (میانگین $\pm$ انحراف معیار) در گروه‌های تست (SLO) و کنترل (TYRODE و OIL: روغن مایع خوراکی).....	۶۵
شکل ۴-۳- نمودار بقای موش‌های توموری در گروه های کنترل ۱ و ۲ (TYRODE و OIL) و تست ۳ (SLO).....	۶۹
شکل ۵-۳- نمودار درصد سلول های $\text{CD}_4^+$ و $\text{CD}_8^+$ در لنفوسیت های ارتشاح یافته به تومور در گروه‌های تست و کنترل (میانگین $\pm$ انحراف معیار).....	۷۲
شکل ۶-۳- نمودار استاندارد غلظت IFN- $\gamma$ با معادله $Y = 411.61X - 73.983$ .....	۷۴
شکل ۷-۳- نمودار استاندارد غلظت IL-4 با معادله $Y = 292.71X - 24.739$ .....	۷۴
شکل ۸-۳- غلظت سایتوکاینهای IFN- $\gamma$ و IL-4 در مایع رویی کشت سلولهای تک هسته ای طحالی در گروه‌های تست و کنترل (میانگین $\pm$ انحراف معیار).....	۷۶
شکل ۱-۴- نقشهای متفاوت سلولهای ایمنی اکتسابی در حین گسترش تومور .....	۸۵
شکل ۲-۴- نقش التهاب حاد و مزمن در تومور .....	۸۶

# فصل اول

مقدمه

و

مروری بر مطالعات گذشته

## فصل اول: مقدمه و مروری بر مطالعات گذشته

### ۱-۱- سرطان سینه

امروزه سرطان بعد از بیماری های قلبی و عروقی دومین عامل مرگ و میر در انسان است. در این میان سرطان سینه، شایع ترین سرطان در خانم ها است و بعد از سرطان ریه مهمترین عامل مرگ و میر در آنهاست [۱]. سالیانه یک میلیون مورد جدید از سرطان سینه در سرتاسر جهان گزارش می شود. این بیماری در کشورهای توسعه یافته اروپایی و شمال آمریکا و بطور کلی در نژاد سفید شیوع بالاتری دارد [۲].

بافت سینه شامل غده های مولد شیر و مجاری است که درگیر سرطان می شوند و همچنین چربی، بافت همبند و بافت های لنفاوی. اکثر تومور هایی که در بافت سینه ایجاد می شوند خوش خیم می باشند، به این معنی که هرگز سرطان سینه نمی شوند [۱]. بعضی از تومورهای سینه که سرطانی می شوند In situ گفته می شوند و از محلی که شروع شده اند، انتشار نمی یابند. سرطان های In situ، بوسیله مجاری بافت سینه (DCIS) <sup>۱</sup> یا بوسیله لوبول ها محصور می شوند (LCIS) <sup>۲</sup>. اکثر این تومورها پیشرفت نکرده و حالت تهاجمی ندارند و غالباً در مراحل اولیه درمان می شوند. بر اعتقاد انکولوژیست ها این سرطان های In situ، سرطان واقعی نیستند و در مراحل اولیه درمان می شوند ولی می توانند یک علامت خطر برای شروع سرطان های مهاجم سینه در آینده باشند. انواع دیگر تومورهای بافت سینه،

---

1 - Ductal Carcinoma In Situ

2 - Lobular Carcinoma In Situ

سرطان های مهاجم یا انتشار یابنده می باشند. این نوع سرطان ها از مجاری و لوبول های سینه شروع شده و پس از عبور از دیواره غدد پستانی به بافت چربی اطراف حمله می کنند [۲].

## ۱-۲- انواع هیستولوژیک سرطان سینه

کارسینوم نئوپلاسم های بدخیم با خاستگاه سلول های اپیتلیال است و سارکوم ها نئوپلاسم های بدخیم ناشی از بافت مزانشیمی یا مشتقات آن می باشد [۳].

عمده سرطان های سینه از نوع آدنوکارسینوما هستند، ۷۰٪ موارد Invasive Ductal Carcinoma است و دیگر انواع هیستولوژیک بیماری بندرت رخ می دهد [۴]. سرطان سینه ممکن است به مناطق نزدیکی مثل گره های لنفاوی زیر بغل یا گردنی متاستاز دهد و یا به مکان های دور مثل استخوان، کبد، ریه و مغز دست اندازی کند. رگزایی لازمه بدخیمی است و تومور بدون دسترسی به تشکیلات رگی نمی تواند متاستاز دهد. در ۱۰٪ بیماران هر دو سینه گرفتار می شود [۴].

## ۱-۲-۱- فاکتورهای خطر در ابتلا به سرطان سینه

- سن: شناخته شده ترین فاکتور ابتلا به سرطان سینه است [۱]. با بالا رفتن سن، میزان ابتلا به سرطان سینه و مرگ و میر ناشی از آن بیشتر می شود؛ بطوریکه تقریباً هر ۱۰ سال در افزایش سن شیوع را دو برابر می کند.
- سابقه خانوادگی و عوامل ژنتیکی: در حدود ۱۰ درصد از موارد ابتلا به این سرطان، یک سابقه خانودگی از بیماری را دارند [۱]. برخی از ژن هایی که استعداد ابتلا به بیماری را افزایش می دهند، شامل: BRCA1 و BRCA2 (مسئول ۵۰-۳۰ درصد سرطان های سینه، تخمدان یا هر دو)، ژن NOEY2 که از پدر به ارث می رسد، ژن موتانتی که مسئول سندرم آتاکسی-تلانژکتازی است و ژن معیوب PTEN (سندرم Cowden) می باشند [۱].



- سن قاعدگی و یائسگی: قاعدگی در سنین پائین، یائسگی دیررس و باروری بعد از سن ۳۰ سالگی، سبب افزایش ریسک ابتلا می شوند [۱] ، [۲].
- عوامل محیطی: مانند پرتو تابی و یا مواد شیمیایی مشابه به استروژن شانس ابتلا به سرطان سینه را افزایش می دهند [۱].
- تغییرات هورمونی: مواجهه بیش از حد با استروژن ها و هورمون درمانی طولانی مدت (HRT)<sup>۱</sup> ، احتمال ابتلا را بیشتر می کند [۱]. نتایج در مورد نقش قرص های ضد بارداری خوراکی<sup>۲</sup> متناقض است، بطوریکه برخی برای آنها نقش مستعد کنندگی ابتلا و برخی خاصیت پروفیلاکتیک برای آنها قایل شده اند [۱] ، [۲]. خانم های با ریسک بالای ابتلا به سرطان، می توانند با مصرف داروی آنتی استروژن تاموکسیفن خطر ابتلا خود به سرطان را کاهش دهند [۱].
- رژیم غذایی و وزن: چاقی و نیز رژیم پرچرب ریسک ابتلا را افزایش می دهد [۱]. رژیم غذایی فاقد آنتی اکسیدان ها و مصرف الکل زیاد نیز مضر است [۸].
- بیماری های مربوط به سینه در گذشته: هایپر پلازی اپی تلیال آتیپیک، کیست فیبروآدنوما و پاپیلومای رحمی و نیز اسکروزیس آدنوزیس خطر ابتلا به سرطان سینه را افزایش می دهند [۲].

### ۱-۳ - مکانیسم های دفاعی سیستم ایمنی بر ضد سرطان

سیستم ایمنی علاوه بر نقش اساسی در مقابله با عوامل بیگانه و عفونی، در حفظ هومئوستاز بدن و از بین بردن تومورها نقش مهم و مؤثری را بر عهده دارد. سیستم دفاعی وظیفه مهمی در دفاع علیه تومورها

1 - Hormone Replacement Therapy

2 Oral contraceptive

و بهبود سرطان ها دارد. اول بار Paul Erlich با توجه به مدارک، فرضیه مراقبت ایمنی<sup>۱</sup> را ارائه داد، مبنی بر اینکه سیستم ایمنی قادر به از بین بردن سلول های توموری می باشد [۱۱]. چنین به نظر می رسد که پدیده مراقبت ایمنی و مکانیسم های دفاعی موجود از کارایی چندانی برخوردار نباشد، چرا که سلول های توموری با استفاده از مکانیسم های گوناگون قادر به تضعیف سیستم ایمنی و گریز از آن می باشند.

### ۱-۳-۱- Immunosurveillance and Cancer Immunoediting

بر اساس مطالعات موشی و انسانی انجام شده، تئوری جدیدی تحت عنوان cancer immunoediting مطرح شده است [۱۲، ۱۳]. در حالیکه نظریه مراقبت ایمنی عملکرد پیشگیرانه میزبان است که بوسیله سیستم ایمنی اکتسابی فقط در مراحل اولیه تغییرات سلولی انجام می شود، نظریه نوین شرکت هر دو بازوی ایمنی ذاتی و اکتسابی را بیان می کند، بطوریکه نه تنها باعث محافظت از میزبان می شوند بلکه ایمنوژنیسیته تومورها را نیز تنظیم<sup>۲</sup> می کنند [۱۴].

Cancer Immunoediting متشکل از سه فرآیند حذف<sup>۳</sup>، تعادل<sup>۴</sup> و فرار<sup>۵</sup> می باشد که تحت عنوان Three Es of Cancer immunoediting خوانده می شوند. پروسه حذف همان مراقبت ایمنی است و اگر موفق به از بین بردن تومور در حال رشد گردد، نشانگر فرایند کامل Editing است، ولی وقتی که اندازه تومور به حد مشخصی برسد فرآیند حذف موفق عمل نکرده که در این حالت به ذخیره خونی بیشتر و تولید پروتئین های مولد ماتریکس و رگزائی نیاز است [۱۵].

رشد تهاجمی باعث تخریب اندکی از بافت های اطراف شده و با پیام های التهابی باعث فراخوانی سلول های ایمنی ذاتی (NK، NKT،  $T\gamma\delta$ ، DC و ماکروفاژ) به محل می شود، که این سلول ها ساختارهای تغییر یافته سلول ها را شناخته، با تولید  $IFN-\gamma$  باعث القاء مکانیسم های ضد تکثیر و آپوپتوزی در سلول های توموری می شوند [۱۶].

---

1- Immunosurveillance

2 -edit

3- Elimination

4- Equilibrium

5- Escape

IFN- $\gamma$  همچنین باعث تولید کموکاین های CXCL10 (IP-10)، CXCL9 (MIG) و CXCL11 (I-TAC) از سلول های توموری و بافت های طبیعی اطراف می شود [۱]. برخی از کموکاین ها اثرات قوی ضدگزائی و اثر کموتاکتیک برای فراخوانی بیشتر سلول های NK و ماکروفاژ را دارد. NK و ماکروفاژهای ارتشاح یافته با تولید IL-12 و IFN- $\gamma$  باعث فعال شدن متقابل یکدیگر شده و با مکانیسم هایی شامل TNF، پرفورین، واسطه های التهابی اکسیژنی و نیتروژنی سلول های توموری را تخریب می کنند. وقایع ایمنی ذاتی پاسخ های ایمنی اکتسابی را تقویت می کنند؛ سلول های توموری کشته شده با NK و ماکروفاژ، بوسیله سلول های دندریتیک بلعیده شده و به غدد لنفاوی مهاجرت می کنند و به سلول های  $CD_4^+$  T یا  $CD_8^+$  بکر عرضه می شوند [۱]. سلول های  $CD_4^+$  T و  $CD_8^+$  اختصاصی تومور به ناحیه توموری مهاجرت کرده، لنفوسیت های T کشنده، سلول های توموری باقی مانده را تخریب می کنند [۱].

تعادل پروسه ای است که در آن سیستم ایمنی تولید انواعی از سلول های توموری را تشدید و تقویت می کند که توانائی بیشتری برای بقاء و زنده ماندن در برابر حملات سیستم ایمنی را دارند. فرار نیز باعث رشد غیر کنترل شونده تومور می شود [۲۰].

مکانیسم های اصلی نقص در مراقبت ایمنی مطابق جدول ۱-۱ می توانند در سه دسته وابسته به تومور، وابسته به میزبان و وابسته به تومور و میزبان هر دو، قرار گیرند [۱۴].

جدول ۱-۱- مکانیسم های اصلی نقص در مراقبت ایمنی؛ بر اساس وابستگی به تومور، میزان یا هر دو.

✖	Prevailing mechanism	Cytokine and/or growth factor
<i>Tumor dependent</i>		
Genomic instability, HLA class I antigen abnormalities, fetal type nonclassical HLA class I molecules upregulation, epitope immunodominance	-	
Tumor apoptosis inhibition by defective death receptor signaling	-	
Apoptosis of activated T cells induced by (a) IL-2 <sup>a(s)</sup> tumor cells (a) or by microvesicles release (b) and tumor cannibalism (c)		
Tumor constitutive activation of Stat 3 and NF-κB signaling	IFNβ-RANTES-IL-6-IL-12-TNFα (the “danger signal”) decreased <sup>a(s)</sup> ; IL-10-VEGF-others increased <sup>a(ss)</sup> ; EGF unchanged <sup>a(ss)</sup>	
<i>Host dependent</i>		
CD4+CD25+ regulatory T cells (Treg) CD4+ T cells anergy (a) and Th2 antitumor immunity diversion (b)	IL-2 decreased <sup>a(d)</sup> , IL-10 increased <sup>a(ss)</sup> (b) IL-4-IL-5 increased <sup>a(ss)</sup>	
Myeloid suppressor cells	IL-10-VEGF-GM-CSF-IL-6-TGFβ increased <sup>a(ss)</sup>	
<i>Tumor and host dependent</i>		
Lack of co-stimulation molecules	IL-2 decreased <sup>a(s)</sup>	
Immunosuppressive cytokines	IL-10-TGFβ-VEGF-PGE2 increased <sup>a(ss)</sup>	
Also see text.		
<sup>a</sup> Immunological action: s, stimulatory; ss, suppressive; d, dual.		

از جمله مکانیسم های احتمالی فرار تومور به قرار زیر می باشد:

- کاهش بروز مولکول های MHC-I بر سطح سلول های توموری که سبب کاهش تعداد و نیز

فعالیت سلول های CTL می گردد [۱].