پژوهش در پزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی
سال ۲۶، شماره۲، صفحات ۱۲۱-۱۱۵ (تابستان ۱۳۸۱)

Original Article

بررسی سیستم سازگاری نسجی کلاس یک بر روی رده‌های سلولی سرطانی مشتق شده از مرحلهٔ ابتدایی و متاستاز ملانومای انسان

دکتر علیرضا عندلیب*، دکتر آنا ماری **، دکتر جان لوری**، پرفسور روبرت ریس**

* دانشگاه علوم پزشکی اصفهان

** انستیتو تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی شفیلد، انگلستان

خلاصه

سابقه و هدف: *سلولهایی که واجد نقصان یا فقدان پروتئینهای ملکول سازگاری نسجی کلاس یک باشند قادر به معرفی آنتی‌ژنهای آندوژنوس ویرال یا تومورال به لنفوسیت‌های سیتوتوکسیک نمی‌باشند. این نقص می‌تواند راهی برای پنهان ماندن سلولهای سرطانی فاقد MHC از دید سلولهای ایمنی در بدن میزبان باشد.*

مواد و روشها: *از آنتی‌بادی مونوکلونال W6/32(IgG2) و رده‌های سلولی سرطانی مشتق شده از مراحل اولیه ملانومای انسان و نیز مراحل متاستاز همان بیماران سنجش کمی آنتی‌ژنهای سیستم MHC بر روی سلولها با استفاده از فلوسیتومتری جهت بررسی تغییرات این آنتی‌ژن در طی پیشرفت سرطان استفاده گردید.*

یافته‌ها: *تمامی رده‌های سلولی ملانومای مطالعه شده واجد ظهور ملکولهای سازگاری نسجی کلاس یک بودند، ولی دو رده از سه رده سلولهای مشتق شده از مرحلهٔ متاستاز، مقدار کمتری از این آنتی‌ژن را بر روی خود بروز نمودند. اینترفرونها بطور نسبی قادر به افزایش بروز این آنتی‌ژنها بر روی سلولهای مطالعه شده بودند ولی تأثیرپذیری کمتر سلولهای متاستاز نسبت به سلولهای اولیه سرطانی مشاهده گردید. چنین خصوصیتی برای TNF-α بر روی یک جفت رده سلولی نیز مشخص گردید، ولی TGFβ2 قادر به کاهش نسبی ظهور این آنتی‌ژن بر روی تمامی سلولهای مطالعه شده بود.*

نتیجه‌گیری و توصیه‌ها: *با توجه به مطالعات مختلف بر روی سایر انواع متفاوت سرطان، چنین استنباط می‌گردد که حذف، نقص یا کاهش بروز پروتئینهای کلاس یک سیستم سازگاری نسجی یا هاپلوتایپهای آنها بعنوان یکی از راههای فرار سلولهای متاستاز از سیستم ایمنی میزبان می‌باشد. بنابراین تغییرات قابل انجام در جهت ایجاد یا افزایش این آنتی‌ژنها بر روی سلولهای سرطانی (مثل استفاده از سیتوکاینها) می‌تواند بعنوان مدلی جهت بررسی راههای درمانی مطرح باشد.*

واژگان کلیدی: *سیستم سازگاری نسجی کلاس یک، سلولهای سرطانی، ملانوما، متاستاز.*

مقدمه

ملکولهای MHC (Major Histocompatibility Complex) کلاس یک بر روی سلولها وظیفه معرفی پروتئینهای آندوژنوس مثل آنتی‌ژنهای ویروسی یا توموری به لنفوسیت‌های $CD8^+$ یا CTL (Cytotoxic T Lymphocyte) را بعهده دارند. بنابراین بروز ملکولهای پروتئینی کلاس یک سیستم سازگاری نسجی بر روی سلولهای تومورها لازمه ایجاد یک پاسخ فعال سلولهای T ایمنی بر علیه نئوپلاسم می‌باشد (۱). در نتیجه تصور می‌گردد که سلولهای توموری که فاقد ظهور ژنهای MHC باشند و یا بروز پروتئینهای آنتی‌ژنی MHC آنها بر روی سطح سلولی ناقص یا کاهش یافته باشد، ممکن است از دید سیستم ایمنی میزبان پنهان بمانند (۲،۳). از طرف دیگر، تومورهایی که توانایی آنتی‌ژنیک بودن را دارند ممکن است مقادیر کمتری از بروز MHC کلاس یک را نسبت به سلولهای غیرسرطانی اطرافشان داشته باشند، و در

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]

نتیجه اپی‌توپهای آنتی‌ژنی شکل گرفته بر روی تومور که سلولهای ایمنی، توانایی شناسایی آنها را دارند ممکن است از تشخیص بوسیله CTLهای اختصاصی تومور پنهان بماند (۴،۵). تجربیات آزمایشگاهی نشان داده است که وارد نمودن ژن کلاس یک سازگاری نسجی با تکنیک ترانسفکشن بداخل سلولهای سرطانی فاقد یا ناقص کلاس یک توانسته است بروز پروتئین کلاس یک را افزایش داده و در نتیجه خصوصیت ایمونوژنیک را به سلولها برگرداند (۶). شواهد آزمایشگاهی فراوانی نشان داده است که ویروسهای اونکوژنیک، اونکوژنها، اینترفرونها و اینترلوکین‌ها می‌توانند بر روی بروز آنتی‌ژن کلاس یک سیستم توموری اثر بگذارند (۱،۷،۸). چنین مکانیسم‌هایی در توضیح بقاء و یا فرار سلولهای نئوپلاسم از تخریب سیستم ایمنی شامل نقص یا از بین رفتن بروز ملکول پروتئینی میکروگلوبولین بتا دو، (T cell Receptor) TCR و MHC بر روی سلولها بیان شده است (۴،۹). در این راستا القاء اینترفرونها یا اینترلوکینها به سلولهای سرطانی و یا انتقال ژنهای آنها به این سلولها، باعث کاهش خصوصیات متاستاتیک و افزایش خصوصیت آنتی‌ژنیک سلولها گردیده و لذا استراتژیی برای درمان نئوپلاسمهایی که از چنین مکانیسمهایی تبعیت می‌کنند، قابل تبیین خواهد بود (۱۰). از آنجائیکه سیر گسترش و تکوین سرطان چند مرحله‌ای است لذا یافتن مکانیسمهایی که منجر به متاستاز شدن تومور گردد، از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. استفاده از سیستم کشت سلولی در آزمایشگاه و انجام تجربیات در مدل آزمایشگاهی و سپس گسترش و آزمایش مفاهیم حاصل در مدلهای حیوانی و یا انسانی امکان فرضیه‌سازی فیزیوپاتولوژی بیماری را فراهم نموده است. بنابراین با انتخاب نمونه‌های رده‌های سلولی سرطانی مشتق شده از یک بیمار در مراحل مختلف بیماری، راهی برای مقایسه سیر گسترش سرطان مهیا شده است.

در این بررسی از لحاظ آنتی‌ژنهای درگیر سیستم ایمنی، ظهور کمی MHC کلاس یک در رده‌های سلولی سرطانی ملانومای انسان مشتق شده از مراحل ابتدائی بیماری و مراحل متاستاتیک بیماری، مقایسه شده است. همچنین با بررسی میزان پاسخ‌دهی این سیستم به IFNα، IFNγ، TNFα و TGFβ2، راهی برای درک مکانیسم اثر سیتوکاین‌ها (بعنوان مدل آزمایشگاهی برای سنجش سیتوکاین تراپی) در مراحل مختلف بیماری مهیا گردید. بعلاوه نتایج حاصل با اطلاعات حاصل از رده سلولی غیرسرطانی فیبروبلاست جهت درک مقادیر بروز پروتئین بر روی سلولها، مقایسه گردید.

مواد و روشها

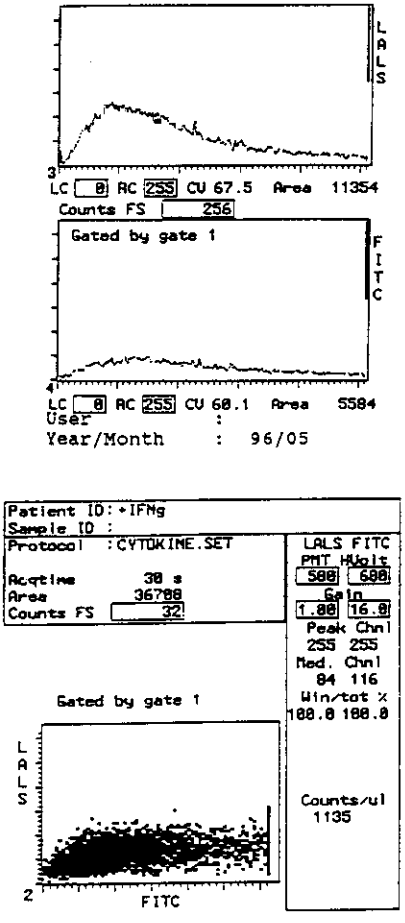
از بیماران مبتلا به ملانوما در مرحله اولیه بیماری و سپس ۸۴-۴۰ ماه بعد از زخمهای متاستاز همان بیماران نمونه‌برداری شده و رده‌های سلولی ایجاد شده تحت نام WM اولیه و متاستاز در انیستیتو ویستارکالیفرنیا توسط M. Herlyn نامگذاری (۱۱) و جهت مطالعات بعدی اهداء گردید. رده‌های سلولی انتخاب شده عبارت بودند از WM983B(M)/WM983A(P)، WM1361A(P)/ WM1361C(M) و WM793(P)/WM1205(M)، بترتیب مشتق از زخم اولیه (Primary=P) و زخم متاستاز (Metastasis=M). هر جفت اخذ شده از یک بیمار، بهمراه رده سلولی غیرسرطانی فیبروبلاست (MRC-5) و رده سلولی ملانومای انسانی (A375)، بعنوان کنترل و مقایسه انتخاب گردیدند. سلول فیبروبلاست بعنوان یک رده سلولی غیر بدخیم و شناخته شده از بانک سلولی، جهت مقایسه مقدار پروتئین غشا به سلولهای WM انتخاب گردید. A375 نیز بعنوان یک رده سلولی آزمایشگاهی استاندارد که ویژگی‌های آن شناخته شده است، جهت مقایسه نتایج تجربیات انتخاب شد.

تست سنجش HLA کلاس یک به روش RT-PCR انجام گردید و قرابت ژنتیکی سلولهای جفت را نیز تأیید نمود. سلولها در محیط کشت Dulbecco's Life Technologies Ltd; Paisly, Scotland) واجد ۱۰٪ فتال کالف سرم در انکوباتور حاوی ۵٪ Co_2 و دمای ۳۷ درجه سانتیگراد مرطوب نگهداری شدند. اینترفرون گاما به مقدار ۵۰۰ واحد، TNF-α به مقدار ۱۰۰۰ واحد (Boehring Ingelheim)، اینترفرون آلفا به مقدار ۵۰۰ واحد (Wellcome Diagnostics) و TGFβ2 (Sandoz Ltd) به میزان ۵ نانوگرم در میلی‌لیتر محیط کشت استفاده گردید.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]

اثر سیتوکاین‌ها بر روی ظهور آنتی‌ژن کلاس یک اندازه‌گیری گردید. سلولها در محیط کشت فاقد سیتوکاین در فلاسک ۲۵ سانتی‌متر مکعب کشت گردیدند. قبل از اینکه تمامی سطح فلاسک پر شود، بصورت subconfluent درو شده و پس از شستشو با PBS به تعداد $۳-۵\times۱۰^{۵}$ سلول در هر چاهک از پلیت ٦ چاهکی در ۲ میلی‌لیتر محیط واجد ۱۰٪ فتال کالف سرم به مدت ۲٤ ساعت انکوبه شدند. پس از این مدت سلولها به کف پلاستیکی چاهک چسبیده و وارد چرخه سلولی شده و مراحل پرولیفراسیون انجام می‌گرفت. ۲٤ ساعت بعد محیط کشت هر چاهک با ۲ میلی‌لیتر محیط کشت تازه فاقد فتال کالف سرم تعویض شده و بعلاوه میزان تعیین شده سیتوکاین به آن اضافه می‌گردید و برای مدت ٤۸ ساعت در انکوباتور ۳۷°C نگهداری می‌گردید. پس از ٤۸ ساعت، محیط کشت چاهک‌ها خارج و سلولها دوبار با PBS شستشو داده شده و به آن ۰/۵ میلی‌لیتر ورسین (۰/۲ گرم EDTA در ۱ میلی‌لیتر PBS) اضافه شده پلیت‌ها برای مدت ۱۰-۵ دقیقه انکوبه شده تا سلولها از کف چاهک‌ها جدا شده و سلولهای آزاد شده پس از شستشو و سانتریفوژ جهت رنگ‌آمیزی با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال آماده می‌گردیدند.

آنتی‌بادی مونوکلونال W6/32 (IgG2) بر علیه آنتی‌ژن HLA Class-I بکار برده شد و آنتی‌بادی کنژوگه فلورسنت ثانویه FITC برعلیه جزء F(ab)2 بصورت کنژوگه goat anti-mouse جهت کشف آنتی‌بادی اولیه استفاده گردید. علاوه بر این رنگ آمیزی کنترل با استفاده از FITC بر روی سلولها انجام گردید. سلولهای هر چاهک در لوله آزمایش با ده میکرولیتر آنتی‌بادی اولیه برای مدت ۳۰-۲۰ دقیقه در ٤°C همراه با تکان دادن اتفاقی تیمار گردید و پس از دوبار شستشو، آنتی‌بادی اضافی با PBS حاوی ۱٪ سرم، با ۱ میکرولیتر آنتی‌بادی ثانویه (FITC) رقیق شده در ۹۹ میکرولیتر PBS حاوی ۱ درصد سرم به مدت ۳۰دقیقه در ٤°C و در تاریکی همراه با تکان دادن اتفاقی لوله‌ها مجاور می‌گردید. آنگاه پس از شستشو و سانتریفوژ، پلیت سلولی را در ۳۰۰ میکرولیتر PBS حاوی ۱٪ سرم سوسپانسیون گردید و سوسپانسیون سلولی با فلوسیتومتری (Ortho Diagnostics Ltd) واجد نرم‌افزار آنالیز آنتی‌ژنها سطحی، و اندازه‌گیری ده هزار سلول در هر مرتبه اندازه‌گیری شد. آنتی‌ژن موجود بر روی سطح سلولی توسط آنتی‌بادی مونوکلونال اولیه W6/32 پوشش داده شده بود، سپس آنتی‌بادی فلورسنت ثانویه FITC به آنتی‌بادی اولیه متصل می‌گردید، در نتیجه در فلوسیتومتری، هنگام عبور سلول واجد آنتی‌بادی ثانویه از جلو اشعه لیزر و یا مقادیر نورهای جذب شده توسط فلورسنت که بازتاب می‌نماید، توسط دتکتورهای الکترونی دستگاه بصورت مقادیر کمی یا گراف آماری و اعداد ریاضی نشان داده می‌شود (نمودار ۱). بر این مبنا سلولهایی که فاقد آنتی‌بادی اولیه (کنترل) بودند، مقایسه می‌شدند. لذا اعداد، نشاندهنده مقادیر کمی براساس سلولهای فاقد آنتی‌بادی متصل به آنتی‌ژن مورد نظر می‌باشند.



نمودار ۱: نمودارهای حاصل از تجزیه و تحلیل داده‌های بررسی $۱۰^{٤}$ سلول و بررسی میزان شدت فلورسنت متصل به رسپتورهای سطحی سلولی که به صورت medium channel number نشان داده شده است. در مطالعه حاضر میزان فلورسنت کنژوگه بر روی سلولها مقایسه شده است و داده‌ها نشان‌دهنده کمیت نسبی مقایسه‌ای آنتی‌ژن بین رده‌های مختلف سلولی و کنترل منفی می‌باشد.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]

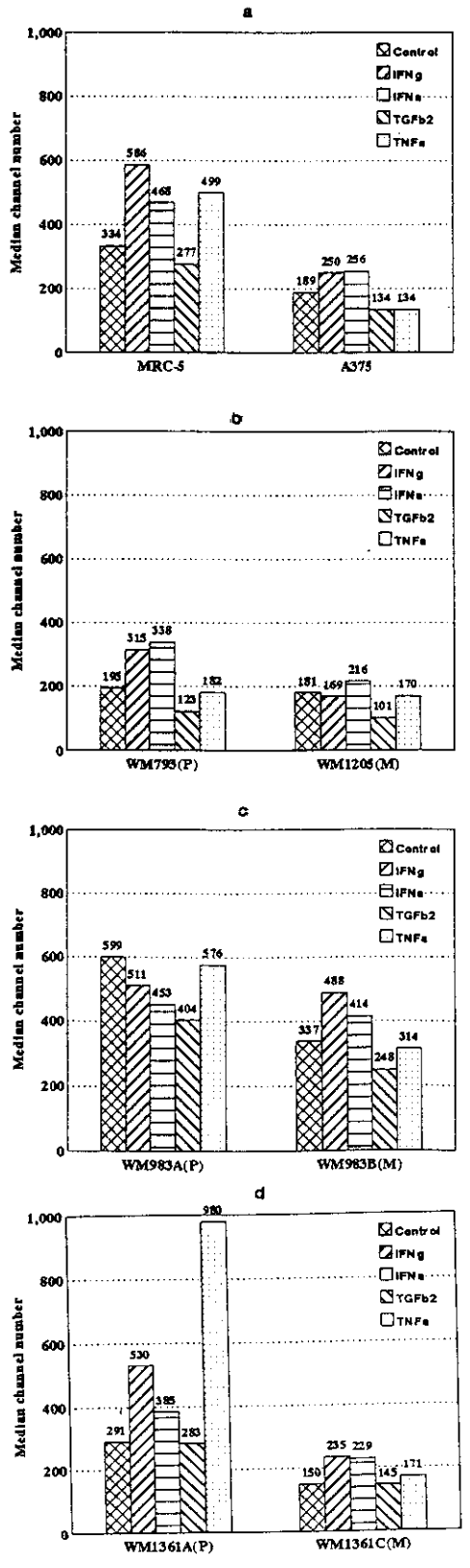
اطلاعات حاصل بصورت مقادیر فلورسنت متصل به آنتی‌بادیهای متصل به پروتئینهای کلاس یک بر روی سلولها اندازه‌گیری گردید. مقادیر بدست آمده با کنترل‌های FITC و فاقد آنتی‌بادی اولیه مقایسه گردید. در نمودار ۱ آنالیز حاصل از فلوسیتومتری میزان نسبی ظهور آنتی‌ژنها بر روی سلولها در مقایسه با کنترل منفی (عدم وجود آنتی‌بادی اولیه) بصورت اعداد و هیستوگرام نشان داده شده است. هر آزمایش ۵-۳ بار تکرار گردیده و حاصل بصورت میانگین میانه‌های مقدار فلورسنت ادغام شده در آنتی‌بادی ثانویه بصورت نمودارهای ستونی مقایسه شده است.

یافته‌ها

تمامی سلولهای آزمایش شده واجد توانایی بروز MHC Class-I بودند ولی کمیت ظهور این آنتی‌ژن بر روی سلولها متفاوت بود. چنانچه در نمودار شماره ۲ (a) نشان داده شده است، هر دو رده سلولی فیبروبلاست و سلول ملانومای A375 توانایی بروز آنتی‌ژن کلاس یک را دارا هستند ولی فیبروبلاست تقریباً دو برابر سلول سرطانی توانایی ظهور این آنتی‌ژن را دارد.

در نمودار شماره ۲ (c,d) نشان داده شده است که در سلولهای ملانومای جفت مشتق شده از یک بیمار، در رده‌های متاستاز سلولی، ظهور این آنتی‌ژن به میزان نصف سلولهای سرطانی همان بیمار، مشتق شده در مراحل اولیه بیماری بوده است. ولی در جفت WM793(P)/ WM1205(M) هر دو رده سلولی متاستاز و اولیه به میزان یکسانی ظهور این آنتی‌ژن کلاس یک را موجب شده بودند.

از لحاظ پاسخ به سیتوکاین، تغییرات کمی (اکثراً افزایش) در بروز آنتی‌ژن کلاس یک بوسیله اینترفرون آلفا و گاما حاصل گردید که نشان دهنده وجود رسپتور سیتوکاین‌های مذکور بر روی سلولها و انتقام پیام به هسته سلولی می‌باشد. از لحاظ کمی، میزان پاسخ به IFNγ و IFNα در یک سلول یکسان نیست. بنابراین سلولهای متفاوت از لحاظ بافتی و یا متفاوت از لحاظ مرحله پیشرفت (stage) بیماری، پاسخهای متفاوتی به این دو سیستوکاین می‌دهند.



نمودار ۲: بررسی مقایسه‌ای بروز MHC Class I بر روی سلولهای سرطانی ملانومای انسانی تحت آزمایش. میزان بروز بر روی کنترل منفی (نمونه فاقد آنتی‌بادی اولیه) برابر صفر محاسبه شده است. مقایسه میانگین توانایی تغییر آنتی‌ژن کلاس یک توسط سیتوکاین‌ها از لحاظ آماری معنی‌دار می‌باشد ($p<0.05$)

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]

چنانچه در نمودار ۲ مشاهده می‌گردد، سلولهای غیرسرطانی فیبروبلاست به IFNγ و IFNα پاسخ داده ولی شدت این پاسخ در IFNγ بیشتر است (p<۰/۰۵). در سلولهای سرطانی A375 با اینکه پاسخ به هر دو اینترفرون دیده می‌شود ولی شدت پاسخ از رده سلولی غیرسرطانی کمتر است. نشان داده شد TGFβ2 در اکثر سلولها ظهور MHC Class-I را کاهش می‌دهد. TNFα در سلول غیرسرطانی فیبروبلاست قادر به افزایش این آنتی‌ژن بود، ولی در A375 آنتی‌ژن کلاس یک این حساسیت دیده نشد. TNFα فقط در سلولهای اولیه WM1361A(P) آنتی‌ژن کلاس یک را به میزان زیادی افزایش داد این در حالیست که در سلولهای متاستاز همان رده WM1361C(M) این اثر مشاهده نگردید.

مقایسه سلولهای ملانومای متاستاز با ملانومای مراحل اولیه در همان بیمار نشان داد پاسخ سلولها به IFNγ در جفت (d) کمتر و در جفت (b) بدون پاسخ بوده است. در مورد IFNα نیز کاهش پاسخ در متاستاز مشاهده شده است. این عدم یا کاهش پاسخ در متاستاز برای جفت (c) در اینگونه آزمایشات مشاهده نگردید.

بحث

فرایند متاستاز شدن سرطان در چندین مرحله صورت می‌گیرد. در نهایت سلولها بایستی واجد یا فاقد صفاتی شوند که بتوانند تومور را به مراحل پیشرفته رسانده و سلولهای سرطانی را از سیستم ایمنی میزبان پنهان نمایند (۴،۷،۸). روشهای ایمنوهیستوشیمیایی و/ یا فلوسیتومتری در مطالعات بررسی آنتی‌ژنها در سلولها بکار برده شده است. فلوسیتومتری این امکان را فراهم نموده که پروتئینهای ویژه سطحی سلولی بطور اختصاصی مورد ارزیابی کمی قرار گیرند.

در مطالعه حاضر، میزان بروز پروتئین سازگاری نسجی کلاس یک بر روی سلولهای سرطانی A375 و غیرسرطانی فیبروبلاست بعنوان استاندارد و شناخته بودن رده سلولی و داشتن مقادیر کمی بروز آنتی‌ژنها مقایسه گردید، همچنین مقادیر بروز این آنتی‌ژن بر روی رده‌های سلولی سرطانی WM مشتق شده از یک فرد در مراحل ابتدایی بیماری و پیشرفته آن مقایسه شد. نتایج نشان داد که همه سلولهای مورد آزمایش قادر به بروز آنتی‌ژن کلاس یک می‌باشند، ولی در ۲ رده از ۳ رده سلولی جفت در متاستازها، میزان بروز MHC کلاس یک تقریباً نصف سلولهای اولیه است. این یافته با برخی از مطالعات پیشین همخوانی دارد (۸)، ولی این سئوال باقی می‌ماند که حد حداقل کاهش آنتی‌ژن بر روی سلول چیست؟ و چه میزان MHC بر روی سلول لازم است تا بتواند سیستم CTL را تحریک نماید؟ از طرف دیگر هنوز بطور کامل واضح نیست که کاهش یا نقصان در سیستم MHC کلاس یک برای پنهان شدن از سیستم ایمنی میزبان برای ایجاد حالت متاستاز کافی است یا اینکه بایستی تغییرات دیگری شامل نقصان در ایجاد کنترل‌های منفی رشد، استقلال در عدم نیاز به فاکتور رشد، ایجاد موتاسیون در اونکوژنها و ... اتفاق افتد؟ (۱۴-۱۲).

برخی محققین اعتقاد دارند سلولهای توموری با کاهش میزان بروز آنتی‌ژن کلاس یک قادر به القاء CTL نمی‌باشند (۳)، همچنین عنوان شده است اختلال آنتی‌ژن کلاس یک ممکن است نقشی در پرولیفراسیون سلولهای بدخیم و پتانسیل متاستاز شدن داشته باشد (۱۵). کاهش در بروز آنتی‌ژن کلاس یک نیز با غیرقابل کنترل شدن سلولهای بدخیم و گسترش متاستاتیک رابطه نشان داده است (۱۶). برعکس، برگرداندن القا ژن کلاس یک در سلولها، قادر به کنترل رشد سلولهای بدخیم بوده است (بنابراین با استفاده از این ایده کوششی موفقیت‌آمیز جهت درمان برداشته شده است) (۱۷). در مدلهای تجربی نشان داده شده است که افزایش بروز آنتی‌ژن MHC بر روی سلولهای سرطانی قادر است توانایی تومروژنیسیتی را کاهش، ایمنوژنیسیتی را افزایش و توانایی متاستاز شدن را کاهش دهد. این افزایش با اثر بعضی از سیتوکاین‌ها قابل حصول است (۲،۱۰،۱۷). افزایش یا بروز آنتی‌ژن کلاس یک در سلول توموری چه در in vivo و چه در in vitro، قادر به ایجاد نوعی CTL اختصاصی بوده است (۱۸). با استفاده از آنتی‌سنسهای DNA بر علیه آنتی‌ژن کلاس یک و کاهش بروز این آنتی‌ژن در سلول نشان داده شده است که توانایی بدخیمی سلولها افزایش می‌یابد (۱۹)، بنابراین مشخص شد افزایش بالای کلاس یک موجب از بین رفتن فنوتیپ‌های بدخیمی متاستاتیک شده است. Marincola و همکاران نشان دادند سلولهای ملانوما ممکن است توانایی

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]

بروز یا ظهور آنتی‌ژن HLA را از دست دهند و یا آللی از HLA (مثل HLA-A,B) را از دست دهند (۲۰). این تجربیات بعداً در سرطانهای پستان، سرویکس، کولون، حنجره، پانکراس و پروستات گزارش گردیده است و امروزه بعنوان یکی از راههای فرار تومور شناخته شده است (۲۱).

اینترفرونها قادر به افزایش MHC در سلولها هستند و این توانایی در هر دو سلولهای غیرسرطانی (MRC-5) و سرطانی (A375) یافت گردید. البته توانایی در میزان بروز بستگی به نوع سلول یا سیتوکاین دارد. این پدیده کاهش یا فقدان پاسخ به اینترفرون یا TNF-α در سلولهای مرحله پیشرفته متاستاز ممکن است راهی برای مقاومت سلولها در سایر بافتها و برخورد با عوامل ایمنی میزبان باشد. علاوه بر این راههای دیگری مثل فقدان یا نقص در بروز پروتئینهای ترانسپورت‌کننده آنتی‌ژن در داخل سلول (TAP1-2) نیز باعث عدم ظهور MHC بر روی سلول گشته که از جمله مکانیسمهای فرار سلول تلقی می‌گردد (٤). این پدیده در سرطانهای سرویکس، ریه، کولون و کارسینومای پستان و تعداد زیادی از سرطانهای دیگر گزارش شده است (۲۲).

به نظر می‌رسد افزایش یا کاهش میزان MHC در سلولها به بروز بعضی اونکوژنها بستگی دارد، همچنین تغییرات نظم اتوکرین یا پاراکرین سیتوکاین‌ها نیز می‌تواند باعث تغییرات کمی در MHC گردد (۷،۸،۲۰). به هر حال آنچه که از این مدل تجربی برمی‌آید و نیز با تجربیات بافت شناسی همخوانی دارد (۲۳،۱۳،۸،٦،٥) کاهش بروز MHC بر روی ۲ رده از ۳ ردهٔ سلولی جفت آزمایش شده و بعلاوه کاهش پاسخ به اینترفرون‌ها در سلولهای متاستاز، می‌تواند نمادی از مقاومت متاستازها و سیتوکاین‌ها و احتمالاً راهی برای فرار سلولهای سرطانی متاستاز از ایمنی میزبان باشد. تحقیقات گسترده‌تر در این زمینه باعث روشن شدن مکانیسمهای مقاومت و پاسخ میزبان و در نتیجه پیدایش راههای درمان خواهد بود.

REFERENCES

1- Moller P, Hammerling GJ. The role of surface HLA-A, B, and C molecules in tumor immunity. Cancer Surv 1992; 13: 101-27.

2- Rosenberg SA. Adoptive immunotherapy for cancer. In: Paul WE (editor). Immunology recognition and response. 1991; W.H. Freeman and company, New York, p: 109-20.

3- Oliver RT, Nouri AM. T cell immune response to cancer in human and its relevance for immunodiagnosis and therapy. Cancer Surv 1991; 13: 173-204.

4- Restifo NP, Kawakemi Y, Marincola F, et al. Molecular mechanisms used by tumors to escape immune recognition: immunogenetherapy and the cell biology of major histocompatibility complex class I. J Immunother 1993; 14: 182-90.

5- Ruiter DJ, Mattijssen V, Broecker EB, et al. MHC antigens in human melanomas. Semin Cancer Biol 1991; 2: 35-45.

6- Garrido F, Ruiz-Cabello F. MHC expression on human tumors; its relevance for local tumor growth and metastasis. Semin Cancer Biol 1991; 2: 3-10.

7- Elliott BE, Carlow DA, Rodricks AM, Wade A. Perspective on the role of MHC antigens in normal and malignant cell development. Adv Cancer Res 1989; 53: 181-239.

8- Cohen EP, Kim TS. Neoplastic cells that express low levels of MHC class I determinants escape host immunity. Semin Cancer Biol 1994; 5: 419-28.

9- Kawakemi Y, Nishimura MI, Restifo NP, et al. T cell recognition of human melanoma antigens. J Immmunother 1993; 14: 88-93.

10- Anichini A, Mortarini R, Parmiani G. The role of cytokines in the modulation of cell surfaces antigens of human melanoma. Int J Biol Markers 1993; 8: 151-4.

11- Herlyn M. Human melanoma: development and progression. Cancer Met Rev 1990; 9: 101-12.

12- Lupetti R, Sensi M, Mortarini R, et al. N-ras mutation and susceptibility to lymphokine-activated killer cells in human melanoma. Melanoma Res 1994; 4: 9-11.

13- Shekhar PV, Aslakson CS, Miller FR. Molecular events in metastatic progression. Semin Cancer Biol 1993; 4: 193-204.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]

14- Kerbel RS. Expression of multi-cytokine resistance and multi-growth factor independence in advanced stage metastatic cancer. Malignant melanoma as a paradigm. Am J Path 1992; 141: 519-24.

15- Gattoni-celli S, Calorini L, Byers HR, et al. Abnormalities in HLA class I antigen expression by melanoma cells: structural characterization and functional implications. J Invest Dermatol 1993; 100(2 Suppl): 226-30.

16- Smith MEF. MHC antigen expression in colorectal tumors. Semin Cancer Biol 1991; 2: 17-21.

17- Restiffo NP. Antigen presentation by IFNg releasing tumor cells. In: Forni G, Foa R, Santoni A, editors. Cytokine-induced tumor immunogenicity. 1994; Academic Press Ltd, p:307-23.

18- Soony TW, Hui KM. Locus specific transcriptional control of HLA genes. J Immunol 1992; 149: 2008-20.

19- Hui KM, Sim BC, Foo TT, et al. Promotion of tumor growth by transfecting antisence DNA to suppress endogenous H-2k MHC gene expression in AKR mouse thymoma. Cell Immunol 1991; 136: 80-94.

20- Marincola FM, Shamamian P, Alexander RB, et al. Loss of HLA haplotype and B locus down-regulation in melanoma cell line. J Immunol 1994; 153: 1225-37.

21- Garrido F, Ruiz-Cabello F, Cabrera T, et al. Implications for immunosurveillance of altered HLA class I phenotypes in human tumors. Immunol Today 1997; 18(2): 89-95.

22- Cromme FV, Airey J, Heemels MT, et al. Loss of transporter protein, encoded by the TAP-1 gene, is highly correlated with loss of HLA expression in cervical carcinomas. J Exp Med 1994; 179: 335-40.

23- Ferrone S, Marincola F. Loss of HLA class I antigens by melanoma cells; molecular mechanisms, functional significance and clinical relevance. Immunol Today 1995; 16(10): 487-94.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-05]