بررسی ارتباط MHC-I و ICAM-I در بیماران مبتلا به سرطان پستان و مقایسه آن با موارد هیپرپلازی خوش‌خیم پستان در زنان ۶۵-۳۵ ساله به روش ایمیونوفلورسانس

***دکتر کبری انتظامی** I

دکتر شاپور شاه‌قاسمپور II

دکتر محمد رخشان III

اسماعیل نیکراه IV

چکیده

زمینه و هدف: مولکول‌های MHC کلاس یک(کمپلکس اصلی سازگارنسجی) و ICAM-I(مولکول‌های چسبان داخل سلولی) نقش اساسی در بروز پاسخ‌های ایمنی دارند. طی مطالعات انجام شده مشخص شده است که میزان بروز این مولکول‌ها باعث تغییر و یا پیشرفت سلول‌های سرطانی از جمله سرطان‌های کلیه و پروستات می‌گردد و به طور قابل توجهی با تومورزایی، پیشرفت تومور و در نهایت متاستاز سلول‌های سرطانی ارتباط دارد. هدف از این مطالعه براساس این فرضیه است که احتمالاً کاهش یا عدم بروز آنتی‌ژن‌های سطحی MHC کلاس یک و مولکول‌های محرک ICAM-I روی سلول‌های سرطانی پستان، مسؤول پیشرفت یا متاستاز سرطان پستان می‌باشد.

روش بررسی: بیست و پنج نمونه از بافت سرطان پستان و بیست و پنج نمونه از بافت تومور خوش‌خیم بیماران مبتلا، در محدوده سنی ۶۵-۳۵ ساله جهت مطالعه بروز میزان مولکول‌های MHC کلاس یک و ICAM-1 جمع‌آوری گردید. از نمونه‌ها بیوپسی تهیه و در ادامه از رنگ‌آمیزی ایمیونوفلورسنت غیرمستقیم و هماتوکسیلین ـ ائوزین استفاده شد.

یافته‌ها: در بررسی‌های ایمیونوهیستوکمیکال و آنالیز پاتولوژیکی(جهت تعیین بدخیمی و درجه بیماری) از سلول‌های سرطانی در مقایسه با گروه کنترل که از سلول‌های بافت خوش‌خیم پستان تهیه شده بود، تنظیم منفی ابراز مولکول‌های سطحی MHC-1 و ICAM-1 در سطح سلول‌های سرطانی پستان مشاهده شد. نتایج با استفاده از برنامه SPSS آنالیز آماری گردید و در آزمون t-test با تعیین میانگین و انحراف معیار تفاوت‌ها، اختلاف معنی‌داری مشاهده گردید($p<۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: به طور کلی کاهش هر چه بیش‌تر مولکول‌های سطحیMHC-1 و ICAM-1 بر سطح سلول‌های سرطانی پستان و بافت زمینه‌ای پیرامون با پیشرفت درجه بدخیمی همراه است که در نتیجه باعث رشد تومور می‌گردد. بنابراین کاهش یا عدم بروز مولکول‌های MHC-1 و ICAM-1 در سطح سلول‌های سرطانی پستان زنان، مسؤول پیشرفت تومور بدخیم می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: ۱ – کمپلکس اصلی سازگار نسجی کلاس یک(MHC-I)

۲ – مولکول‌های چسبان داخل سلولی نوع I(ICAM-I) ۳ – سرطان پستان

تاریخ دریافت: ۸۳/۸/۱۱، تاریخ پذیرش: ۸۳/۱۲/۹

I) استادیار و .Ph.D ایمیونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی ایران.(*مولف مسؤول)

II) استادیار و .Ph.D ایمیونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی شهید بهشتی.

III) متخصص پاتولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی تهران.

IV) مربی و کارشناس ارشد ایمیونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی ـ درمانی گیلان.

www.SID.ir

مقدمه

سرطان با تظاهرات بالینی، یکی از مشکلات روز پزشکی در جهان می‌باشد و هر ساله بیش‌تر از نیم میلیون نفر بیمار جدید مبتلا به سرطان پستان گزارش می‌شود.[۱،۲] این نوع سرطان یکی از شایع‌ترین نوع سرطان در زنان و شاید شایع‌ترین علت مرگ و میر در زنان جهان می‌باشد که اکثر آن‌ها به سرطان کارسینومای مجرای شیری مبتلا می‌باشند.[۲،۳] در بروز سرطان پستان عوامل متعدد اتیولوژیک از قبیل یایسگی، هورمون‌های جنسی زنانه، سن، زایمان و غیره موثر می‌باشد.[۴،۵] میزان تمایز سرطان که به کمک متخصص آسیب‌شناسی تشخیص داده می‌شود درجه بدخیمی یا grade خوانده می‌شود که سرطان پستان در سه درجه یا grade(I, II and III) تقسیم‌بندی می‌گردد.[۶،۷]

با توجه به این که تومورهای بدخیم، آنتی‌ژن‌های خاص پروتئینی عرضه می‌کنند که توسط میزبان بیگانه شناخته می‌شوند و نیز مراقبت ایمیونولوژیک، رشد بی‌رویه برخی از تومورها را محدود می‌کند اما مشخص شده که پاسخ ایمنی نمی‌تواند وقوع سرطان‌های کشنده انسانی را کاهش دهد.[۸،۱]

در ایمیونولوژی تومور، به طور عمده شناخت راه‌های فرار سلول‌های توموری از سیستم ایمنی مورد توجه قرار می‌گیرد که توسط مکانیسم‌های مختلفی از قبیل حذف ملکول‌هایی مانند MHC کلاس یک(Major Histo Compatibility) و کمک محرک‌هایی مانند ICAM-1 (Intracellular Adhesion Molecule-1)، غافل‌گیری تومورها و پنهان شدن آنتی‌ژن (antigen masking) قابل توجیه است. همچنین اثر ملکول‌های مربوطه در فعالیت سلول‌های T سیتوتوکسیک در بعضی از سرطان‌ها به اثبات رسیده است.[۹-۱۳] بنابراین با توجه به اهمیت موضوع سرطان پستان در ارتباط با ملکول‌های MHC کلاس یک و ICAM-1 و مکانیسم کاهش یا عدم بروز این ملکول‌ها بر سطح سلول‌ها و بافت زمینه‌ای پیرامون پستان در نمونه‌های سرطانی در مقایسه با نمونه‌های هیپرپلازی خوش‌خیم زنان مبتلا به سرطان پستان و در محدوده سنی ۶۵-۳۵ ساله به عنوان هدف اصلی این مطالعه مطرح شد.

روش بررسی

در مجموع پنجاه نمونه بافت سرطانی(۲۵ نمونه) و بافت هیپرپلازی خوش‌خیم(۲۵ نمونه) از زنان مبتلا به سرطان پستان در محدوده سنی ۶۵-۳۵ سال تهیه و برای رنگ‌آمیزی و بررسی از هر نمونه سه برش آماده گردید. برای تعیین درجه بدخیمی یا grade بیماری، بلوک‌های پارافینی از بافت پستان آماده و با استفاده از دستگاه اتوتکنیکال برش داده شد سپس لام بافت تهیه و به روش هماتوکسیلین و ائوزین رنگ‌آمیزی شد. لام‌های تهیه شده توسط متخصص آسیب‌شناسی مورد مطالعه قرار گرفت. به منظور انجام رنگ‌آمیزی به روش ایمونوهیستوشیمی، برش‌های بافتی انجمادی(Frozen section) تهیه و با استفاده از تکنیک ایمونوفلورسنس غیرمستقیم مطالعه ادامه یافت. در رنگ‌آمیزی ایمونوهیستوشیمی ابتدا ۵۰µl از آنتی‌بادی علیه MHC-class 1 یا آنتی‌بادی علیه ICAM-1 که با رقت $\frac{1}{20}$ تهیه شده بود بر روی برش‌های بافتی منجمد شده ریخته و به مدت ۴۵´ در درجه حرارت طبیعی آزمایشگاه قرار گرفت تا واکنش مناسب بین آنتی‌بادی و ملکول‌های سطحی MHC-1 یا ICAM-1 صورت پذیرد. برش‌ها به مدت ۱۰´ در محلول P.B.S (Phosphate Buffer Saline) شستشو داده شدند و در مرحله بعد مجدداً برش‌ها به مدت ۵´ در آب مقطر قرار داده شدند تا آنتی‌بادی‌های اضافه شسته شوند. سپس ۵۰µl از آنتی هیومن گلبولین کونژوگه با فلوئورسئین ایزوتیوسیانات (F.I.T.C=Fluoresceine isothiocyanate) با رقت ۱/۱۰۰ که حاوی اوانس بلو می‌باشد بر روی برش‌ها اضافه شد و به مدت ۴۵´ در درجه حرارت آزمایشگاه قرار گرفت و بعد در محلول P.B.S به مدت ۱۵´ شستشو داده شد. در نهایت برش‌های رنگ‌آمیزی شده توسط میکروسکوپ فلورسانس مورد بررسی قرار گرفت.

Archive of SID
www.SID.ir

واکنش مثبت بین آنتی‌بادی‌ها و ملکول‌های سطحی مورد بحث به رنگ سبز در زیر میکروسکوپ مشاهده شد. لازم به ذکر است، هر چه لام دارای مناطق سرطانی بیشتر باشد رنگ محیط از سبز به سمت قرمز تمایل پیدا خواهد کرد. نتایج براساس شدت فلورسنس(٤+ تا ١+) و براساس بدخیمی سلول‌های سرطانی و بافت زمینه‌ای پیرامون پستان گزارش شده است.

تجزیه و تحلیل آماری نتایج با استفاده از آزمون t-student و با به کارگرفتن نرم‌افزار SPSS انجام شد. شدت ایمیونوفلورسانس ابراز ملکول‌های MHC-1 و ICAM-1 در گروه‌های سنی متفاوت در نمونه‌های شاهد و بیمار تعیین و مورد مقایسه قرار گرفت و اختلاف معنی‌داری در داده‌ها مشاهده گردید($p<0/001$).

یافته‌ها

اطلاعات جمع‌آوری شده از بیماران مشکوک به سرطان به شرح زیر مورد بررسی قرار گرفت:

الف ـ ارتباط بیان MHC-class 1 با grade بیماری

ب ـ ارتباط بیان ICAM-1 با grade بیماری

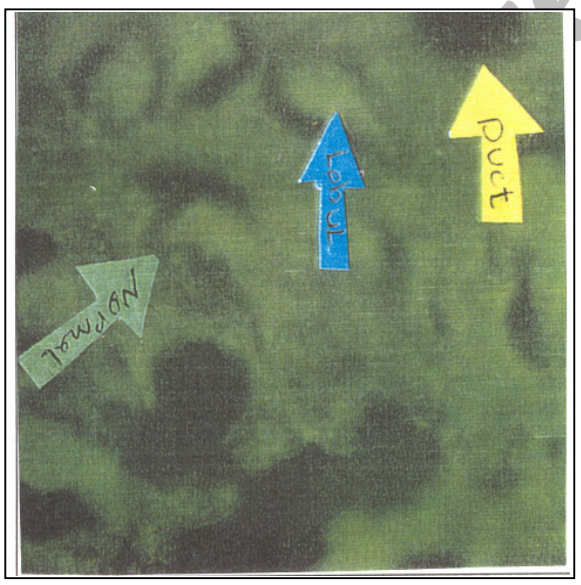
ج ـ ارتباط بیان MHC-1 و ICAM-1 در بیماری

در این مطالعه از پنجاه بیمار مشکوک به سرطان پستان بیوپسی تهیه شد که از این موارد ۲۵ بیمار مبتلا به سرطان پستان و ۲۵ بیمار مبتلا به هیپرپلازی خوش‌خیم پستان بودند،(جهت کنترل). براساس تشخیص متخصص آسیب‌شناسی، از ۲۵ بیمار سرطانی، ۱۳ نفر با grade II و ۱۲ بیمار دیگر با grade III و مبتلا به کارسینوما با منشاء مجرای شیری (Intraductal Carcinoma) گزارش شدند. در این مطالعه از تکنیک ایمیونوفلورسانس غیرمستقیم و رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین و ائوزین(H&E=Hematoxilin & Eosin) استفاده گردید.

الف: ارتباط بیان MHC-1 با grade(درجه)بیماری

در این مطالعه، ابراز ملکول‌های MHC-1 بر سطح سلول‌ها و بافت زمینه‌ای پیرامون آن در لام‌های موارد بیمار با شاهد مقایسه شد. نتایج این بررسی نشان داد که بین grade بیماری با میزان کاهش ابراز MHC-1 در سرطان پستان ارتباط وجود دارد(تصاویر شماره ۱ و ۲).

بیان MHC-1 در موارد بیماری، کاهش قابل ملاحظه‌ای دارد و بیشترین مقدار میزان میانگین و انحراف معیار شدت ایمیونوفلورسانس کاهش بیان MHC-1 در موارد بیمار، در محدوده سنی بین ٦٥-٥٥ سال مشاهده شد که نشان دهنده تاثیر سن بر میزان کاهش بیان ملکول‌های مزبور در سطح سلول‌های سرطانی و بافت زمینه‌ای پیرامون(٢/٦٠±٠/٥) می‌باشد و آنالیز آماری بین بیان MHC-1 و grade بیماری در سطح سلول‌های سرطانی و بافت زمینه‌ای پیرامون اختلاف معنی‌داری را نشان داد($p<0/001$). بنابراین grade بیماری بر ابراز MHC-1 اثر می‌گذارد به طوری که با افزایش grade بیماری، بروز MHC-1 کاهش می‌یابد و در واقع هرچه سرطان پیشرفته‌تر باشد ابراز ملکول‌های MHC-I در سطح سلول‌های سرطانی و بافت زمینه‌ای پیرامون با کاهش شدیدتری مواجه می‌گردد.



تصویر شماره ۱- سلول‌ها و بافت زمینه‌ای پیرامون در هیپرپلازی خوش‌خیم پستان، با رنگ‌آمیزی ایمیونوفلورسانس غیرمستقیم برای ابراز ملکول‌های MHC class I
شدت ایمیونوفلورسانس(١+) زیر میکروسکوپ(IF) بزرگ‌نمایی ١٠×٢٠(کنترل)

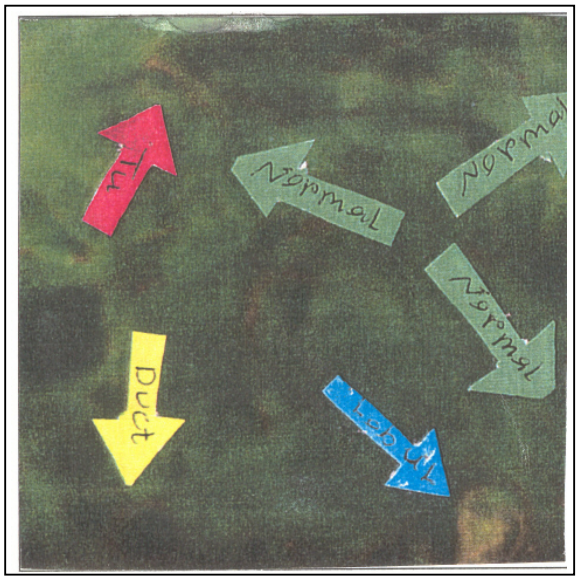
www.SID.ir

تصویر شماره ۲– سلول‌ها و بافت زمینه‌ای در سرطان پستان با رنگ‌آمیزی ایمیونوفلورسانس برای ابراز ملکول‌های MHC class I شدت ایمیونوفلورسانس(۳+) زیرمیکروسکوپ(IF) بزرگ‌نمایی ۲۰×۱۰ مجاری و غدد شیری به خوبی در تصویر دیده می‌شود.

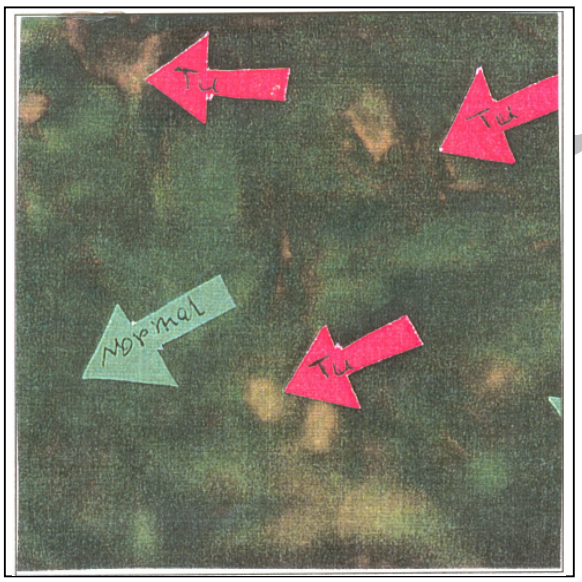
ب ـ بررسی ارتباط بیان ICAM-class I با grade بیماری

در این مطالعه ابراز ملکول‌های ICAM-1 بر سطح سلول‌ها و بافت زمینه‌ای پیرامون بیماران مبتلا به سرطان پستان و تومور خوش‌خیم مقایسه گردید. نتیجه این مطالعه به روشن شدن ارتباط بین grade بیماری با میزان بروز ICAM-1 در سرطان پستان کمک خواهد کرد. میزان میانگین و انحراف معیار و شدت ایمیونوفلورسانس ابراز ICAM-1 براساس گروه‌های سنی در لام‌های بیمار و شاهد دارای اختلاف معنی‌داری می‌باشد(P<۰/۰۰۱).

بیشترین میانگین کاهش بیان ملکول‌های مزبور در بیماران گروه سنی ٥٤–٤٥ ساله مشاهده می‌گردد. در حالی که کمترین میزان کاهش در گروه سنی مربوطه در گروه شاهد مشاهده می‌شود. میانگین شدت ایمیونوفلورسانس کاهش ابراز ملکول‌های ICAM-1 براساس grade بیماری در گروه‌های سنی متفاوت در نمونه‌های شاهد کمتر از(۲+) و در نمونه‌های سرطانی بیشتر از(۲+) مشاهده گردید(تصاویر شماره ۳و ٤).



تصویر شماره ۳– سلول‌ها و بافت زمینه‌ای در هیپرپلازی خوش‌خیم پستان، با رنگ‌آمیزی ایمیونوفلورسانس غیرمستقیم برای ابراز ICAM-I شدت ایمنوفلورسانس(۱+) زیر میکروسکوپ(IF)، بزرگ‌نمایی ۲۰×۱۰(کنترل)



تصویر شماره ۴– سلول‌ها و بافت زمینه‌ای در سرطان پستان با رنگ‌آمیزی ایمیونوفلورسانس برای ابراز ICAM-I شدت ایمیونوفلورسانس(٤+) زیر میکروسکوپ(IF)، بزرگ‌نمایی ۲۰×۱۰

با آنالیز داده‌های آماری، همبستگی مثبت بین grade بیماری و کاهش ابراز ICAM-1 به میزان(۲/۵۲±۰/٦٥) با اختلاف معنی‌داری (p<۰/۰۰۱) مشاهده گردید. بنابراین هر

www.SID.ir

چه سرطان پیشرفته‌تر باشد ابراز ملکول‌های ICAM-1 در سطح سلول‌های سرطانی و بافت زمینه‌ای پیرامون با کاهش شدیدتری مواجه می‌شود.

ج - بررسی ارتباط بیان MHC-1 و ICAM-1 در سرطان پستان: در این مطالعه ابراز MHC-1 و ICAM-1 بر سطح سلول‌ها و بافت زمینه‌ای پیرامون در لام‌های تهیه شده از بیمار و شاهد بررسی شد(تصاویر ٤-١).

نتیجه این مطالعه به روشن شدن هماهنگی بین MHC-1 و ICAM-1 در بحث سرطان کمک می‌کند. فراوانی تراکم و نسبت شدت ایمیونوفلورسانس در لام‌های موارد بیمار و شاهد نشان می‌دهد که عدم بیان MHC-1 و ICAM-1 در موارد سرطانی در یک مورد با شدت ایمیونوفلورسانس(+١) دیده می‌شود و بقیه موارد شدت ایمیونوفلورسانس بیش از(+١) را دارند. در واقع می‌توان نتیجه گرفت که در بقیه موارد هر دو ملکول‌های MHC-1 و ICAM-1 با کاهش ابراز مواجه شده‌اند. در موارد شاهد، ١٩ مورد با شدت ایمیونوفلورسانس MHC-1 و ICAM-1(+١) و در بقیه موارد شدت ایمیونوفلورسانس ICAM-1 براساس MHC-1 با بیش از (+١) مواجه هستند.

در آنالیز داده‌های آماری ضریب همبستگی بین بیان MHC-1 و ICAM-1 در لام‌های موارد بیمار بررسی شد که برابر است با ٠/٥٩(p<٠/٠٠١) و در موارد شاهد برابر است با ٠/٦٩ (p<٠/٠٠١). بنابراین می‌توان نتیجه گرفت که یک همبستگی مثبت بین دو ملکول مورد مطالعه در موارد بیمار و شاهد وجود دارد و در موارد بیماری، هر چه کاهش بیان ICAM-1 افزایش بیشتری یابد کاهش بیان ملکول MHC-1 نیز افزوده می‌شود. پس بنابراین سلول‌ها و بافت زمینه‌ای پیرامون در موارد سرطانی با کاهش شدید ملکول‌های نامبرده به طور هماهنگ مواجه می‌شوند و هر چه شدت grade بیماری افزایش یابد ابراز ملکول‌های MHC-1 و ICAM-1 کاهش چشم‌گیرتری دارد.

بحث

مطالعات نشان داده است که سرطان یکی از علل مرگ‌ومیر انسان‌ها است و سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان در خانم‌ها می‌باشد. در این بررسی ابراز ملکول‌های سطحی (MHC-1 and ICAM-1) بر روی سلول‌های سرطان پستان و مقایسه آن با نمونه‌های هیپرپلازی خوش‌خیم مورد بحث قرار می‌گیرد. در این مطالعه مشخص شد که پس از رنگ‌آمیزی ایمیونوفلورسانس غیرمستقیم در مدت زمان دو ساعت، شدت ایمیونوفلورسانس ابراز ملکول‌های MHC کلاس یک بر سطح سلول‌ها و بافت زمینه‌ای پیرامون سرطان پستان نسبت به نمونه‌های شاهد (هیپرپلازی خوش‌خیم) کاهش می‌یابد(تصاویر شماره ١و ٢). هر چه ابراز ملکول‌های MHC-1 با کاهش شدیدتری همراه باشد grade بدخیمی بیماری بیشتر خواهد بود و این یافته با نتایج سایر تحقیقات هماهنگ است.[١٥و ١٤، ٦] در بررسی‌های بیشتر توسط محققین با استفاده از روش ایمیونوهیستوشیمی در سرطان‌های کلیه، پروستات، بیضه، معده و کولون گزارش شده است، ارتباط بین ملکول‌های سطحی MHC کلاس یک و نتایج پاتولوژی نشان دهنده ارتباط غیرمستقیم بین ابراز ملکول‌های MHC کلاس یک با پیشرفت بیماری و پیش‌آگهی grade سرطان است که هم‌خوانی با نتایج به دست آمده از مطالعه مزبور دارد. تاثیر سن بر میزان کاهش بیان ملکول‌های MHC-1 در سطح سلول‌های سرطانی در محدوده سنی بین ٦٤-٥٥ ساله مشاهده می‌گردد و آنالیز آماری بین بیان MHC-1 و grade بیماری در سطح سلول‌های سرطانی و بافت زمینه‌ای پیرامون اختلاف معنی‌داری را نشان می‌دهد(p<٠/٠٠١).

کم‌ترین کاهش میزان این ملکول‌ها در نمونه‌های شاهد و در محدوده سنی ٤٤-٣٥ ساله مشاهده شد که این میزان در نمونه‌های شاهد کم‌تر از(+٢) و در نمونه‌های سرطانی بیش‌تر از(+٢) می‌باشد. غیر از آنتی‌ژن‌های سطحی MHC کلاس یک سطح غشاء سلول‌های سرطانی، ملکول‌های چسبان ICAM-1 هم آنتی‌ژن مهم دیگری است که در سطح غشاء سلول‌های سرطانی در ارتباط با سرطان پستان می‌توان نام برد. تاثیر این آنتی‌ژن در بعضی از سرطان‌ها از جمله سرطان پستان گزارش شده است.[١٧، ١٦] در مطالعه اخیر

Archive of SID
www.SID.ir

مشاهده گردید که بیان ICAM-1 بر سطح سلول‌ها و بافت زمینه‌ای پیرامون در سرطان پستان پس از رنگ‌آمیزی ایمیونوفلورسانس غیرمستقیم و در مدت زمان دو ساعت نسبت به نمونه‌های شاهد(هیپرپلازی خوش‌خیم) کاهش می‌یابد. همچنین دیده شد که سلول‌ها و بافت زمینه‌ای پیرامون با افزایش عامل پیش‌آگهی grade بیماری با کاهش شدیدتر ابراز ملکول‌های سطحی ICAM-1 مواجه می‌شوند(تصاویر شماره ۳و ٤). بیش‌ترین میانگین کاهش بیان این ملکول‌ها در بیماران گروه سنی ٥٤-٤٥ ساله می‌باشد، در حالی که کم‌ترین میزان کاهش در گروه سنی مربوطه در گروه شاهد مشاهده می‌گردد.

نقش ICAM-1 در طی پدیده سرطان به خوبی شناخته شده نیست و احتیاج به مطالعات بیش‌تری دارد و اولین بار در سال ۱۹٦٥، تاثیر کاهش بروز این ملکول در سرطان گزارش شد و از آن به بعد به عنوان یک عامل پیش‌آگهی نام برده شد. به طور کلی نتایج حاصل تایید کننده نتایج دیگر محققان در ارتباط مستقیم بین کاهش ابراز ملکول‌های ICAM-1 و MHC-1 و پیشرفت سرطان می‌باشد[۸-۱۰،۱٤] و سلول‌های سرطانی با کاهش ابراز ملکول‌های مورد مطالعه از مراقبت سیستم ایمنی فرار می‌کنند.

کاهش هم زمان بیان ملکول‌های سطحی مورد مطالعه با توجه به مطالب اشاره شده با افزایش عامل پیش‌آگهی grade سرطان بیش‌تر می‌شود. بنابراین، در اثر افزایش grade بدخیمی بیماری، ملکول‌های سطحی MHC-1 و ICAM-1 با کاهش بیش‌تری مواجه شده‌اند. بنابراین کاهش این ملکول‌ها مانع از عرضه آنتی‌ژن‌های درون سلولی به سلول‌های TCD_8^+ می‌شوند که در نتیجه نه تنها باعث پیشرفت سرطان، بلکه باعث تضعیف سیستم ایمنی بیمار و پاسخ به عفونت‌های مختلف می‌گردد. طی مطالعات انجام شده[۱۸-۲۰] سیتوکین‌ها در تنظیم میزان بروز ملکول‌های سطحی MHC-1 و ICAM-1 در سطح سلول‌ها موثر می‌باشند که احتیاج به مطالعات وسیع‌تری دارد.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از مطالعه اخیر می‌تواند تاییدی بر افزایش اطمینان به یافته‌های دیگر محققان مبنی بر نقش ملکول‌های MHC-I و ICAM در پیشرفت سرطان‌ها مخصوصاً سرطان پستان باشد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله از اساتید و پرسنل محترم بخش پاتولوژی بیمارستان لقمان حکیم، بیمارستان حضرت رسول اکرم(ص) و بیمارستان طالقانی تهران جهت تشخیص و تعین درجه بدخیمی نمونه‌های سرطان پستان و کمک در جهت عکس‌برداری به روش ایمیونوفلورسانس از نمونه‌های مورد مطالعه نهایت تشکر را دارند.

منابع

1- Cheever MA, Disis ML, Bernhard H, Gralow JR, Hand SL, Huseby ES and et al. Immunity to oncogenic proteins. Immunological reviews; 1995. 145: 33-60.

2- Naderi T, Bahrampoor A. Determination of sensitivity and specificity of breast tumor diagnosis by primary health care providers using clinical examination by obstetrician as a gold standard. J Obstet Gynaecol Res; 2003. Apr 29(2): 59-62.

3- Bennett IC, Freitas R. Diagnosis of breast cancer in young women. N. Z. Y. Surg; 1991. 61(41): 284-9.

4- Pujot P, Daures JP, Thezenas S, Guilleux F, Rouanet P, Grenierj. Changing estrogen and progesterone receptor patterns in breast carcinoma during the menstrual cycle and menopause. Cancer; 1998. 83: 698-705.

5- Ebrahimi M, Vahdaninia M, Montazeri A. Risk factors for breast cancer in Iran; Case-control study; Breast cancer Res; 2002. 4(5): 10.

6- Bloom HJ, Richardso WW. Histologic grading and prognosis in breast cancer Br. J. Cancer; 1957. 11: 359-377.

7- Reiner A, Neumeister B, Spona J, Reiner G, Schemper M, Jakesz R. Immunocytochemical localization of estrogen and progesterone receptor and prognosis in human primary breast cancer. Cancer Res; 1990. 50: 7057-7061.

8- Pardoll DM. Cancer and the Immune system. Seminars in Immunology; 1996. 8: 269.

Archive of SID
www.SID.ir

9- Parham P, Ohta T. Population biology of antigen presentation by class I MHC Molecules. Science; 1996. 272: 67-74.

10- Madhavan M, Srinivas P, Abraham E, Ahmed I, Vijayalekshmi NR, Balaram P. Down regulation of endothelial adhesion molecules in node positive breast cancer: Possible failure of host defence mechanism. Pathol oncol Res; 2002. 8(2): 125-8.

11- Jager E, Jager D, Knuth A. Strategies for the development of vaccines to treat breast cancer. Recent Results cancer Res; 1998. 152: 94-102.

12- davis MM, Boniface JJ, Reich Z, Lyons D, Hample J, Arden B, et al. Ligand recognition by αβ T cell receptors. Annual Review of Immunology; 1998. 16: 523-44.

13- Campbell RD, Trowsdale J. Map of the human MHC. Immunology Today; 1993. 14: 349-352.

14- Cefai D, Favre L, Wattendorf E, Marti A, Jaggi R, Gimmi CD. Role of Fas ligand expression in promoting escape from Immune rejection in a spontaneous tumor model. Int J Cancer; 2001. Feb 15, 91(4): 529-37.

15- Mc Evoy CRE, Seshadri R, Morley AA, Firgaira FA. Frequency and genetic basis of MHC, beta 2-Microglobulin and MEMO-I loss of heterozygosity in sporadic breast cancer. Tissue Antgens; 2002. sep; 60(3): 235-43.

16- O Hanlon DM, Fitzsimons H, Lynch J, Tormey S, Malone C, Given HF. Soluble adhesion molecules(E-selectin, ICAM-I and VCM-I) in breast carcinoma. Eur J cancer; 2002. Nov; 38(17): 2252-7.

17- Zhang M, Guo R, Zhai Y, Yuan FU, Yang D. Light stimulate IFN gamma-mediated intercellular adhesion molecule-Iupregulation of cancer cells. Hum Immunol; 2003. Apr 64(4): 416-26.

18- Palmisano GL, Pistillo MP, Capanni P, Pera C, Nicolo G, Salvi S, et al. Investigation of HLA class I down regulation in breast cancer by RT-PCR. Hum Immunol; 2001. Feb 15, 91(4): 529-37.

19- Gollnick SO, Evans SS, Baumann H, Owczarczak B, Maier P, Vaughan L, et al. Role of cytokines in photodynamic therapy induced local and systemic inflammation: Br J cancer; 2003. jun 2, 88(11): 1772-9.

20- Brown JA, Dorfman DM, Sullivan EL, Munoz O, Wood CR, Greenfield EA, et al. Blockade of programmed death-1 ligands on dendritic cells enhances T cell activation and cytokine production. J Immunol; 2003. Feb 1, 170(3): 1257-66.

Archive of SID

www.SID.ir

Expression of MHC Class I and ICAM-I Association between Breast Cancer and Hyperplasia Biopsy Specimen in Women Aged between 35-65 Years by Indirect Immunofluorescence

***K. Entezami, Ph.D.**[I] ***Sh. Shah Ghasempour, Ph.D.**[II]

***M. Rakhshan, MD**[III] ***E. Nikrah, MSc**[IV]

Abstract

Background & Aim: Major histocompatibility complex(MHC) class one and intercellular adhesion molecule-I(ICAM-I) play important roles in immune response. It is well known that the expression level of the MHC class I and ICAM-I is frequently altered in accordance with tumor progression and is significantly related to tumorigenesis, tumor progression, and/or metastatic potential(e.g.kidney and prostate cancers). The aim of this study was based on the hypothesis that decreased or absent expression of MHC class I and ICAM-I surface antigens or costimulatory molecules on tumor cells might be responsible, in part, for the progression of breast cancer.

Patients & Methods: To investigate the expression level of above molecules, 25 breast cancer and 25 breast hyperplasia cells samples from women aged between 35-65 years were obtained. Then, biopsy specimens from samples were prepared. Indirect immunofluorescence technique and H&E staining were used.

Results: Immunohistochemical and pathological analysis in this study revealed a negative correlation between the expression of MHC-I and ICAM-I surface antigens and grade (differentiation) of breast cancer was compared with breast benign hyperplasia cell samples. Results were expressed as the mean±SD. Student's t-test and SPSS program were used to assess the differences, and a significant level of $P<0.00$ was found.

Conclusion: In general, tumor with higher grade(cell differentiation) expressed MHC class I and ICAM-I sufrace antigens on breast cancer cell less frequently and intensely. The absence or decreased level of MHC and ICAM-I surface antigen expression on women breast cancer cells is responsible for tumor progression.

Key Words: 1) Major Histocompatibility-I(MHC-I)

2) Intracellular Adhesion Molecule-I(ICAM-I) 3) Breast Cancer

***I*)** *Assistant Professor of Immunology. Iran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.(*Corresponding Author)*

***II*)** *Assistant Professor of Immunology. Shahid Beheshti University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*

***III*)** *Pathologist. Tehran University of Medical Sciences and Health Services. Tehran, Iran.*

***IV*)** *MSc in Immunology. Instructor. Gilan University of Medical Sciences and Health Services. Gilan, Iran.*

Archive of SID

www.SID.ir