

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

عبدالکریم شیخی

عضو هیئت علمی بیمارستان ایمنولوژی دانشکده پزشکی زنجان

خلاصه:

فعالیت کشندگی طبیعی (N.K. Activity) سلولهای مونونوکلئاز خون محیطی (بعنوان Effector Cells) بر علیه سل‌لاین انسانی K562 (بعنوان Target Cells) در تعداد هفت نفر بیمار مبتلا به سرطان پستان، ۹ نفر بیمار مبتلا به سرطان مری، ۶ نفر کولورکتال، ۲ نفر سرطان معده و ۲ نفر سرطان ملانوما همزمان با ۳۱ نفر فرد سالم Sex & age matched (کنترل) اندازه‌گیری شد. بیماران فوق قبلاً هیچگونه درمانی (شیمیوتراپی، رادیوتراپی، جراحی و غیره) نشده بودند. اندازه‌گیری فعالیت N.K با استفاده از دو نسبت 50:1 و 10:1 Effector:Target (E.T) صورت گرفت. سلولهای تارگت قبل از کشت مشترک با سلولهای Effector، با استفاده از ^{51}Cr نشاندار شده و پس از کشت مشترک میزان ^{51}Cr آزاد شده از تارگت، با استفاده از دستگاه Counter - γ (گاما کانتور) اندازه‌گیری شد. مقدار متوسط %Specific lysis (یا فعالیت N.K) در بیماران سرطانی مختلف $(35 \pm 2\%)$ از لحاظ آماری (Student t-test) نسبت به مقدار اندازه‌گیری شده در افراد نرمال $(69 \pm 1.5\%)$ بسیار پائین‌تر و اختلاف معنی‌دار است ($P < 0.0001$). این کاهش می‌تواند بیانگر اثرات مستقیم یا غیرمستقیم یاخته‌های سرطانی روی بالانس سیستم ایمنی طبیعی (Natural Immuno System) باشد.

مقدمه:

متعدد و وسیعی، جستجوهای بسیار زیادی

طی دو دهه گذشته با استفاده از آزمایشگاههای جهت یافتن مکانیسمهای ایمنی که بطور

اختصاصی (specific) قادر به حذف سلولهای توموری هستند، انجام گرفته است. اکثر این کاوشها بر روی آنتی ژنیسته سلولهای توموری صورت گرفته است، زیرا کلید یافتن هر نوع ایمنی (چه Specific و چه non specific) بر ضد تومور، در واقع آنتی ژنهایی هستند که باعث تحریک آن نوع ایمنی می شوند.

با اینکه توسط روشهای تجربی مختلفی ثابت شده بود که آنتی ژنهای اختصاصی توموری (T.S.As) بر روی سلولهای توموری القائی توسط مواد شیمیایی و القائی توسط ویروس (chemical & viral Induced Tumors) وجود دارند و بیان می شوند، ولی گزارشهای مربوط به تومورهای خودانگیز (spontaneous Tumors) چونندگان، بیانگر فقدان این آنتی ژنها روی سلولهای توموری بود (2,3).

در اواخر دهه ۱۹۷۰ در چند میزگرد که تشکیل شد منجر به تغییراتی در طرز فکر و جهت گیری در ایمونولوژی تومورگشت و این موضوع روشن شد که نقش بازی شده توسط سلولهای مشتق از تیموس (T cells) در پاسخ میزبان بر علیه تومورها، آنقدر که قبلاً بدان توجه می شد، اهمیت ندارد. بلکه فونوکسیون سلولهای T ممکن است به انواع بخصوصی از تومورها و ارتباط تومور - میزبان محدود بوده باشد. در حالی که اکثر تومورهائی که در انسان به وقوع می پیوندند از نوع خودانگیز (spontaneous Tumors) بوده و فاقد آنتی ژن

خاصی هستند که بتوانند سیستم ایمنی اختصاصی (T cell specific) را تحریک کند. لذا دانشمندان 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 جداگانه ای استفاده می کند و آن سلول N.K. بود. این سلولها دسته ای از لنفوسیتها هستند که قدرت شناسائی آنتی ژنهای تغییر یافته (Neoantigens) را بدون احتیاج به تماس قبلی (Presensitization) داشته 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 غیره محدود به سیستم MHC نیستند (Non MHC Restricted) (8,7,6,5,4,1).

از میان اجزای سیستم ایمنی، سلولهای کشنده طبیعی N.K.cells اولین خط دفاعی را بر علیه پخته های سرطانی تشکیل می دهند (دیگر اجزای سیستم ایمنی مثلاً ماکروفاژها حداقل به ۱۸ ساعت و سلولهای T، ۶-۳ روز، زمان نیاز دارند تا پس از مواجه شدن با پخته سرطانی، فعالیت لیتیک از خودشان بروز دهند) و عنصر اصلی و ضروری سیستم نظارت ایمونولوژیک (Immune Surveillance) علیه تومورها و سلولهای تغییر یافته و عفونتهای ویروسی و بعضی عفونتهای باکتریایی و قارچی، همچنین بعنوان یکی از عوامل تنظیم کننده پاسخ ایمنی و

تنظیم فعالیت سلولهای بنیادی خونساز هستند، همچنین گزارشهای متعددی حضور سلولهای کشنده طبیعی N.K.cell را در مقاومت طبیعی به پیوند مغز استخوان و شرکت در واکنش G.V.H نشان می دهد (24,9,7).

کاهش فعالیت یاخته های N.K می تواند با بروز، استقرار و گسترش بسیاری از بیماریهای سرطانی، عفونتهای حاد و مزمن ویروسی، سندرمهای متعدد نقص ایمنی و بیماریهای خودایمنی همراه باشد و بدلیل اهمیت این یاخته ها در تأمین مصونیت طبیعی (Natural Immunity) و دفاع ضد توموری (اولین خط دفاعی بر ضد تومورها)، لذا اندازه گیری و ارزیابی، بررسی ها و مطالعات کمی و کیفی فعالیت سلولهای N.K در خون محیطی (P.B) و سایر اعضای لنفاوی می تواند نقش بسیار ارزنده ای در پیش آگهی، مراقبت حین درمان و ایمونوتراپی داشته باشد (7).

در این مطالعه و بررسی، فعالیت یاخته های کشنده طبیعی خون محیطی در بیماران مبتلا به سرطان پستان (breast cancer)، مری (Esophagus cancer) و کولورکتال (Colorectal cancer) اندازه گیری شده و با مقدار اندازه گیری شده (بطور همزمان) در ۳۱ نفر فرد سالم (Sex & age matched) مقایسه شده است.

مواد و روشها:

بطور کلی متد اندازه گیری N.K.Activity عبارت از آزاد شدن ^{51}Cr رادیواکتیو از سلولهای تارگت نشاندار شده K 562 (سل لاین بدست آمده از پریتوئن بیماران ALL بوده و یک سل لاین اریترولوکیمیاست) می باشد، که در مجاورت سلولهای افکتور بدست آمده از خون محیطی در کشت مشترک لیز و کشته می شوند.

برای این کار ۱۰۰-۷ 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 ۴-۵ درجه سانتیگراد به آزمایشگاه ایمونولوژی سازمان انتقال خون ایران برده و با استفاده از متد گرادیان Ficoll-Isopaque، سلولهای تک هسته ای خون محیطی (PBMC) را جدا کرده و با استفاده از محلول Hank's شستشو داده و در محیط کشت RPMI 1640 واجد آنتی بیوتیک به حجم دلخواه می رسانیم. سپس سلولها را با استفاده از روش Trypan blue excluding شمارش می کنیم غلظت سلولها را به $5 \times 10^5 / 100 \mu\text{l}$ می رسانیم، همزمان با آماده شدن سلولهای افکتور، سلولهای تارگت K 562 را که در فلاسک محیط کشت کامل (C.M.RPMI=Antibiotics + Fcs+RPMI 1640) هستند، از انکوباتور CO_2 5% بیرون آورده، شمارش کرده و غلظت سلولهای تارگت را $2 \times 10^6 / \text{ml}$ (با استفاده از C.M.RPMI) می رسانیم.

با استفاده از ^{51}Cr رادیواکتیو، نشاندار می‌کنیم و پس از ۶۰-۴۵ دقیقه انکوباسیون (در شرایط $5\%\text{CO}_2$ و $95\%\text{air}$ و ۳۷ درجه سانتیگراد) شستشو و به رقت $10^5/\text{ml}$ می‌رسانیم. بدین ترتیب با آماده شدن سلولهای Target و Effector جهت کشت مشترک (Common Culture)، نسبتهای $10^5/10^5$ و $5 \times 10^5/10^5$ و $10^5/10^5$ از سلولهای افکتور تهیه نموده و به حجم مساوی ($10^6 \mu\text{l}$) 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 مطالعه‌مان از نسبتهای ۱:۱ و ۱:۵، E.T استفاده کردیم) سپس میکروپلیت‌ها را به مدت چهار ساعت (Short term assay) در انکوباتور $5\%\text{CO}_2$ ، ۳۷ درجه سانتیگراد قرار

می‌دهیم. این تست دو کنترل دارد که یکی به عنوان back ground یا Spontaneous Release که به صورت سه گانه و از تارگت $+10^6 \mu\text{l}$ محیط کشت کامل تشکیل یافته و کنترل دیگر عبارت از لیز ماکزیمم (100%) سلولهای تارگت است که از تارگت $+10^6 \mu\text{l}$ + آب مقطر یا دترجنت استفاده می‌شود. پس از اتمام زمان کشت مشترک، با استفاده از گاما کانتر 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 % specific lysis یا N.K.Activity به دست می‌آید:

$$\% \text{ Cr release or } \% \text{ Specific lysis} = \frac{\text{cpm in Experiment} - \text{cpm in Spontaneous release}}{\text{cpm in Max release} - \text{cpm in spont.release}} \times 100$$

نتایج:

همانطوری که از جدول شماره ۱ و ۶ و همچنین از هیستوگرام شماره ۵ برمی‌آید میزان فعالیت Natural Killing در سلولهای تک‌هسته‌ای خون محیطی (PBMC) بیماران سرطانی بسیار پائین‌تر از افراد سالم (Sex & age matched) 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 بودند، و قبلاً درمان نشده بودند و گزارش هیستوپاتولوژیکی آنها بیانگر سرطان پستان بود، مورد آزمایش قرار گرفتند و همراه با آنها از کنترل Sex & age matched استفاده شد، آنهایی که دارای سرطان متاستاز دهنده بودند میزان N.K.Activity پائین‌تری داشتند. متوسط میزان فعالیت NK در این بیماران ۳۶٪ بود که نسبت به متوسط فعالیت N.K. در ۹ نفر کنترل که ۶۲٪ است، بسیار پائین‌تری باشد. نمودار نقطه‌ای شماره ۱ و جدول شماره ۲ بیانگر این مطلب است. تعداد ۹ نفر مبتلا به سرطان مری که در

کنترل سالم دارای تفاوت معنی داری است ($P < 0.0001$).

بحث و نتیجه گیری:

سلولهای کشنده طبیعی زیرمجموعه‌ای از لنفوسیتها هستند (۱۵٪ از لنفوسیتهای خون محیطی و ۲-۱٪ از لنفوسیتهای طحال) که در مغز استخوان تولید شده‌اند 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 مورفولوژی، سلولهای NK به زیرمجموعه‌ای از لنفوسیتها به نام لنفوسیتهای گرانولول دار بزرگ Large Granular Lymphocyte (LGL) تعلق دارند که دارای گرانولهای آزوروفیلیک بوده و حجم سیتوپلاسمی شان، 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 افکتور طبیعی (Natural Effector) مختلفی که دارای فعالیت NK هستند و بر علیه تومور اقدام می‌کنند تاکنون مطرح شده که از لحاظ مورفولوژی و فونکشنال نزدیک به سلولهای NK هستند (از جمله سلولهای LAK Cells, MHC-Unrestricted T Cell, N.C.

درمانگاه معراج بیمارستان امام خمینی تهران بستری بودند و قبلاً درمان نشده بودند و گزارش هیستوپاتولوژیکی آنها بیانگر سرطان مری بود، همزمان با ۱۵ فرد سالم (Sex & age matched) مورد آزمایش قرار گرفتند که نتایج به دست آمده بدین قرار است: متوسط فعالیت NK در این بیماران $34 \pm 1.8\%$ که نسبت به افراد نرمال $68.9 \pm 1.4\%$ بسیار پایین‌تر است و این نشان‌دهنده بالا بودن میزان فاکتورهای تضعیف‌کننده فعالیت NK در بدن بیماران سرطانی است و ضمناً همانند بیماران مبتلا به سرطان پستان، بیمارانی که دارای سرطان متاستازدهنده هستند، فعالیت NK پایین‌تری دارند (نمودار نقطه‌ای 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 نقطه‌ای شماره ۳ و جدول شماره ۴).

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

متوسط فعالیت NK در سرطانهای مختلف با همدیگر تفاوت معنی داری ندارد (با توجه به آزمون آماری student t-test) و بطور کلی متوسط فعالیت N.K در بیماران سرطانی نسبت به ۳۱ نفر

غیره) (10,11,12).

سلولهای NK 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، بدلیل دریافت میزان زیادی ایمونوسوپرسیو بدلیل سرکوب سیستم ایمنی طبیعی، شدیداً تحت ریسک ابتلا به لنفوپرولیفراتیو و سایر بدخیمی‌ها هستند (13). بروز ضایعه 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 Survival time بیماران مبتلا به سرطان باشد 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 پروتوکل مفید و مؤثر ایمونوتراپی با استفاده از فعال‌کردن ایمنی طبیعی N.Immunity 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 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 غیر مستقیم یاخته‌های سرطانی روی سیستم ایمنی طبیعی و یا فراهم شدن زمینه بروز سرطان و گسترش و متاستاز بر اثر کاهش مصونیت طبیعی بود و یا هر دو. میزان فعالیت NK در افراد نرمال برابر با ۶۹٪ به دست آمد که نسبت به سابقه مطالعه و اندازه‌گیری NK در کشورهای دیگر با توجه به رفراکسهای ذکر شده در پایان مقاله تفاوت معنی‌داری مشاهده نمی‌شود و این نشان‌دهنده این می‌تواند باشد که میزان فعالیت NK در افراد نرمال هموطنان با کشورهای دیگر تفاوت قابل توجهی ندارد. ضمناً کاهش فعالیت NK در بیماران مبتلا به سرطان پستان، مری، کولورکتال در چندین مورد نیز گزارش شده است و این بیانگر صحت نتایج بدست آمده توسط این مطالعه می‌باشد (14,15,16,17,18,19).

ضعیف بودن یاخته‌های NK در افراد سرطانی یا در نتیجه اثرات تضعیف‌کننده یاخته‌های توموری روی سیستم ایمنی و از جمله تضعیف

یاخته‌های NK بطور مستقیم و یا غیر مستقیم ، و یا اینکه ضعیف بودن فعالیت NK در اثر یک عامل دیگر (مثلاً یک کارسینوزن) باعث فراهم شدن زمینه بروز سرطان و رشد تومور در بدن می‌شود . در مورد اول یاخته‌های توموری ممکن است بواسطه ترشح فاکتورهای سرکوب‌کننده ، بطور مستقیم باعث سرکوب N.K Activity شوند و یا بطور غیر مستقیم با استفاده از آنتی‌ژنهای خصوصی باعث فعال شدن یاخته‌های سرکوبگر ایمنی و از این طریق باعث سرکوب پاسخ NK (و همینطور پاسخ اختصاصی ضد تومور) گردند . شواهد تجربی زیادی بیانگر این است که در طول رشد تومور یا قبل از رشد تومور یاخته‌های غیراختصاصی و همینطور سلولهای اختصاصی سرکوبگر تولید می‌شوند ، یاخته‌های سرکوبگر غیراختصاصی می‌توانند موجب مهار پاسخ غیراختصاصی ایمنی و همینطور باعث ممانعت از پاسخ ایمنی ضد توموری شوند و یاخته‌های سرکوبگر اختصاصی باعث مهار پاسخ اختصاصی ضد توموری می‌شوند و هردوی این مکانیسمها ممکن است تعادل را به نفع تومور بهم بزنند و زمینه را برای رشد موفقیت‌آمیز تومور آماده کنند . یاخته‌های سرکوبگر اختصاصی که همان T لنفوسیت‌های سرکوبگر هستند ولی در مورد یاخته‌های سرکوبگر غیراختصاصی باید گفت که ماکروفاژها و نیز T و B لنفوسیتها کاندید انجام نقش سرکوبگری می‌باشند . بطور تجربی نشان داده شده که در

عین حالیکه یاخته‌های فوق می‌توانند فعالیت ضد توموری سلولار و همورال داشته باشند ، نیز در شرایطی که آن شرایط به نفع رشد تومور می‌باشد ، می‌توانند فعالیت سرکوبگر سیستم ایمنی ایجاد کرده و باعث رشد تومور شوند . در مورد این نقش‌های ضد و نقیض ، روی ماکروفاژها بیشتر تحقیق شده و ثابت شده که فعالیت سرکوبگری سیستم ایمنی آنها نسبت مستقیم با اندازه تومور دارد . اگر یک تومور رشد زیادی داشته باشد کم‌کم یاخته‌هایی که ابتدا بر ضد تومور کار می‌کردند را نیز مجبور می‌کند که به سود تومور فعالیت کنند و لذا بنظر می‌رسد که زیر جمعیت‌های یک سلول می‌توانند در ظرفیتهای دوگانه‌ای هم بصورت Tumor Inhibitor و هم Tumor Stimulator عمل بکنند و اینکه کدام یک بروز کند بستگی به تعادل سیستم ایمنی و چگونگی رشد تومور دارد .

فعالیت N.K را می‌توان با استفاده از مدیاتورهائی همچون IL-2 و INF- γ و غیره تقویت کرد و با استفاده از پروتوکل 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 Adaptive Immunotherapy را همزمان با شیمیوتراپی ، رادیوتراپی و جراحی برای نجات بیمار انجام داد . با توجه به مجوز گرفته شده از مؤسسه US Food and Drug Administration و انجام درمان موفقیت‌آمیز فوق در موارد متعدد ،

و با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه در بیماران سرطانی از این روش استفاده کرد
جمهوری اسلامی ایران نیز می توان برای درمان (25.22.21,11).

REFERENCES:

1. Brodt, P. 1983. Ann Rev. Microbiol. 37:447-76.
2. Prehn, R.T. 1976. Adv. Cancer Res. 23:203-36.
3. Hewitt, H.B., Blake, E.K., Walder, A.S. 1976. Br. J. Cancer 33:241-59.
4. Beverley, P.C.L. 1978. Immunological Aspects of Cancer, ed J.E. Castero, PP:101-22. Baltimore, MD: university Park press 477 PP.
5. Weiss, D.W. 1977. Cancer Immunol. Immunother. 2:11-19.
6. Hewitt, H.B. 1978. Adv. Cancer Res. 27:149-200.
7. White side, T.L., Herberman, R.B. 1989. Clin. Immunol & Immunopath. 53:1-23.
8. Lotzova, E. 1989. Current opinion in Immunol. 1:904-909.
9. Herberman, R.B., Ortaldo, J.R. 1981. Science 214:24-30.
10. Klein, J. 1990. Immunology. ed J. Klein, PP 29-49. Tubingen, Max. Plank. Institute of biology.
11. Herberman, R.B. 1983. The Biological Basis of Immunologic Disease. PP. 75-85.
12. Ortaldo, J.R. 1987. Cancer & Metastasis Rev. 6:637-651.
13. White side, T.L., Herberman, R.B. 1989. Clin Immunol & Immunopath. 53:1-23.
14. Hoe, B.K., Frost, P. 1987. Cancer Investigation. 5(4):285-291.
15. Levy, S., Tempe, J.L. 1984. Cancer Immunother. 18:138-140.
16. Braun, D.P., Harris, J.E. 1986. Cancer Immunol. Immunother. 21:240-245.
17. Sach, J. et al. 1987. Cancer 59:1914-1917.
18. Biron, C.H. et al. 1989. The New Eng. J. of Medicine 320:26-28.
19. Stein, M.X. et al. 1984. Cellular Immunol. 86:551-556.
20. Rosenberg, S.A. 1988. Immunology Today. 9(2): 25-62.
21. Park, K.G.M. et al. 1992. Cancer Immunol. Immunother. 35:53-58.
22. Kedar, E. et al. 1992. Cancer Immunol. Immunother. 35:63-68.
23. Rossi, A.R. et al. 1994. Blood. 83(5):1323-8.
24. Reiter, Z. 1993. J. Interferon-Res. 13(4):247-57.
25. Oka, M. et al. 1994. Surgery. 116 (5):877-82.

جدول شماره ۱۴ : فعالیت N.K. Cell در افراد نرمال :

Number of Normal Samples	% cytotoxicity(sp. lysis)		Number of Normal Samples	% cytotoxicity(sp . lysis)	
	E : T 1 : 10	E : T 1 : 50		E : T 1 : 10	E : T 1 : 50
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 شماره ۲:

گزارش هیستوپاتولوژی بیماران مبتلا به سرطان پستان: Breast cancer

Patient	Specific lysis% 1:50 E:T	Report of Histopathology
1	31	Metastatic breast carcinoma
2	35	Invasive ductal carcinoma
3	32	Fibrocystic changes doubtful to Malignancy
4	26	Metastatic ductal carcinoma
5	30	Metastatic ductal carcinoma
6	43	Fibrocystic changes
7	42	Fibrocystic changes
Mean Normal	62	Normal

جدول شماره ۳:

جدول گزارش هیستوپاتولوژی بیماران مبتلا به سرطان مری (Esophagus)

Patients	Sp.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 Control	74	Normal

S.C.C= Squamus cell carcinoma

جدول شماره ۴:

گزارش هیستوپاتولوژی بیماران مبتلا به سرطان رکتوم با میزان سیتوتوکسیسیته

سنجش شده

Patients No	% Specific lysis 1:50 E:T	Report of Histopathology
1	38	Adeno carcinoma
2	38	Adeno carcinoma of right colon
3	36	ND
4	39	ND
5	32	ND
6	32	ND

ND = Not Done

جدول شماره ۵:

گزارش هیستوپاتولوژی بیماران مبتلا به سرطان ملانوما و معده:

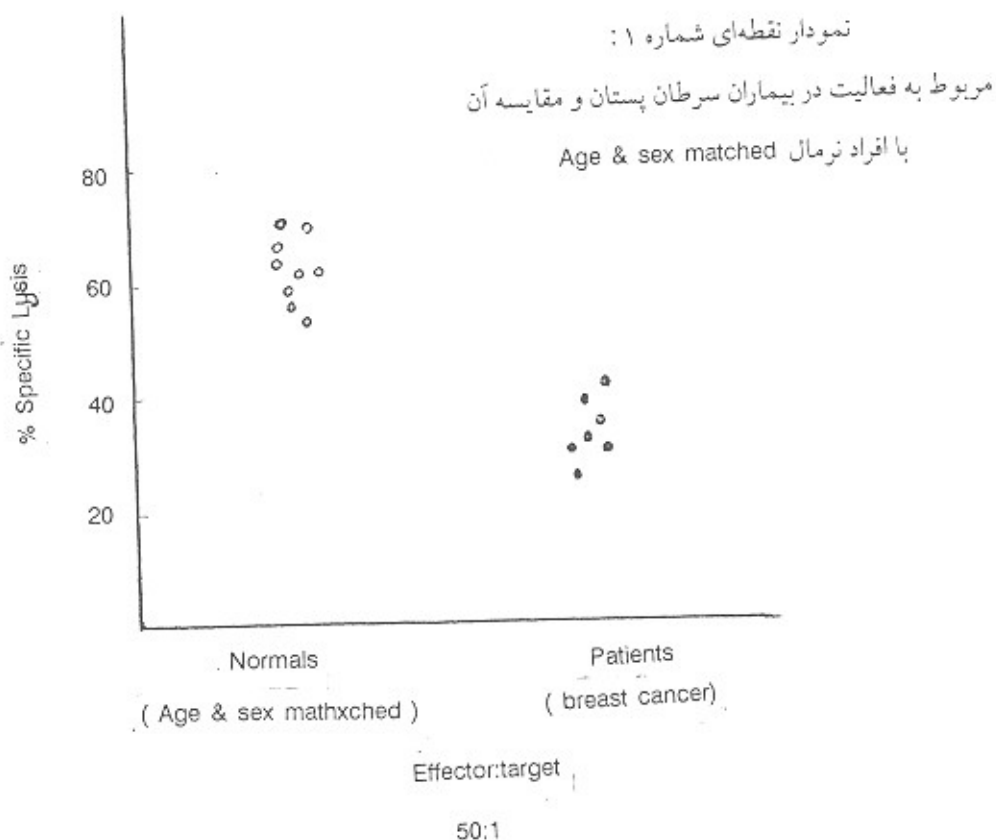
Patients No	Specific lysis% 50:1 E:Ratio	Report of Histopathology
stomach		
1	28	Poorly differentiated Adenocarcinoma
2	41	Metastatic tumor of stomach
Melanoma		
1	41	Hyperkeratosis with granulation
2	43	ND

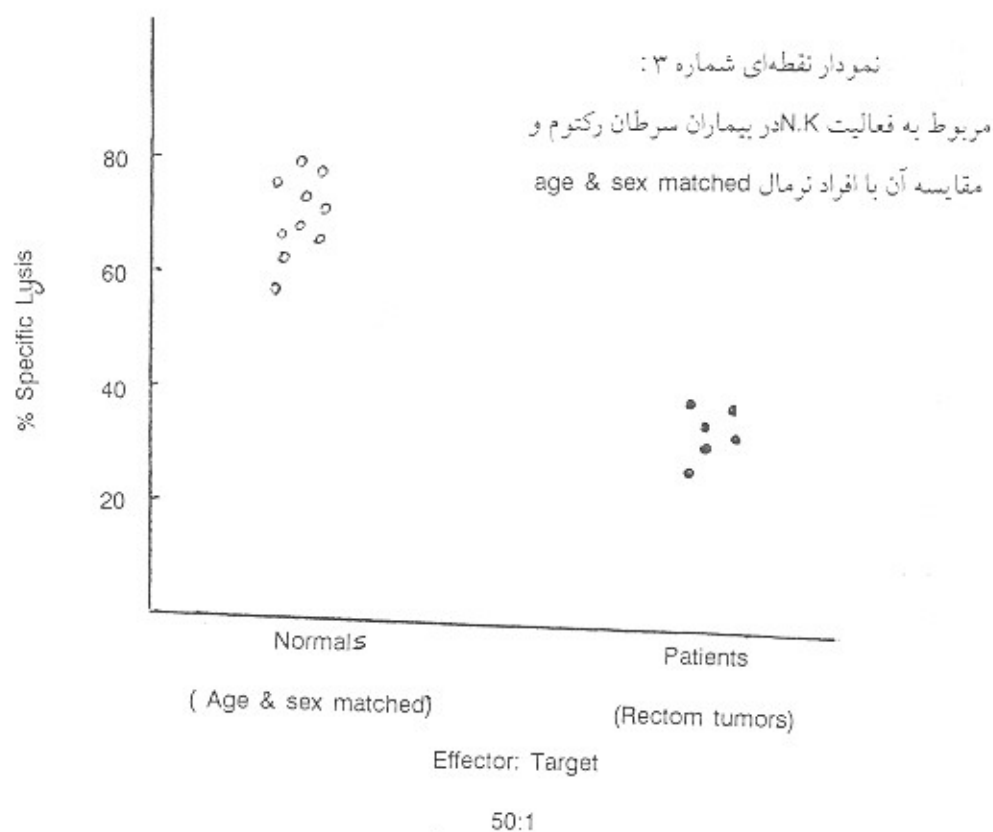
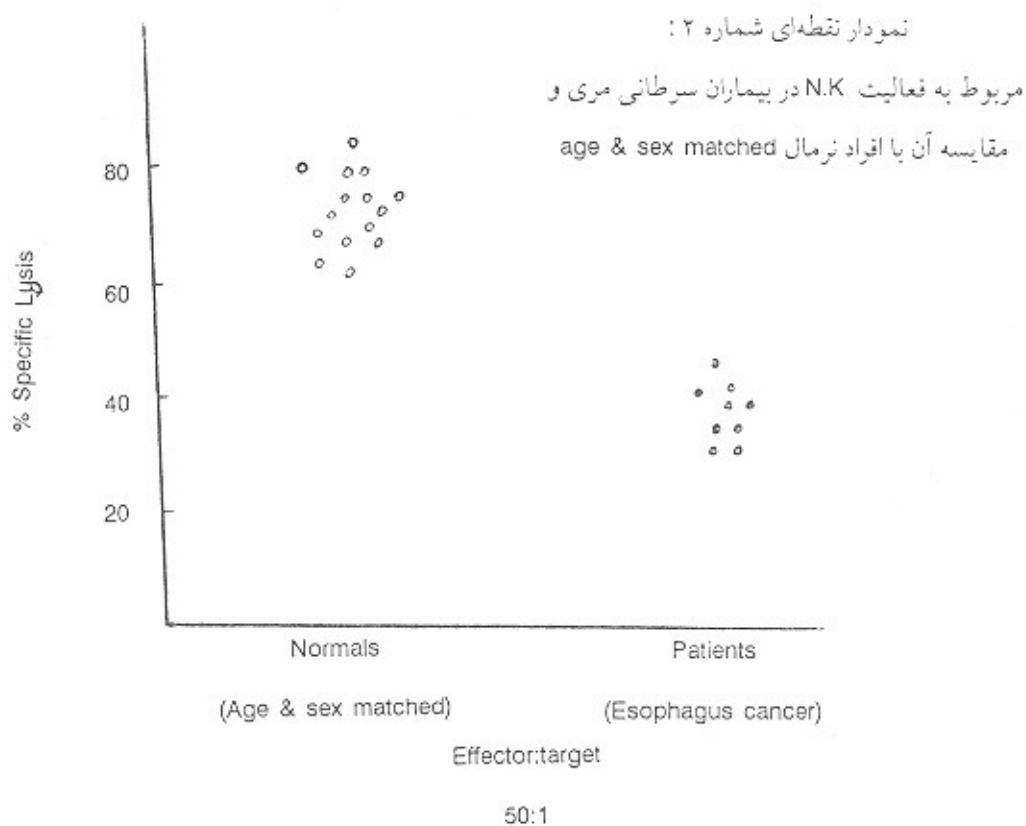
ND = Not Done

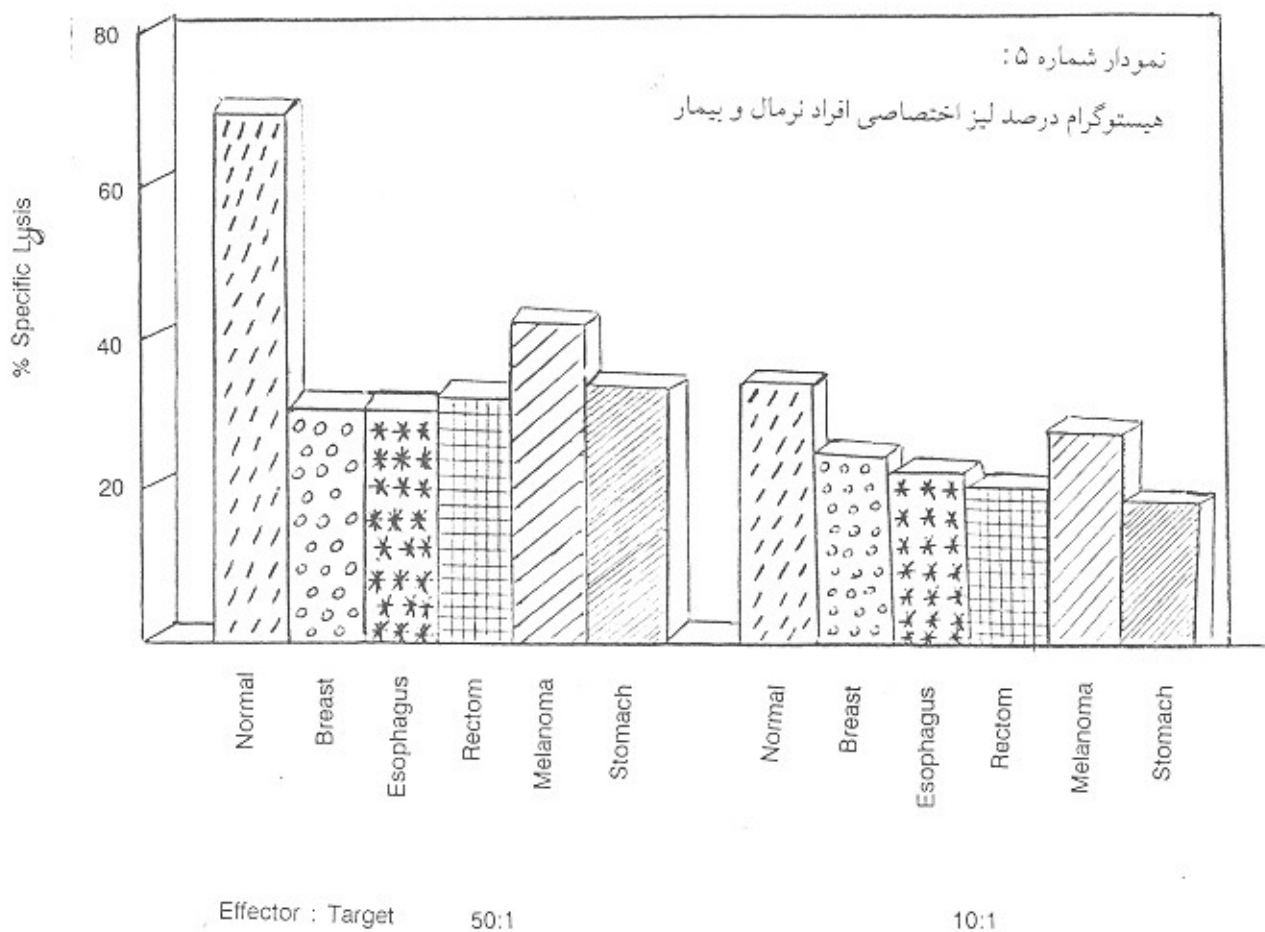
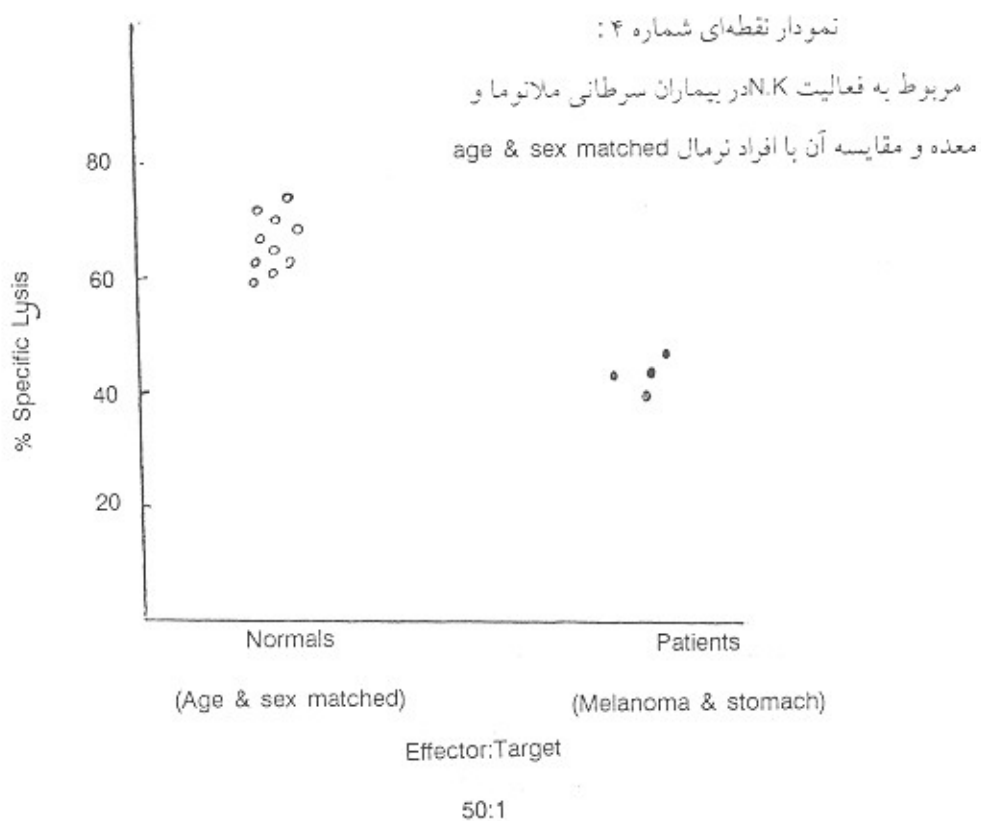
جدول شماره ۶

	No. of patients	50:1 E:T Mean Sp.lysis $\pm$ SE *	Normal control 50:1 E:T	10:1 E:T Mean SP lysis	Normal control 10:1 E:T
Breast pat	7	34 $\pm$ 2.5%	62%	23.5%	36%
Esophagus pat	9	34 $\pm$ 1.8%	74%	22.7%	38%
Rectom pat	6	35.8 $\pm$ 1/3%	67%	22.2%	40%
Stomach pat	2	34.5%	78%	21%	44%
Melanoma pat	2	42%	70%	27%	35%
Normal	31	68.9 $\pm$ 1.4%	72%	35.5%	41%

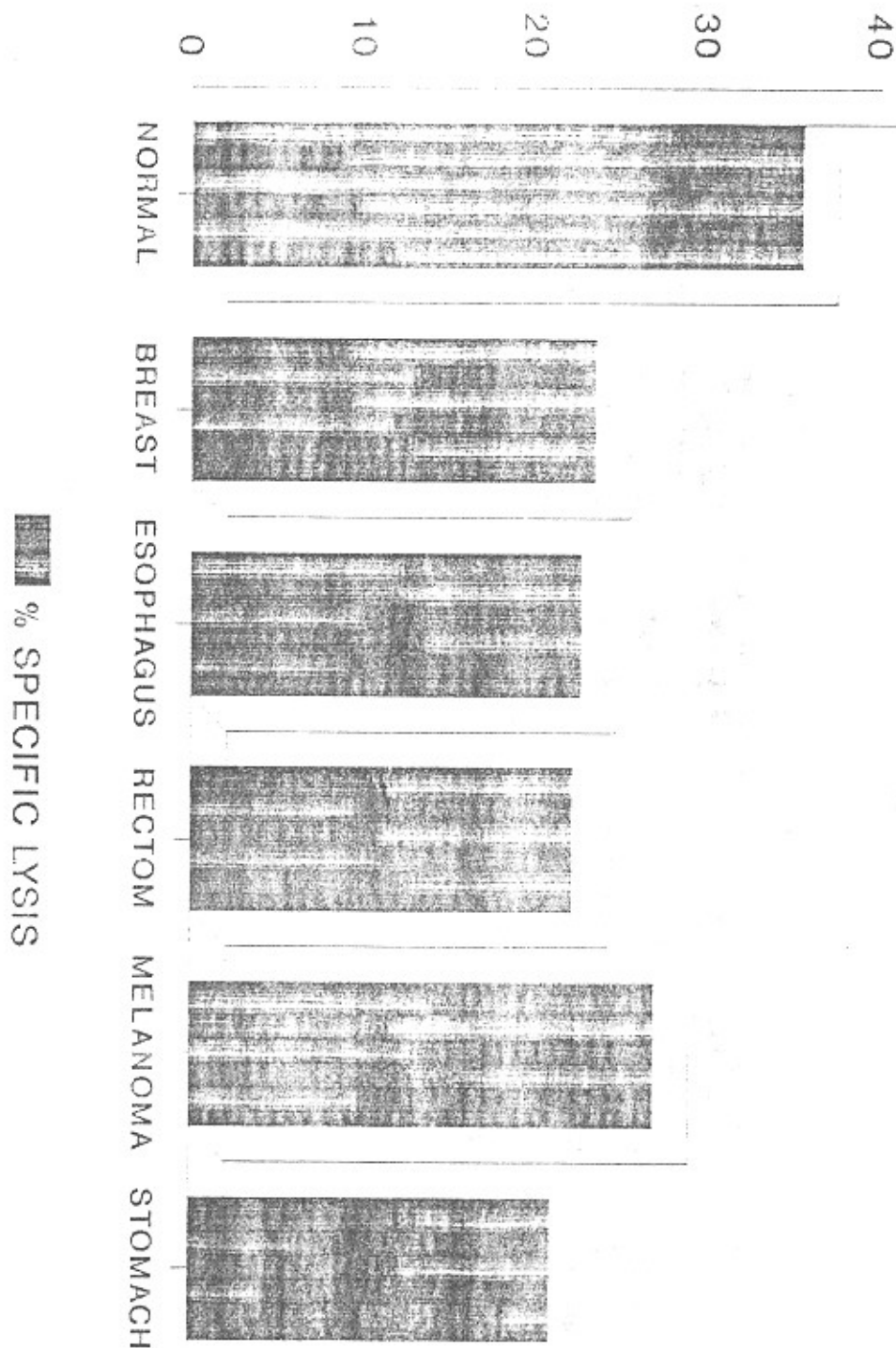
SE + Standard Error + $\frac{S}{N}$





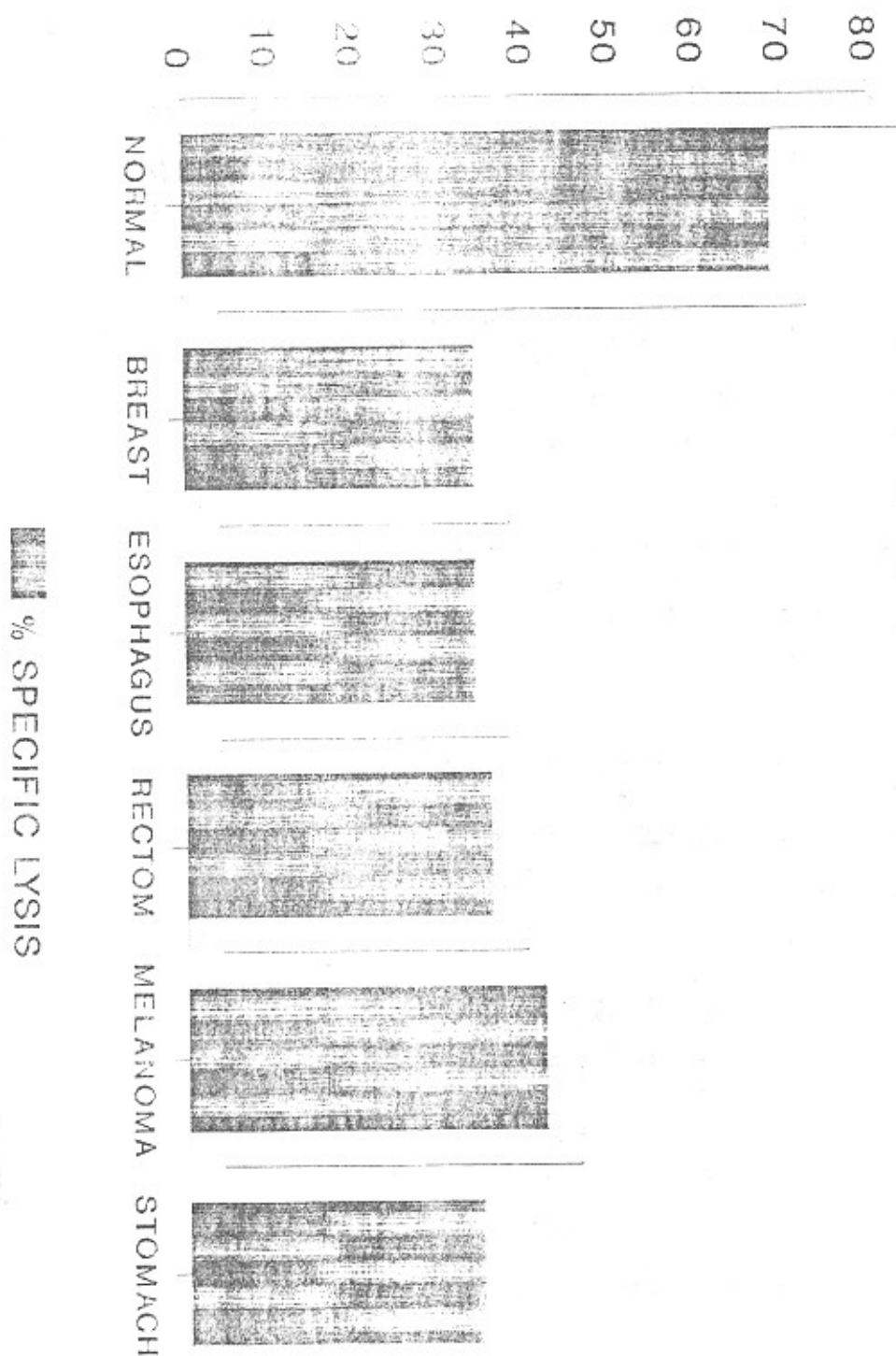


HISTOGRAPH OF % SPECIFIC LYSIS



EFFECTOR : TARGET 10:1

HISTOGRAPH OF % SPECIFIC LYSIS



EFFECTOR : TARGET 50:1