بیان پذیرنده‌های SDF1 در بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین

فرهاد شاهسوار[1]، مهرزاد جعفرزاده[2]، مریم سلیمانی‌نژاد[3]، شهاب فروتنی[4]، علیرضا سالک مقدم*[5]

۱- دانشیار، گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران.

۲- کارشناس ارشد، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

۳- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بابل، بابل، ایران.

۴- دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم‌آباد، ایران.

۵- استاد، مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.

یافته / دوره شانزدهم / شماره ۲ / تابستان ۹۳ / مسلسل ۶۰

چکیده

دریافت مقاله: ۹۳/۲/۱۶ پذیرش مقاله: ۹۳/۴/۱۰

مقدمه: لنفوم هوچکین یک نوع بدخیمی سلول‌های سیستم ایمنی است و حدود ۳۰٪ کل لنفوم‌ها را تشکیل می‌دهد. این بیماری براساس یافته‌های هیستوپاتولوژیک به چهار زیرگروه تقسیم می‌شود. گزارش های اخیر نشان می‌دهد که کموکاین SDF1 در رشد، بقا و متاستاز بسیاری از سرطان ها مثل سینه، پروستات و پانکراس نقش اساسی دارند اما تاکنون بیان آن و بویژه پذیرنده‌های آن یعنی CXCR4 و RDC1 در لنفوم هوچکین بررسی نشده است. لذا در این مطالعه برای نخستین بار بیان پذیرنده‌های SDF1 در بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه از بیوپسی‌های بدست آمده از ۴۰ بیمار مبتلا به لنفوم هوچکین لام تهیه شد و با استفاده از روش ایمونوهیستوشیمی وجود پذیرنده‌های SDF1 مورد بررسی قرار گرفت. همچنین با مقایسه یافته‌های حاصل از ایمونوهیستوشیمی در بیان CXCR4 و RDC1 با اطلاعات بالینی بیماران ارتباط بین این مولکول‌ها با زیرگروه بیماری تعیین گردید.

یافته‌ها: هر دو پذیرنده SDF1 در سطح سلول‌های هوچکین و Reed-Sternberg بیان می‌شوند. CXCR4 نه تنها در سطح سلول‌های هوچکین و Reed-Sternberg بلکه در سطح سلول‌های نرمال و واکنشی اطراف سلول‌های توموری نیز بیان می‌شود. ولی RDC1 تنها در سطح و داخل سیتوپلاسم سلول‌های توموری بیان می‌گردد.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد که RDC می‌تواند به عنوان یک مارکر برای تشخیص لنفوم هوچکین مورد استفاده قرار گیرد. اگرچه مطالعات بیشتر با استفاده از حجم نمونه بزرگتر و تکنیک‌های دقیق‌تر جهت تأیید نتایج این مطالعه ضروری می‌باشند.

واژه‌های کلیدی: لنفوم هوچکین، SDF1، CXCR4، RDC1.

*آدرس مکاتبه نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی ایران، مرکز تحقیقات ایمونولوژی.

پست الکترونیک: a_r_salek@yahoo.ca

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-05]

مقدمه

لنفوم هوچکین یک نوع بدخیمی سلول‌های سیستم ایمنی است و حدود ۳۰٪ کل لنفوم‌ها را تشکیل می‌دهد. میزان وقوع این بیماری ۳ نفر به ازای هر ۱۰۰۰۰۰ در سال می‌باشد. سالانه حدود ۷۵۰۰ نفر در آمریکا به این بیماری مبتلا می‌شوند. این بیماری بر اساس یافته‌های هیستوپاتولوژیکی به چهار زیرگروه تقسیم می‌شوند که عبارتند از: Nodular sclerosis، Lymphocyte depleted، Mixed cellularity و Lymphocytic predominance (۱). مشخصه لنفوم هوچکین وجود سلول‌های چند هسته‌ای Reed-Sternberg یا سلول‌های تک هسته‌ای هوچکین می‌باشد. این سلول‌ها توسط بسیاری از سلول‌های التهابی مثل لنفوسیت‌های B و T، بازوفیل‌ها، ائوزینوفیل‌ها و پلاسماسل‌ها احاطه شده‌اند. علی رغم تحقیقات زیادی که در مورد لنفوم هوچکین انجام شده است ولی مکانیسم انفیلتراسیون سلول‌های التهابی به داخل غدد لنفاوی درگیر در این بیماری کاملاً شناخته شده نیست. به نظر می‌رسد ریزمحیط اطراف سلول‌های Reed-Sternberg حاوی سایتوکاین‌ها و مدیاتورهایی است که در رشد و تکثیر سلول‌ها و همچنین فراخوانی سلول‌های التهابی نقش دارند (۲).

مطالعات جدید نشان داده است که تولید زیاد و غیرطبیعی ساتیوکاین‌هایی از قبیل IL-5، IL-6، IL-7 و TNF توسط سلول‌های بدخیم و سلول‌های استرومای منجر به ضعف پاسخ ایمنی می‌شود. ترشح این سایتوکاین‌ها باعث فراخوانی سلول‌های التهابی در اطراف سلول‌های توموری می‌شوند (۳،۴). تولید کموکاین‌هایی مثل RANTES، Eotaxin و TRAC توسط سلول‌های Reed-Sternberg برای رشد و حیات این سلول ها ضروری است. از جمله این موارد می‌توان به عدم رشد و تکثیر سلول‌های Reed-Sternberg در محیط کشت و یا حیوانات آزمایشگاهی اشاره نمود (۵،۶). از میان این سایتوکاین‌ها و کموکاین‌های مطالعه شده، فاکتور مترشحه از سلول‌های استرومایی Stromal Derived Factor 1 (SDF1) نقش مهمتری در ترافیک لکوسیتی و متاستاز تومور دارد (۷،۸).

عمدتاً SDF1 توسط سلول‌های استرومای مغز استخوان از جمله استئو بلاست‌ها تولید می‌شود و باعث نگهداری سلول‌های بنیادی در مغزاستخوان و همچنین ساخته شدن لنفوسیت‌های B می‌گردد (۹). گزارش‌های اخیر نشان می‌دهد که کموکاین SDF1 در رشد، بقا و متاستاز بسیاری از سرطان‌ها مثل سینه، پروستات و پانکراس نقش اساسی دارند اما تاکنون بیان آن و بویژه پذیرنده‌های آن یعنی CXCR4 و RDC1 در بیماری هوچکین بررسی نشده است. لذا در این مطالعه برای نخستین بار بیان پذیرنده‌های SDF1 در بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

با مجوز کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی ایران پس از هماهنگی با بخش‌های پاتولوژی بیمارستان‌های مورد مطالعه در این طرح، تعداد ۴۰ بیمار مبتلا به لنفوم هوچکین که از نظر ثبت اطلاعات بالینی و پاراکلینیکی پرونده کاملی داشتند انتخاب و از بیوپسی‌های آنها لام تهیه شد. سپس با روش ایمونوهیستوشیمی و استفاده از آنتی بادی های اختصاصی ضد CXCR4 و RDC1 (Goat Anti-Rabbit Antibody) وجود پذیرنده‌های SDF1 مورد بررسی قرار گرفت. همچنین با مقایسه یافته‌های حاصل از ایمونوهیستوشیمی در بیان CXCR4 و RDC1 با اطلاعات بالینی ارتباط بین این مولکول‌ها با زیرگروه بیماری تعیین گردید.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-05]

یافته‌ها

نتایج این پژوهش نشان داد که CXCR4 نه تنها در سطح سلول‌های هوچکین و Reed-Sternberg بیان می‌شود بلکه در سطح سلول‌های واکنشی اطراف سلول‌های توموری نیز بیان می‌گردد. البته بیان آن در سطح سلول‌های هوچکین و Reed-Sternberg و در داخل سیتوپلاسم بیشتر است. همچنین نتایج این پژوهش نشان داد که CXCR4 در زیر گروه Nodular sclerosis بیشتر از سایر زیر گروه‌ها بیان می‌شود. البته CXCR4 در زیر گروه Lymphocytic predominance بیان قابل توجهی نداشت.

یافته‌های این پژوهش برای نخستین بار نشان داد که RDC1 در سطح و داخل سیتوپلاسم سلول‌های هوچکین و Reed- Sternberg بیان می‌شوند ولی در سطح سلول‌های واکنشی اطراف سلول‌های توموری وجود ندارد.

بحث و نتیجه‌گیری

گزارش‌های اخیر نشان می‌دهد که SDF1 در رشد، بقا و متاستاز بسیاری از سرطان ها مثل سینه، پروستات و پانکراس نقش اساسی بازی می‌کند. آرای و همکاران در سال ۲۰۰۰ در ژاپن نشان دادند که SDF1 توسط سلول‌های استرومای غدد لنفاوی تولید می‌شود و منجر به فراخوانی سلول های B به غدد لنفاوی می‌گردد (۱۰).

تا اواسط سال ۲۰۰۶ CXCR4 تنها پذیرنده شناخته شده SDF1 بود که نقش مهمی در تحرک سلول‌های بنیادی مغز استخوان و همچنین مهاجرت سلول‌های ایمنی به خصوص لنفوسیت ها و متاستاز سلول‌های سرطانی بازی می‌کرد (۱۱،۱۲). در سال ۲۰۰۶ برای اولین بار گزارش شد که RDC1 گیرنده دیگر SDF1 می‌باشد و بر روی بعضی از سلول‌های توموری همانند تومورهای سینه، پروستات و کارسینومای سلول کوچک ریه بیان می‌شود. RDC1 در اتصال سلول‌های توموری به سلول‌های اندوتلیال عروق و متاستاز آنها نقش بسیار با اهمیتی را بازی می‌کند، در حالیکه CXCR4 فقط در متاستاز این سلول ها نقش دارد (۱۵-۱۳). نتایج مطالعه حاضر نیز نشان داد که از میان پذیرنده‌های SDF1 در لنفوم هوچکین تنها RDC1 است که بطور اختصاصی بر روی سلول‌های هوچکین و Reed-Sternberg و نه سلول‌های واکنشی اطراف سلول‌های توموری بیان می‌شود.

جلیلی و همکاران در سال ۲۰۰۹ بیان RDC1 را با روش ایمونوهیستوشیمی و فلوسایتومتری در ۱۸ رده سلولی شامل سلول‌های رده لنفوئیدی و میلوئیدی بررسی کردند. یافته‌های این محققین نشان داد که RDC1 به مقدار بسیار در سلول‌های رده B و به مقدار کمتر در سلول های رده T بیان می‌شود. همچنین آنها گزارش نمودند که RDC1 بر روی سلول‌های بلاست مغز استخوان بیماران مبتلا به ALL سلول‌های B وجود دارد ولی بر روی سلول‌های مغز استخوان افراد سالم وجود ندارد. همچنین RDC1 در مهاجرت لنفوسیت های مغز استخوان بیماران مبتلا به ALL سلول‌های B از میان سلول‌های آندوتلیال عروق نقش اساسی بازی می‌کند (۱۶).

البته مطالعات انجام شده بر روی سایر مولکول‌ها در لنفوم هوچکین نیز قابل توجه می‌باشد. فیشر و همکاران در سال ۲۰۰۳ با روش‌های ایمونوهیستوشیمی، فلوسیتومتری و RT-PCR نشان دادند که کموکاین RANTES توسط سلول‌های هوچکین تولید می‌شود و باعث مهاجرت بازوفیل ها در اطراف سلول های Reed-Sternberg می‌گردد (۱۷).

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-05]

همچنین گزارش های اخیر حاکی از آن است کـه IL-7 توسط سلول های استرومای مغـز اسـتخوان، تیمـوس و غـدد لنفـاوی تولیـد مـی‌شـود و نقـش بـسیار حیـاتی در تکامـل لنفوسیت‌های B و T بازی می‌کند. ایـن سـایتوکاین در خـون محیطی بیماران مبتلا به لنفوم هوچکین افزایش می‌یابد (۱۸).

کاتاروزال و همکاران در سال ۲۰۰۹ نشان دادند که IL-7 توسط سلول های Reed-Sternberg و غدد لنفاوی افراد مبتلا به لنفوم هوچکین به مقدار زیادی تولید می‌شود و باعـث مقاومـت ایـن سـلول هـا در برابـر داروی شـیمی‌درمـانی دوکسوروبیسین می‌شود. همچنین اثرات پاراکرینی و اتوکرینی IL-7 در ریزمحیط غـدد لنفـاوی باعـث رشـد و مقاومـت بـه آپوپتوز سلول‌های Reed-Sternberg می‌شود (۱۹).

در پایان، نتایج این پژوهش نشان داد که هر دو پذیرنـده SDF1 یعنـی CXCR4 و RDC1 در سـطح سـلول هـای هـوچکین و Reed-Sternberg بیـان مـی‌شـوند. بیـان CXCR4 هـم بـر روی سـلول‌هـای هـوچکین و Reed-Sternberg و هم بر روی سلول‌های نرمال و واکنشی اطراف سلول‌های توموری می‌باشـد ولـی RDC1 فقـط در سـطح و داخـل سیتوپلاسـم سـلول‌هـای تومـوری بیـان مـی‌گـردد. بنابراین RDC1 می‌تواند به عنوان یک مارکر تشخیصی بـرای لنفوم هوچکین باشد. اگرچه پیشنهاد می‌شود ایـن مطالعـه در آینده در سطح بزرگتری و با استفاده از تکنیک‌هـای دقیـق‌تـر انجام گیرد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از تمام بیمارانی که ما را در انجام این طـرح یاری کردند قدردانی می گردد. این طرح به وسیله گرنت مرکز تحقیقات ایمونولوژی دانشگاه علوم پزشکی ایران حمایت مـالی گردیده است.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-05]

References

1. Nakatsuk SI, Aozasab K. Epidemiology and Pathologic Features of Hodgkin Lymphoma. Int J Hematol. 2006; 83:391-397.
2. Kuppers R. The biology of Hodgkin's lymphoma. Nature. 2009; 9: 15-27.
3. Skinnider BF, Mak TW. The role of cytokines in classical Hodgkin lymphoma. Blood. 2002; 99:4283-4297.
4. Maggio E, van den Berg A, Diepstra A, Kluiver J, Visser L, Poppema S. Chemokines, cytokines and their receptors in Hodgkin's lymphomacell lines and tissues. Ann Oncol. 2002; 13:52-56. 5. Aldinucci D, Lorenzon D, Cattaruzza L, Pinto A. Expression of CCR5 receptors on Reed–Sternberg cells and Hodgkin lymphoma cell lines: Involvement of CCL5/Rantes in tumor cell growth and microenvironmental interactions. Int J Cancer. 2008; 122: 769-776.
6. Jundt F, Anagnostopoulos I, Bommert K, et al. Hodgkin/Reed-Sternberg cells induce fibroblasts to secrete eotaxin, a potent chemoattractant for T cells and eosinophils. Blood. 1999; 94:2065-2071.
7. Poppema S, van den Berg A. Interaction between host T cells and Reed-Sternberg cells in Hodgkin lymphomas. Semin Cancer Biol. 2000; 10:345-350.
8. Alsayed Y, Ngo H, Runnels J, et al. Mechanisms of regulation of CXCR4/SDF-1 (CXCL12) dependent migration and homing in Multiple Myeloma. Blood. 2006; 82: 231-239.
9. Spiegel A, Kollet O, Peled A, Abel L, et al. Unique SDF-1-induced activation of human precursor-B ALL cells as a result of altered CXCR4 expression and signalling. Blood. 2004; 103(8):2900-2907.
10. Arai J, Yasukawa M, Yakushijin Y, Miyazaki T. Stromal cells in lymph nodes attract B-lymphoma cells via production of stromal cell-derived factor-1. Eur J Haematol. 2000; 64: 323-332.
11. Kucia M, Reca R, Miekus K, et al. Trafficing of normal stem cells and metastasis of cancer stem cells involve similar mechanisms: pivotal role of the SDF-1-CXCR4 axis. Stem Cells. 2005;23:879-894.
12. Furusato B, Mohamed A, Uhlén M, Rhim JS. CXCR4 and cancer. Pathol Int. 2010 Jul;60:497-505.
13. Iwakiri S, Mino N, Takahashi T, et al. Higher Expression of Chemokine Receptor CXCR7 Is Linked to Early and Metastatic Recurrence in Pathological Stage I Non-small Cell Lung Cancer. Cancer. 2009; 115:2580-2593.
14. Miao Z, Luker KE, Summers BC, et al. RDC-1 promotes breast and lung tumor growth in vivo and is expressed on tumor-associated vasculature. Proc Natl Acad Sci USA. 2007; 104:15735-15740.
15. Wang J, Shiozawa Y, Wang J, Wang Y, et al. The role of RDC1 as a chemokine receptor for CXCL12/ SDF-1 in prostate cancer. J Biol Chem. 2008;283:4283-4294.
16. Jalili A, Shirvaikar N, Mirza I, Ilnitsky S, et al. CXCR7 Is Expressed in B Acute Lymphoblastic Leukemia (ALL) Cells and Mediates Their Transendothelial Migration. Blood. 2008; 12:11a.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-05]

17. Fischer M, Juremalam M, Olsson N, Backlinc C, et al. Expression of CCL5/RANTES by Hodgkin and Reed-Sternberg cells and its possible role in the recruitment of mast cells into lymphomatous tissue. Int J Cancer. 2003; 107:197-201.
18. Gorschluter M, Bohlen H, Hasenclever D, Diehl V, Tesch H. Serum cytokine levels correlate with clinical parameters in Hodgkin's disease. Ann Oncol. 1995; 6:477-482.
19. Cattaruzza1 L, Gloghini A, Olivo K, Francia RD, et al. Functional co-expression of Interleukin (IL)-7 and its receptor (IL-7R) on Hodgkin and Reed-Sternberg cells: Involvement of IL-7 in tumor cell growth and microenvironmental interactions of Hodgkin's lymphoma. Int J Cancer. 2009; 125: 1092-1101.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-05]