تأثیر مصرف خوراکی کپسول‌های حاوی غضروف کوسه ماهی بر پاسخ ایمنی سلولی بیماران مبتلا به سرطان پستان

سمیه شاهرخی[1]، زهیر محمد حسن[1]، طوبی غضنفری[2]، محمدعلی محققی[3]، علی شیخیان[4]

1- دانشجوی PhD، دانشگاه تربیت مدرس تهران، گروه ایمونولوژی

2- دانشیار، دانشگاه شاهد تهران، گروه ایمونولوژی

3- دانشیار، دانشگاه تهران، دانشکده پزشکی، انستیتو کانسر، مرکز تحقیقات مبارزه با سرطان

4- استادیار، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، گروه ایمونولوژی و میکروبیولوژی

یافته / دوره هشتم / شماره 3 / پاییز 85 / مسلسل 29

چکیده

دریافت مقاله: 85/6/21، ***پذیرش مقاله***: 85/8/23

Ø مقدمه: غضروف کوسه از جمله مکمل‌های دارویی مورد استفاده در درمان سرطان است که با مکانیسم‌های متعددی سبب مهار رشد تومور می‌شود. مدارک علمی کمی در خصوص نحوهٔ تأثیر آن بر سیستم ایمنی انسان وجود دارد، لذا در این مطالعه اثر آن را بر سیستم ایمنی سلولی بیماران مبتلا به سرطان پستان بررسی کردیم.

Ø مواد و روش ها: پس از تهیهٔ پودرغضروف کوسه و توزیع آنها در کپسول‌های دارو، بسته‌های دارویی کدگذاری شدند. بیماران مبتلا به سرطان پستان علاوه بر هورمون درمانی، کپسول‌های غضروف کوسه (گروه تست) و کپسول‌های نشاسته (گروه کنترل) را طبق پروتکل درمانی مصرف کردند. قبل و بعد از دورهٔ درمانی از آنان خونگیری شد. پس از جداسازی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی گروه تست و کنترل و کشت آنها در آزمایشگاه، میزان **IL-4** و **IFNγ** تولید شده توسط آنها به روش**ELISA** اندازه‌گیری گردید. درصد و نسبت سلول‌های $T\text{-}CD_4^+$و $T\text{-}CD_8^+$ خون محیطی آنها با فلوسایتومتری قبل و بعد از درمان ارزیابی شد.

Ø یافته ها: مصرف غضروف کوسه سبب افزایش ترشح **IFNγ** و افزایش نسبت سلول‌های $T\text{-}CD_8^+$ به $T\text{-}CD_4^+$ در بیماران گروه تست در مقایسه با قبل از درمان شد. در حالی که تفاوت معنی‌داری در این پارامترها در گروه کنترل دیده نشد.

Ø بحث و نتیجه گیری: غضروف کوسه ماهی می‌تواند با تقویت سیستم ایمنی سلولی که اهمیت فوق‌العاده‌ای در دفاع ضد توموری در بیماران مبتلا به سرطان پستان دارد، به عنوان مکمل درمانی مناسبی در کنار درمان‌های رایج این بیماران عمل کند.

واژه های کلیدی: غضروف کوسه، سرطان پستان، سیستم ایمنی، **IL-4**، **IFNγ**

آدرس مکاتبه: تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده پزشکی، گروه ایمونولوژی

پست الکترونیک: shahrokhi_so@yahoo.com

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]

مقدمه

علی‌رغم پیشرفت‌های قابل توجه، سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در بین زنان است و تلاش برای یافتن داروی مؤثری علیه این بیماری همچنان ادامه دارد (1). در کنار روش‌های درمانی رایج، استفاده از مکمل‌های دارویی در این بیماران نسبتاً رواج دارد. غضروف کوسه از جمله این مکمل‌های دارویی مورد استفاده است (2). غضروف کوسه با مکانیسم‌های متعددی سبب مهار رشد تومور می‌شود، مثلاً حاوی مواد ضد رگ زایی است که سبب مهار رشد تومورها و تقویت پاسخ‌های سیستم ایمنی می‌گردد (3). مصرف خوراکی آن به عنوان منبع طبیعی برای درمان سرطان بسیار گسترش داشته و خاصیت مهم آن در درمان سرطان به خاطر خاصیت ضد رگ زایی آن است که در کارآزمایی‌های بالینی متعددی انجام شده یا در حال انجام است (4).

شواهدی وجود دارد مبنی بر این که غضروف کوسه اجزای سیستم ایمنی سلولی و هومورال را تحریک می‌کند(3). البته مدارک علمی مستند در این زمینه بسیار ناکافی است و تمام مطالعات در مورد اثر این ماده بر پارامترهای ایمونولوژیک، در مدل‌های حیوانی بوده است؛ مثلاً افزایش پاسخ ایمنی سلولی (DTH) در برابر آنتی‌ژن ذره‌ای مثل SRBC در اثر تجویز فرکشن‌های 14 و 15 کیلو دالتونی از عصارهٔ غضروف کوسه ماهی گزارش شده است و یا افزایش میزان ارتشاح سلول‌های لنفوسیت به درون تومور و نیز افزایش نسبت سلول‌های $T\text{-}CD_4^+/T\text{-}CD_8^+$ شده که بیانگر نقش تحریکی این فرکشن در ارتشاح سلول‌های مذکور به درون تومورها است (5). با توجه به اهمیت سیستم ایمنی بدن به ویژه پاسخ‌های ایمنی سلولی در دفاع ضد توموری و غلبهٔ آنها بر ایمنی هومورال که عامل مهمی در دفاع ضد توموری است؛ به بررسی سایتوکاین‌های معرف پاسخ‌های ایمنی سلولی تیپ 1 و 2 (IFNγ و IL-4) و درصد و نسبت سلولهای $T\text{-}CD_4^+$ / $T\text{-}CD_8^+$ پرداختیم.

به دلیل وجود ارتباط مستقیم بین ویژگی ضد رگ زایی و تعدیل پاسخ‌های ایمنی به سمت تیپ یک (6)، اثبات این ویژگی در مورد غضروف کوسه می‌تواند بیانگر مکانیسم ضد رگ زایی دیگری از غضروف کوسه باشد که تاکنون در هیچ مطالعه‌ای به آن اشاره نشده است. همچنین، افزایش $T\text{-}CD_4^+/T\text{-}CD_8^+$ که فاکتور پیش‌گویی کنندهٔ خوبی در مبتلایان به تومور است (7)، می‌تواند به عنوان شاخصی از تقویت سیستم ایمنی سلولی در نظر گرفته شود. با توجه به دلایل فوق و فقدان مدرک علمی معتبری در مورد نحوهٔ اثر این دارو بر پارامترهای مذکور سیستم ایمنی بیماران سرطانی، تصمیم گرفتیم اثر غضروف کوسه ماهی را بر این سیستم ارزیابی کنیم.

مواد و روش ها

تهیهٔ عصارهٔ پروتئینی غضروف کوسه

پس از خریداری غضروف کوسه ماهی(نژاد گربه‌ماهی) از بنادر بوشهر و پاک کردن و شستن آن با آب مقطر، غضروف‌ها چرخ شده و به مدت یک شب در فریزر نگهداری شدند. سپس غضروف‌ها با استفاده از دستگاه لیوفیلایزر خشک شدند و با استفاده از آسیاب خانگی پودر گردیدند و پودر حاصله از مشی با قطر 106میکرون عبور داده شد تا ذرات درشت آن حذف گردند. عصاره غضروف با استفاده از روش ذکر شده توسط آقای فیضی و همکاران تهیه گردید (5). عصارهٔ به دست آمده با فیلتر میلی‌پور استریل و تا زمان مصرف در فریزر $-20^{\circ}C$ نگهداری شد.

تهیهٔ دارو

عصارهٔ پروتئینی به دست آمده در مرحلهٔ قبل با استفاده از لیوفیلایزر پودر شد و هر 200mg از آن در یک کپسول دارویی ریخته شد. همین دوز از پودر نشاسته در کپسول‌ها توزیع شد. شصت عدد از کپسول‌ها در هر بسته، بسته‌بندی شدند. بر روی بسته‌های دارو، کد گروه مربوطه قید گردید. تهیه و بسته‌بندی کپسول‌های گروه تست و کنترل تحت شرایط کنترل شده، در آزمایشگاه ایمونولوژی دانشگاه تربیت مدرس انجام گرفت.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]

نمونه گیری و انتخاب بیماران

پس از اخذ مجوز کمیته اخلاق پزشکی انستیتو کانسر جهت اجرای این تحقیق، از بین مراجعین (بیماران سرپایی) مرکز درمانی انستیتو کانسر در مجتمع بیمارستانی امام خمینی تهران، زنانی که به سرطان پستان مبتلا بودند و شرایط زیر را داشتند، انتخاب شدند: مرحلهٔ سوم[1] بیماری، نوع پاتولوژیک سرطان مجرایی پیشرونده[2]، محدودهٔ سنی 60-35 سال و تحت هورمون درمانی (تاموکسیفن). سپس مراحل کار برای بیماران شرح داده شد؛ در صورت رضایت، بیماران به طور تصادفی و یک سویه کور در گروه‌های تست و کنترل تقسیم شدند.

پروتکل درمانی

سی نفر بیمار مبتلا به سرطان پستان با شرایط ذکر شده به طور تصادفی در دو گروه تست و کنترل تقسیم شدند. بیست نفر به مدت سه هفته و روزی سه بار کپسول‌های حاوی 200mg پودر عصارهٔ غضروف کوسه و ده نفر گروه کنترل نیز به مدت سه هفته روزی سه بار کپسول‌های حاوی 200mg پودر نشاسته را مصرف کردند. قبل و بعد از مصرف دارو، پنج سی سی خون از بیماران گرفته شد و به صورت استریل و بدون انتقال به هیچ ظرفی (با سرنگ) جهت انجام آزمایشات بعدی به آزمایشگاه انتقال یافت (بیماران در مدت درمان تحت نظر پزشک وپژوهشگر بودند).

جداسازی و کشت سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی

سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی بیماران با استفاده از روش ذکر شده در رفرانس‌های معتبر(8) جدا شدند و در آزمایشگاه کشت داده شدند.

اندازه گیری غلظت سایتوکاین‌های IFNγ و IL-4

میزان IFNγ وIL-4 در مایع رویی کشت سلول‌های تک هسته‌ای مطابق دستورالعمل کیت الایزای BMS228 و BMS225/2 اندازه‌گیری شد.

تعیین درصد زیر جمعیت‌های سلولی

برای تعیین درصد سلول‌های $T\text{-}CD_4^+$ و$T\text{-}CD_8^+$ از تکنیک فلوسایتومتری استفاده شد. برای شناسایی سلول‌ها ازآنتی‌بادی ضد نشانگرهای سطحی سلول‌هایT و نشاندار شده با دو رنگ FITC و PE استفاده گردید. از آنتی‌بادی ضد CD3 کونژوگه با FITC برای شناسایی جمعیت سلول T، از آنتی‌بادی ضد CD8 کونژگه با PE برای شناسایی سلول‌های $T\text{-}CD_8^+$ و از آنتی‌بادی ضد CD4 کونژگه با PE برای شناسایی سلول‌های $T\text{-}CD_4^+$ بهره گرفته شد. مراحل انجام کار طبق روش استفاده شده توسط آقای فیضی و همکاران بود(5).

روش‌های آماری

آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار SPSS 11.0 و آزمون‌های آماری تست تی دوتایی[3] و تست تی استیودنت[4] استفاده گردید و $p<0/05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

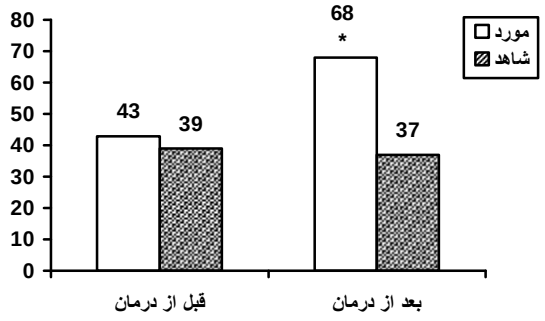
یافته ها

تأثیر غضروف کوسه بر میزان IL-4و IFNγ

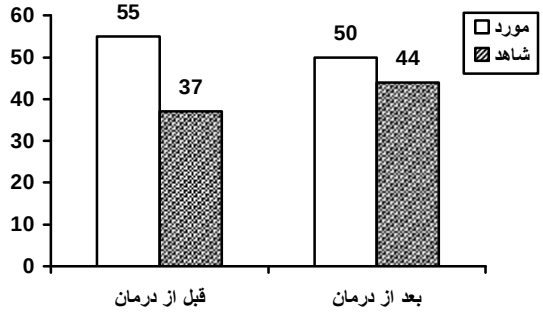
میزان IFNγ قبل از درمان در گروه‌های تست و کنترل تفاوت معنی‌داری نداشت ($p<0/05$) ولی مقایسه غلظت این دو سایتوکاین در نمونه‌های بعد از درمان، تفاوت معنی‌داری را بین آنها نشان داد ($p<0/05$)، به طوری که افزایش کاملاً معنی‌داری در غلظت IFNγدر گروه تست در مقایسه با قبل از درمان گروه تست و بعد از درمان گروه کنترل دیده شد. مقایسه میزان IL-4 بین دو گروه کنترل و تست نشان داد که قبل از درمان تفاوت معنی‌داری در غلظت این سایتوکاین دیده نمی‌شود اما پس از طی دورهٔ درمانی میزان این سایتوکاین در گروه تست کاهش و در گروه کنترل افزایش داشت. این تغییرات معنی‌دار نبود ($p<0/05$) (نمودار 1 و 2).

1. Stage III
2. Invasive Ductal Carcinoma
3. Paired T test
4. Student T test

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]



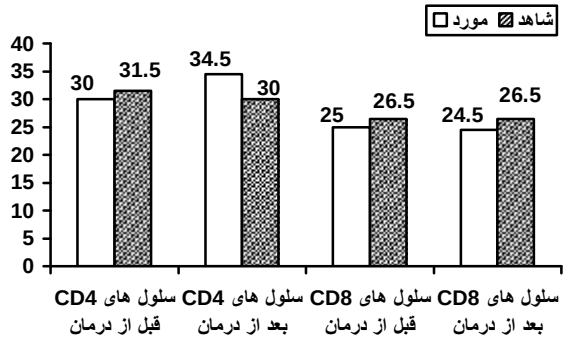
نمودارشماره 1- میانگین میزان IFNγ (برحسب pg/ml) در مایع رویی کشت لنفوسیت‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان در گروه تست و کنترل قبل و بعد از سه هفته درمان. علامت * نشان دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به قبل از درمان و بعد از درمان گروه کنترل است.



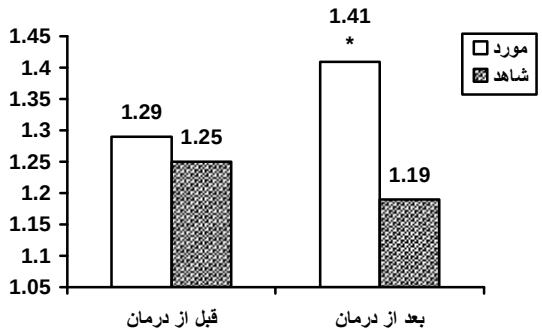
نمودارشماره 2- میانگین میزان IL-4 (برحسب pg/ml (در مایع رویی کشت لنفوسیت‌های بیماران مبتلا به سرطان پستان در گروه تست و کنترل قبل و بعد از سه هفته درمان.

تأثیر غضروف کوسه بر درصد و نسبت $T\text{-}CD_4^+$و$T\text{-}CD_8^+$

نتایج حاصل از آنالیز فلوسایتومتریک جهت ارزیابی میزان و نسبت سلول‌های $T\text{-}CD_4^+$ و $T\text{-}CD_8^+$ در خون بیماران مبتلا به سرطان پستان قبل و بعد از درمان، تفاوت معنی‌داری در تعداد این سلول‌ها در گروه تست و کنترل نشان نداد، اما پس از درمان افزایش معنی‌داری در نسبت سلول‌های $T\text{-}CD_4^+$ به $T\text{-}CD_8^+$ در بیمارانی که از کپسول‌های محتوی عصاره غضروف کوسه استفاده می‌کردند در مقایسه با قبل از درمان نشان داد، ولی تفاوت معنی‌داری در گروه کنترل دیده نشد ($p<0/05$) (نمودار3 و 4).



نمودار شماره 3- مقایسهٔ میانگین درصد سلول‌های $T\text{-}CD_4^+$ و $T\text{-}CD_8^+$ قبل و بعد از درمان در گروه تست و کنترل (سه هفته درمان).



نمودار شماره 4- مقایسه میانگین نسبت سلول‌های $T\text{-}CD_4^+$ به $T\text{-}CD_8^+$ قبل و بعد از درمان در گروه تست و کنترل (سه هفته درمان). علامت * نشان دهنده تفاوت معنی‌دار نسبت به قبل از درمان و بعد از درمان گروه کنترل است.

بحث و نتیجه گیری

در دهه های اخیر استفاده از مکمل‌های دارویی شیوع گسترده ای داشته است ولی در حال حاضر هیچ مکمل دارویی کاملاً مؤثری برای سرطان شناخته نشده است و تلاش برای تهیه یک داروی مؤثر برای درمان سرطان همچنان ادامه دارد (9). تلاش‌های زیادی در استفادهٔ بهینه از درمان‌های مکمل در این بیماران انجام شده است (10). غضروف کوسه از جمله این مکمل‌های دارویی می‌باشد که با مکانیسم‌های متعددی در درمان سرطان مؤثر است (4). در مورد نحوهٔ اثر این دارو بر سیستم ایمنی انسان مدرک علمی مستندی وجود ندارد؛ بنابراین در این مطالعه به بررسی اثر این دارو بر برخی از

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]

پاسخ‌های ایمنی سلولی انسان که بازوی دفاعی مهم بدن در برابر تومور هستند، پرداخته شد.

جهت بررسی اثر این دارو بر الگوی پاسخ ایمنی، مقدار سایتوکاین IFNγ (سایتوکاین مهم Th1) و IL-4(سایتوکاین مهم Th2) با استفاده از تست ELISA اندازه گیری شد. افزایش معنی‌دار غلظت IFNγدر پی درمان با غضروف کوسه در مقایسه با قبل از درمان مشاهده شد. در تنها مطالعه‌ای که در مدل موشی انجام شده است، در اثر تزریق فرکشنی از غضروف کوسه، افزایش معنی‌داری در غلظت IL-6 و IL-12 گزارش شده است (11). علت عدم ترشح اختصاصی یک سایتوکاین ممکن است ماهیت فرکشن تزریق شده و یا نوع پروتکل درمانی باشد.

منشأ IFNγ ترشح شده از سلول‌ها ممکن است سلول‌هایTh1 و NK باشد که دو سلول حیاتی در دفاع ضد توموری محسوب می‌شوند. سلول‌های Th1 با نقش مرکزی که در راه‌اندازی پاسخ‌های سیستم ایمنی سلولی از جمله تقویت سایتوتوکسیسیتی NKو ماکروفاژ و کاهش پاسخ‌های سیستم ایمنی هومورال دارند، می‌توانند در دفاع ضد توموری مؤثر باشند. افزایش تولید نیتریک اکساید ماکروفاژها شاخص مهمی از تقویت ایمنی سلولی در اثر غضروف کوسه می‌باشد (11).

از آنجا که نقش مهاری غضروف کوسه بر تکثیر سلول‌های اندوتلیال رگی ثابت شده است (4)، احتمالاً ارتباطی بین این ویژگی و تعدیل پاسخ‌های سایتوکاینی (به دست آمده در این مطالعه) وجود دارد. در توجیه این مطلب می توان به این نکته اشاره کرد که لنفوسیت‌های T، نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها با ترشح سایتوکاین‌ها و فاکتورهای رشد در کنترل تکثیر، آپوپتوز و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال نقش دارند و رگ‌زایی برایند تأثیر تنظیم‌کننده‌های مثبت و منفی است. پس، سایتوکاین‌های Th1و Th2 ممکن است مستقیماً با تأثیر بر رشد و تمایز سلول‌های اندوتلیال و یا به طور غیر مستقیم به وسیلهٔ تعدیل بروز گیرنده‌های اختصاصی در کنترل پروسهٔ رگ زایی مؤثر باشند. مثلاً در اثر ترشح IL-12، فعالیت سایتوتوکسیک سلول‌هایNK تقویت شده که باعث مرگ سلول‌های اندوتلیال رگی می‌شود. پس IFNγ سایتوکاین ضد تکثیری مهمی است که مانع از تکثیر و گسترش سلول‌های توموری می‌شود. مهار رگ زایی و تقویت سیستم ایمنی سلولی، مکانیسم‌های مهمی در این فرایند هستند(12). لذا به نظر می‌رسد که مهار رگ‌زایی (مکانیسم مؤثر و ثابت شدهٔ غضروف کوسه) برایند این پاسخ‌های سلولی و مولکولی است.

بررسی درصد زیرجمعیت‌های سلولی $T\text{-}CD_4^+$، $T\text{-}CD_8^+$ و نیز نسبت این سلول‌ها با استفاده از تکنیک فلوسایتومتری، افزایش معنی‌داری را در نسبت سلول‌های $T\text{-}CD_4^+$ و $T\text{-}CD_8^+$ در بیمارانی که سه هفته از کپسول‌های غضروف کوسه استفاده کرده بودند، نشان داد. در تنها مطالعه‌ای که به بررسی درصد و نسبت این سلول‌ها پرداخته شده است، افزایش معنی‌دار در درصد سلول‌ها$T\text{-}CD_4^+$ ، $T\text{-}CD_8^+$ و نسبت اولی به دومی در لنفوسیت‌های ارتشاح یافته در داخل تومور را در موش‌های توموری که مقدار یک میلی‌گرم بر کیلوگرم از فراکشن 14- 15 کیلودالتونی غضروف کوسه به صورت داخل صفاقی به مدت پنج روز به آنها تزریق شده بود، گزارش شده است که تأیید کننده نتایج این مطالعه است (5).

با توجه به اهمیت افزایش ارتشاح لنفوسیت‌های داخل توموری در درمان سرطان و افزایش نسبت سلول‌های $T\text{-}CD_4^+$ به سلول‌های $T\text{-}CD_8^+$ که فاکتور پیش‌گویی کننده خوبی در مبتلایان به تومور است (7)، می‌توان غضروف کوسه را به عنوان کاندیدای مؤثری در القای این پروسه تصور کرد.

در مجموع اگرچه شواهد زیادی وجود دارد مبنی بر این‌که غضروف کوسه خاصیت ضد رگ زایی و ضد توموری دارد و عمدهٔ مطالعات به اثر تحریکی آن بر سیستم ایمنی اشاره کرده‌اند، ولی در مورد نقش مؤثر این دارو در درمان سرطان، نظرات ضد و نقیضی مطرح است و هنوز استفادهٔ عمومی از آن به عنوان روش درمانی استاندارد در درمان تومورهای انسانی

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]

پذیرفته نشده است (البتهNeovastat تا فازIII کارآزمایی بالینی پیش‌رفته است). این امر ممکن است چند علت داشته باشد از جمله اینکه رگ زایی یک پروسهٔ پیچیده است که می‌تواند به وسیله فاکتورهای مختلف تحت تأثیر قرار گیرد. بنابراین، فعالیت رگ زایی یک ترکیب می‌تواند به وسیله مسیرهای متابولیک محدود شود. پس بهتر است که غضروف کوسه به صورت ترکیبی با یکی از روش‌های درمانی رایج مثل هورمون درمانی مصرف شود که ما نیز در این مطالعه آن را به همراه تاموکسیفن(هورمون درمانی) به بیماران تجویز کردیم. همچنین در فرم متاستاتیک بیماری، غضروف کوسه نیز همانند درمان‌های رایج از تعدیل سیستم ایمنی بدن بیمار ناتوان است. دومین علت احتمالی می تواند تفاوت مکانیسم‌های جذب معدی-روده‌ای و متابولیک حیوانات آزمایشگاهی و انسان باشد. همچنین، روش تهیهٔ دارو و نوع کوسهٔ مورد استفاده نیز در تنوع پاسخ‌ها مؤثراست که علت مهمی در تفاوت نتایج گروه‌های تحقیقی مختلف با یکدیگر است.

می‌توان چنین نتیجه‌گیری کرد که اگرچه این دارو به میزان زیادی سبب تعدیل پاسخ‌های سیستم ایمنی به سمت Th1نمی‌شود، اما با تقویت سلول‌های سیستم ایمنی و با توجه به افزایش معنی‌دار IFNγ و نیز اثر مهاری آن بر سیستم ایمنی هومورال و شیفت پاسخ‌ها به سمت ایمنی سلولی، می‌تواند در مدت زمان بیشتری و یا همراه با پروتکل‌های درمانی دیگر مؤثر باشد که بررسی‌های بیشتری در این زمینه لازم است. با توجه به این‌که تحقیق ما، اولین مطالعهٔ کارآزمایی بالینی در مورد اثر این دارو بر سیستم ایمنی است، مطالعات بیشتری در خصوص اثر آن بر سایر پاسخ‌های ایمونولوژیک و علایم بالینی این بیماران ضروری به نظر می‌رسد تا ضمن بررسی اثرات سلولی و مولکولی این دارو در کنار علائم بالینی، به نتیجه مطلوب و قانع‌کننده‌ای رسید و با استاندارد کردن آن، به عنوان مکمل درمانی مؤثری (با منشأ طبیعی) در کنار سایر روش‌های درمانی رایج سرطان مورد استفاده قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاری صمیمانهٔ ریاست محترم مرکز تحقیقات سرطان جناب آقای دکتر محققی، مدیریت مرکز سرکار خانم دکتر نحوی‌جو، پزشکان انستیتو کانسر (جناب آقایان دکتر دریایی، سیرتی، میر، معماری و ...)، پرسنل درمانگاه جراحی انستیتو کانسر (سرکار خانم لطفی، ایجی، باقرزاده، سعیدی، شریفی و...) و نیز اساتید و کارشناسان گروه ایمونولوژی دانشگاه شاهد که در اجرای این تحقیق ما را یاری کردند، تشکر می‌شود.

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]

References

1. Sakorafas GH, Krespis E, Pavlakis G, Risk estimation for breast cancer development; a clinical perspective, Surg. Oncol, 2002; 10: 183-192
2. Verhoe MJ, Hilsden RJ, Berine MO, Complementary therapies and cancer care: an overview. Pat. Edu. Counseling, 1999; 38: 93-100
3. Hassan ZM, Feyzi R, Sheikhian A, Barghahi A, Mostafie A, Mansouri K, et al. Low molecular weight fraction of shark cartilage can modulate immune responses and abolish angiogenesis. Int. Immunopharm, 2005; 2: 961-970
4. Lane IW, Comac L. Sharks don't get cancer. Avery publishing group Inc. New York. 1992: 50-86
5. Feyzi R, Hassan ZM, Mostafaie A. Modulation of T-CD_4^+ and T-CD_8^+ tumor infiltrating lymphocytes by a fraction from shark cartilage: Shark cartilage modulates anti tumor immunity. Int. Immunopharm, 2002; 406: 1-6
6. Naldini A, Pucci A, Bernini C, Carraro F. Regulation of angiogenesis by Th1 and Th2 type cytokines. Curr. Pharm. Design 2003; 9: 511-519
7. Herenberg M. Lymphocyte subsets as prognostic markers for cancer patients receiving immunomodulatory therapy. Med. Oncol, 1999; 16: 145
8. Johnstone A, Thrope R. Immunochemistry in practice, Blackwell Scientific publication, Boston, Melborne, 1990: 88-95
9. Ernest E. The role of complementary and alternative medicine in cancer; Lan. Oncol, 2000; 1: 176-80
10. Risberg T, Vickers A, Bermnes RM, Wist EA, Kasa S, Cassileth BR. Does alternative medicine predict survival from cancer? Euro. J. Cancer, 2003; 39: 372-377
11. Kralovec JA, Guan Y, Metera K, Carr RI, Immunomodulating principles from shark cartilage part1. Isolation and biological assessment in vitro. Int. Immunopharmacology, 2003; 3: 657-669
12. Griffioen AW, Tromp SC, Hillen HF. Angiogenesis modulates the tumor immune response. Int. J. Exp. Path. 1998; 79: 363–8

[Downloaded from yafteh.lums.ac.ir on 2026-11-02]