

التحديد المناعي الكيميائي الخلوي لمستقبلات عامل النمو الظهاري و عامل النمو التحولي في الأعضاء اللمفاوية و نقي العظم البشرية, في الحالة الطبيعية و المرضية

الدكتور علي حسن*

الملخص

يتوسط مستقبل عامل النمو الظهاري تأثيرات عامل النمو الظهاري و عامل النمو التحولي ألفا. وكان الهدف من هذه الدراسة التحديد المناعي الكيميائي الخلوي للـ EGFR في الأنسجة اللمفاوية في الحالة الطبيعية و المرضية, و قد تم ذلك على عينات نسيجية بشرية مشربة بالبارافين و طبقت عليها طريقة التلوين المناعي الأنزيمي.

لم تلحظ هذه المستقبلات في أية بنية خلوية و نسيجية في الأعضاء اللمفاوية الطبيعية (العقد اللمفاوية و الطحال و النسيج اللمفاوي المنتشر), لكن كشف عنها في مستوى الغشاء النووي و ما حوله في الخلايا الجزرية في نقي العظم و أيضاً في مستوى الغشاء الخلوي و الهيولا للخلايا اللمفاوية غير المتمايز في التيموس, و شوهد تعبير نسبي لهذه المستقبلات في مستوى الغشاء الخلوي و الهيولا لبعض الخلايا اللمفاوية و البلاسمية التي لم يكتمل تمايزها في الأنسجة اللمفاوية المنتشرة و خارج المراكز النتوجة للعقيدات اللمفاوية و جسيمات مالبيكي للأعضاء اللمفاوية في حالة فرط التصنع, و يزداد هذا التعبير لدرجة الإفراط في حالات اللمفوما .

تشير هذه المعطيات أن الـ EGFR لا تشارك في وظائف الأعضاء اللمفاوية الطبيعية, لكنها تساهم في النمو الخلوي المستقل في الأنسجة المولدة للدم الطبيعي, و إلا أن تعبيرها النسبي في حالة فرط التصنع, ثم فرط تعبيرها في حالة الورم (اللمفوما) لهو دليل على أنها تساهم في التكون المرضي لهذه الحالات كعوامل مولودة للانقسام ترفع من الكمون المولد للسرطان, لهذا يمكن القول: إن الـ EGFR أهمية بيولوجية و تطبيقية كدليل مميز في حالات اللمفوما.

* قسم الأنسجة و التشريح و الجنين - كلية الطب البشري - جامعة دمشق.

**Immunocytochemical localization of epidermal
growth factor and transforming growth factor
receptors (EGFR) in human lamphatic organs(LO)
and bone marrow in the normal case and diseased
one.**

Ali Hassan *

ABSTRACT

Epidermal growth factor receptor mediates the effects of both epidermal growth factor and transforming growth factor alpha.

The aim of this study is to determine the immunocytochemical (ICC) expression of EGFR in lamphatic organs in the normal case and the diseased, the study was performed on paraffin embedded tissue specimens using immunoperoxidas staining.

EGFR staining was not found in normal lamphatic organs (lymph nodes, spleen and diffuse lymphatic tissue), but it was detected in the level of neuclus membrane of stem cells in bone marrow and in the level of plasma membrane and cytoplasm of indiffereniate lymphatic cells of thymus. A relative expression of EGFR was observed in the level of the plasma membrane and cytoplasm of some lymphocyt and plasma cells in diffuse lymphatic tissue (lamina propria) and out side the germinal center of lymph nodules of benign lymphatic organs hyperplasia , and over-expression of this

* Depart. of Histology- Anatomy and Embryology- Faculty of Medicine, University of Damascus.

receptor in lymphoma cases.

These findings suggest that EGFR does not participate in the normal lymphatic organ functions, but it contributes to autonomous cell growth in the normal hemopoietic tissues, and increasing staining intensity was correlated with worsening dysplasia and closer proximity to the tumor, and it may be involved in the pathogenesis of these diseases as mitogenic factor which increases oncogenic potential, therefore we can say that EGFR has important biological and clinical implication as prognostic significance in lymphoma

مقدمة

مستوى الغشاء البلاسمي لظهارة الجلد الطبيعي و يزداد تعبيرها في حالات فرط التصنع للجلد وفي حالات أورام الرأس و العنق [٦٥،٣٥،٣١] وفي الرئة و الطرق التنفسية أثبت وجود هذه المستقبلات في مستوى الخلايا المخاطية غير المتميزة للطرق الهوائية [٦٦،١٨] إذ تؤدي دوراً هاماً في تكاثر الخلايا ونموها، كما كشف عنها في أغشية خلايا ظهارات الرئة الطبيعية و المجروحة [٤٩]، وفي حالات التليف و أورام الرئة [٤،١٣]، وفي أنسجة الثدي دل عليها في أغشية الخلايا الظهارية للثدي السليم [٢] ويزداد تعبيرها في حالات الأذية و أورام الثدي [٢٢]، أما في المبيض فقد كشف عن EGFR في الأجنة خصوصاً في مستوى أغشية الخلايا الحبيبية و خلايا الصندوق الباطنة و الخارجية للأجنة الثانوية و الناضجة وفي السائل الجرابي و خلايا الركاب و الجسم الأصفر [٧١]، وفي مبيض جنين الإنسان وقبل النضج الجنسي [٦] و يزداد تعبيرها في أورام المبيض [٤٠]، كما حددت هذه المستقبلات في ظهارة صيوان أنبوب فالوب و المجمل وفقاً لمراحل محددة من الدارة الطمئية [١٢]، هذا وقد أشير إلى تعبيرها في خلايا ظهارة

تعود مستقبلات عامل النمو الظهاري Epiderm growth factor receptors (EGFR) إلى عائلة مستقبلات البروتين-تيروزين-تيروزين كيناز protein-tyrosin kinase [١٠] الذي ينظم تكاثر الخلايا و تطورها و التكون الشكلي و إنتاج المواد خارج الخلايا و تحفز على التوازن الخلوي و البقاء اعتماداً على آلية الإفراز الذاتي أو المجاور [٥١]. من هنا كان التركيز الكبير و الواسع على دراستها في الأنسجة الطبيعية والمرضية بحثاً عن توزع هذه المستقبلات و كثافتها و علاقتها بالحالة المرضية، فقد أكدت الدراسات النسيجية المناعية و التهجين الوراثي داخل الخلوي و المعايير المناعية الشعاعية و الدراسة في الزجاج على نسج مختلفة من الأعضاء وعلى سلالات خلوية متنوعة، على وجود مستقبلات عوامل النمو الظهاري (EGF) Epiderm growth factor Transforming growth factor alpha (TGF α) في أغلب الأنسجة الظهارية السليمة و الخبيثة، إذ كشف عنها في

في الغدد الصم شوهدت هذه المستقبلات على سطوح خلايا الأجرية الدرقية السليمة [٧٤] وفي الحالات الورمية [٢٩] , وفي النخامة فقد أشير إلى وجودها في مستوى الخلايا الإفرازي الداخلي للفص الأمامي للنخامة [٢٣].

أما في الأنسجة المولدة للدم (Hemopoietic tissues) فقد أكد [٦٠] على الغياب التام لمستقبلات عامل النمو الظهاري و التحولي. وفي الجهاز المناعي كانت الدراسات التي تناولت البحث عن مستقبلات عامل النمو الظهاري و التحولي محدودة جداً باستثناء ما أشار إليه [٦٠] حول الدور الكيميائي الحيوي الوسيط الذي يؤديه EGF α في المراحل المبكرة لتشكل خلايا الدم (دراسة في الزواج على أنسلا خلوية) و أخرى قام بها [٤٨] تشير إلى وجود EGF α في مستوى الخلايا البشرية للتيتموس , كما أوضح [١٤] تعبير EGF α في مستوى الخلايا اللفاوية- T و ليس في مستوى الخلايا- B في حالة فرط التصنع في الجلد , لهذا كان الهدف من دراستنا هو التقصي المناعي النسيجي عن مستقبلات عامل النمو الظهاري و التحولي EGF α في مستوى الأعضاء اللفاوية (العقد اللفاوية, الطحال , التيتموس, النسيج اللفاوي المنتشر) وفي نقي العظم في الحالة الطبيعية و المرضية باستخدام أصداد بشرية وحيدة النسيلة مضادة لمستقبلات عامل النمو الظهاري و التحولي Anti-Human (EGFR) , بقصد تحديد مواقعها و كثافتها النسيجية و الخلوية في هذه الأعضاء في كلتا الحالتين للاستفادة من النتائج في دراسات مستقبلية .

مواد وطرائق

استخدمت في هذا البحث عينات طبيعية و أخرى مرضية بشرية بعضها تم الحصول عليها من مشفى المواساة مخبر التشريح المرضي (طحال

بطانة الرحم الطبيعي خلال الدارة الطمثية وفي المشيمة خلال المراحل المبكرة للحمل خصوصاً في أغشية الخلايا الساقطة و في مستوى أغشية الخلايا الغازية المركبة [٨], وفي الحبل السري خصوصاً في الخلايا البطانية الوعائية و العضلية و الخلايا الأميوسية والمصورة العضلية الليفية وفي هلام وارطون و يزداد تعبير و كثافة هذه المستقبلات في أورام الرحم [٦٣,٦٧] , وفي الجهاز البولي أثبت وجودها في مستوى أغشية الخلايا الظهارية للنفرونات في كلية الجنين [٢٨] و يزداد تعبيرها في حالات الكلية متعددة الكيسات [٥٨] و في أورامها [٤٥] , وفي الظهار الورمية للمثانة [٧٦,٧٧]. وفي الجهاز التناسلي الذكري كشف عنها في ظهارة الأنايب المنوية [٥٦] , وبمستوى الخلايا الظهارية الغدية للبروستات الطبيعية و الورمية [٤٦] أما في جهاز الهضم وملحقاته فقد كشف عن مستقبلات عامل النمو الظهاري التحولي في مستوى أغشية الخلايا العنابية الإفرازية وفي بعض خلايا ظهارة الأقبية الأفرغية و بطانة الأوعية الدموية للغدد اللعابية و البنكرياس [٣٢] وهناك فرط في التعبير في حالة الالتهاب المزمن للبنكرياس [٤٣] و في حالات الأورام الغدية إذ تشارك عوامل النمو بفضل مستقبلاتها EGF α في المراحل المبكرة لتطور الورم وخصوصاً عند تحول الخلايا العنابية الطبيعية إلى خلايا قبل ورمية [٤٢,٧١] وفي الخلايا الورمية الظهارية للغم و البلعوم و ظهارة المري و المعدة الطبيعية [٤١,١١] و يزداد تعبيرها في أورامها المتقدمة [٣٦,٤٤,٧٣] , وفي مستوى الأغشية الخلوية لظهارة الأمعاء الدقيقة و الغليظة الطبيعية و الورمية [١٩,٣٣] , وفي الخلايا الكبدية الطبيعية و خاصة في حالات تشكّل وإعادة تنشئة الكبد [٧٢], كما يزداد تعبيرها في أورام الكبد [٣٩] . وفي دراسة على الأنسجة العصبية بينت أن هذه المستقبلات موجودة في مستوى الخلايا البطانية للشريان المتوسط الدماغى [٣٨] وفي سوية الأغشية الخلوية للدبق العصبية في الحالة الطبيعية [٥١] و يزداد تعبيرها في حالات الأذية الدبقية و حالات العته العقلي و الصرع وفي الخلايا الورمية الدماغية [٢٤].

التحديد المناعي الكيميائي الخلوي لمستقبلات عامل النمو الظهاري وعامل النمو التحولي في الأعضاء اللمفاوية و نقي العظم البشرية، في الحالة الطبيعية والمرضية

التحولي EGFR وهو بشري منتج عند الفأر تم الحصول عليه من شركة داکو.

- أضعاد الأمينو غلوبولين الفأري منتج عند الماعز معلّم بالبيريوكسيداز المبلّـمـر (EnVison+System,Peroxidase) .
- وصل خار وف أزيلت فعالية المتممة فيه بتسخينه في محم مائي درجته ٥٦ درجة مئوية و لمدة ٣٠ دقيقة.
- مثبط البيروكسيداز ٠,٠٣% بيروكسيد الهيدروجين متضمناً نترات الصوديوم. تريس HCL ٠,٠٥% و -٧,٥ Ph
٧,٦ كواسط واقية تستخدم للغسل و محاليل للتمديد.

- استخدم إنزيم البروتياز نمط XXIV للهضم النسيجي (Protease typ-XXIV) في محلول وافي من التريس مضافاً إليه ٠,٢٥% CaCl₂.
- استخدم كمداً لأنزيم البيروكسيداز ٣,٠٣- (مولد لوني) (DAB) diaminobenzidine

طريقة العمل

تم قطع جميع العينات إلى شرائح ثخانتها ٦ μ بواسطة مكوتوم يدوي ثم حملت الشرائح على صفائح معدة سابقاً (غسلت بالكحول المطلق و جففت ثم تم تغطيتها بطبقة من الجلاتين ٥% و ٠,١ شب النحاس لتثبيت المقاطع جيداً على الصفائح الزجاجية).

- توضع الصفائح في المحم بدرجة ٦٥ درجة مئوية لمدة ٣-٥ دقائق لحل البرافين.

- توضع الصفائح في حمامين من الكزيلول كل منهما ٥ دقائق لإزالة البرافين.

- تمر الصفائح في حمامات من الكحول المطلق، ثم في ال ٩٥% ثم في ال ٥٠% حمامان لكل تركيز مدة كل حمام ٣ دقائق.

- تمر الصفائح بسرعة في حمام ماء مقطر لمدة ٣٠ ثانية ثم توضع الصفائح في حمام من التريس وحمض كلور الماء ٧,٢-٧,٦ ph .

- يضاف إلى الشرائح محلول أنزيم البروتياز لمدة ٣-٥ دقائق، ثم تغسل الصفائح ثلاث مرات في

طبيعي. عقد لنفاوية سليمة، لمفوما القولون (وضعت في مثبت الفور مول ٤% ثم نقلت إلى مخبر الأنسجة حيث تركت يومين في المثبت مع تبديله كل ٢٤ ساعة، ثم غسلت العينات بالماء الجاري طوال الليل للتخلص من المثبت الزائد، بعدها نقلت إلى حمامات من الكحول المتدرج تصاعدياً في التركيز ٢٥%، ٥٠%، ٧٥%، ٩٥%، ثم الكحول المطلق للتخلص من الماء ثم وضعت في حمامين من الكزيلول قبل تضرعها بالبرافين و تركت في ألبا رافين السائل طوال الليل، ثم استبدل في اليوم التالي ليكمل نحو ال ٤٨ ساعة ثم تصب العينات في قالب تصبح بعد تبريدها جاهزة للقطع. قسم آخر كبير من العينات تم الحصول عليه من مخبر التشريح المرضي لمشفى الأطفال على شكل قوالب جاهزة مخزنة في أرشيف المخبر لعدد من الحالات المرضية خصوصاً للمفومات الناجمة عن (كتلة بطنيو ورم القولون و هوتشكن) ، فتم اخذ مقاطع متسلسلة من هذه العينات ثم أعيدت إلى مصدرها. تم الحصول على عينات أخرى من مخبر التشريح المرضي في مشفى الأسد الجامعي على شكل قوالب جاهزة اشتملت على حالات فرط تصنع في الطحال و العقد اللنفاوية و التيموس و نقي العظم .

- اعتمد جلد الإنسان الطبيعي كشاهد إيجابي مثبت سابقاً وفقاً للمراجع أن طهارته المتقرنة تكون غنية جداً بمستقبلات EGFR خصوصاً في مستوى الطبقة المولدة و في طبقات مالبيكي، و قد تم الحصول عليه بالتعاون مع مشفى الجلدية كلية الطب
- اعتمد كشاهد سالب سيروم الخروف الذي أزيلت فعالية المتممة منه بوضعه في محم درجة حرارته ٦٥ درجة مئوية لمدة ٣٠ دقيقة بدلاً عن أضعاد مستقبلات عوامل النمو.

الكشف عن المستقبلات

استخدم التلوين المناعي النسيجي الأنزيمي Enzymatic Immunohistochemistry غير المباشر للكشف عن مستقبلات عوامل النمو الظهاري و التحولي وهي تضم
- أضعاد مستقبلات عامل النمو الظهاري و

وفي حالة فرط التصنع وحالة المفومات لم تصادف أي تفاعل مناعي موجب في أي مستوى من الخلايا الموجودة سواء في المركز النتوج للعقيدات الالفاوية أو التاج ولا في أية بنية نسيجية من هذه العقد السليمة شكل (أ-١). خلافاً لذلك فقد شوهد تفاعل مناعي نسيجي موجب وواضح في مستوى الغشاء الخلوي و الهيولا لعدد قليل من الخلايا الالفاوية و الخلايا البلاسمية التي شوهدت بالقرب من التاج وفي أشباه الجيوب و شبه مهمله في المركز النتوج للأجربة في حالة فرط التصنع في العقد الالفاوية شكل أ-٢ و الشكل أ-٢-١ أما في حالات المفوما المأخوذة من أعضاء مختلفة من الجسم (أورام الكولون، كتلة بطن، هوشكين Hodgkin) لوحظ زيادة ملحوظة في عدد الخلايا موجبة التفاعل المناعي و فرط في التعبير للEGFR خصوصاً في مستوى الأغشية الخلوية و الهيولا للخلايا الالفاوية و البلاسمية، شوهدت خصوصاً في أشباه الجيوب (الحجابية و تحت المحفظية و قرب جرابي) و قليلاً في مستوى التيجان،

شكل أ-٣، و في حالة هوشكين بيزداد تعبير هذه المستقبلات بشكل ملحوظ و مقارنة مع الحالات السابقة فقد لوحظ كثرة الخلايا موجبة التفاعل المناعي بخصوص مستقبلات EGFR تتوزع بشكل أساسي في الأنسجة الالفاوية الزائدة و في أشباه الجيوب و قليل بالقرب من التيجان و غياب شبه تام للخلايا الموجبة في مستوى العقيدان الالفاوية، شكل أ-٤ يظهر التفاعل المناعي في مستوى الأغشية الخلوية و الهيولا للخلايا الالفاوية و البلاسمية، شكل أ-٥.

المحلول الواقي. - يضاف مثبت أنزيم البيروكسيداز ذو المنشأ الداخلي لمدة ١٥ دقائق ثم تغسل الصفائح ثلاث مرات في الواقي. - تشغل المواقع غير النوعية بحضن الشرائح في مصلل الخروف الذي أزيلت فعالية متممه درجته تركيزه ٢٠/١ لمدة ساعة. - تضاف

أضاد مستقبلات عوامل النمو الظهاري و التحولي بتركيز ١٧٥/١ في تريس حمض كلور الماء ويستمر الحضن لمدة ساعة ونصف في درجة حرارة المخبر، ثم تغسل الصفائح في ثلاثة حمامات مـن الواقي. - تضاف أضاد

الأمينوغلوبولين الفأري و المعلم بالبيروكسيداز المبلمر (التركيز جاهز من الشركة المصنعة) و يستمر الحضن نصف ساعة في درجة حرارة المخبر، بعدها تغسل الصفائح ثلاث مرات في الواقي.

- يضاف المداد الملون على المقاطع (يضاف إلى كل ١ مل من محلول تريس و حمض كلور الماء ٢٠ μ من محلول ال DAB+ (مولد لوني) و يتم الحضن نحو ١٠-٥ دقائق، بفضل أن يتم ذلك في الظلام مع الهز لتقادي الترسب الزائد للملون، بعدها يوقف التفاعل بوضع الصفائح في الماء المقطر ثم تنقل إلى المحلول الواقي.

- يجرى مونتاج للصفائح وفقاً للطريقة العامة المتبعة في الأنسجة باستخدام بلسم كندى بعدها تصبح الشرائح جاهزة للفحص المجهرى.

النتائج

- توزع المستقبلات في العقد الالفاوية الطبيعية

شكل (أ-١) مقطع في سوية عقدة بلغمية طبيعية لم يشاهد أي تفاعل مناعي موجب بخصوص EGFR في أية بنية خلوية ونسجية مقارنة مع شاهد ظهارة الجلد شكل ش ١. N: عقيدة أو جراب بلغمي، CS: جيب تحت محفظي، CAP: محفظة، GC: مركز نتوج، C: قشر أو التاج. × ١٠٠

شكل (أ-٢) مقطع في سوية عقدة بلغمية في حالة فرط تصنع، نادر ما يشاهد خلايا موجبة التفاعل المناعي في المركز النتوج GC ويظهر عدد قليل من الخلايا الموجبة في مستوى التاج "وعدد كبير من الخلايا الموجبة خارج العقيدات البلغمية $\Delta \times 100$ "

شكل (أ-٢-١) تكبير عالي للمنطقة المحاطة بدائرة في الشكل السابق يوضح نمط الخلايا موجبة التفاعل المناعي بخصوص EGER، حيث يظهر التفاعل في مستوى أغشية وهيولى الخلايا البلاسمية θ وبعض الخلايا اللمفاوية Δ . N = النوواة. $\times 400$

شكل (٣-أ) مقطع في سوية عقدة بلغمية حالة لمفوما كتلة بطنية، يشاهد زيادة في عدد الخلايا الموجبة التي تملأ أشباه الجيوب تحت المحفظية والحجابية وقرب العقدية وعدد قليل من الخلايا بجوار التاج " كما نلاحظ ندرة الخلايا الموجبة في المركز النتوج GC. $25 \times$

شكل (٤-أ) تكبير عالي في مستوى شبه جيب تحت محفظي لعقدة في حالة لمفوما (هوتشكن)، يظهر فيه أنماط الخلايا موجبة التفاعل المناعي بخصوص EGFR، ويبدو معظمها من الخلايا اللمفاوية Δ والخلايا البلاسمية θ . $400 \times$

التحديد المناعي الكيميائي الخلوي لمستقبلات عامل النمو الظهاري وعامل النمو التحولي في الأعضاء اللمفاوية ونقي العظم البشرية، في الحالة الطبيعية والمرضية

شكل (أ-٥) مقطع في سوية عقدة بلغمية حالة هوتشكن يشاهد فرط في عدد الخلايا موجبة التفاعل المناعي خارج العقيدات البلغمية (LN) + ونلاحظ غياب شبه كامل للخلايا الموجبة في مستوى العقيدات. $25 \times$

شكل (ب-١) مقطع في طحال طبيعي يظهر فيه اللب الأبيض (WP) واللب الأحمر (RP)، يبدو فيه غياب تام للتفاعل المناعي بخصوص EGFR في أية بنية خلوية ونسجية، CA: شرين مركزي، VS: جيوب وريدية. $100 \times$

شكل (ب-٢) يظهر حبال بيليروس (اللب الأحمر) في طحال في حالة فرط تصنع يشاهد فيه عدد من الخلايا موجبة التفاعل المناعي بخصوص EGFR. $100 \times$

شكل (ب-٢-١) تكبير عالي للمنطقة المحددة بدائرة في الشكل السابق يوضح نوع الخلايا الموجبة، يبدو أغلبها بلاسمية θ وخلايا بلغمية Δ . $400 \times$

شكل (ب-٣) يظهر وجود خلايا بلاسمية ولمفاوية موجبة التفاعل المناعي بالقرب من الحجب الضامة للطحال" وبالقرب من أشباه الجيوب γ . $400 \times$

شكل (ج-١) فصيص تيموسي طبيعي يشاهد فيه عدد كبير من الخلايا اللمفاوية موجبة التفاعل المناعي " تتوزع في اللب (M) ويزداد عددها في القشر (C)، يظهر التفاعل المناعي الموجب بالقرب من النواة. $250 \times$

التحديد المناعي الكيميائي الخلوي لمستقبلات عامل النمو الظهاري وعامل النمو التحولي في
الأعضاء اللمفاوية ونقي العظم البشرية، في الحالة الطبيعية والمرضية

شكل (ج-٢) فصيصات تيموسية في حالة فرط تصنع يبدو فيه الخلايا موجبة التفاعل المناعي " أكثر عدد وكثافة التفاعل أشد في مستوى اللب والقشر. $\times 25$ ، في الزاوية اليمنى تظهر التفاعل في مستوى الغشاء الخلوي والهيولى للخلايا اللمفاوية الصغيرة □ والكبيرة \leftarrow . $\times 250$.

شكل (ج-٣) فصيص تيموسي في حالة فرط تصنع ويظهر فيه جسيمات هاسال (H) سالبة التفاعل المناعي كما يغيب التفاعل المناعي من الخلايا البشرية التيموسية. $\times 25$

شكل (د-١) مقطع في سووية القميص المخاطي للقولون الطبيعي يبدو فيه الغياب التام للتفاعل المناعي بخصوص EGFR في أية بنية خلوية ونسجية للصفحة الخاصة (نسيج ضام لمفاوي منتشر) (LP)، بل هناك آثار من التفاعل في مستوى الخلايا الظهارية " $100 \times$.

شكل (د-٢) يوضح وجود خلايا بلاسمية θ موجبة التفاعل المناعي وأخرى لمفاوية Δ في الصفحة الخاصة (LP) لمخاطية ورم قولون. $400 \times$

شكل (د-٣) يوضح النسيج اللمفاوي المنتشر في حالة لمفوما القولون ويظهر فيه عدد كبير من الخلايا موجبة التفاعل المناعي " $100 \times$.

التحديد المناعي الكيميائي الخلوي لمستقبلات عامل النمو الظهاري وعامل النمو التحولي في
الأعضاء اللمفاوية ونقي العظم البشرية، في الحالة الطبيعية والمرضية

شكل (د-٣-١) تكبير عالي للمنطقة المحاطة بدائرة يوضح نوع الخلايا موجبة التفاعل المناعي
بخصوص EGFR ويبدو أنها خلايا لمفاوية كبيرة Δ وخلايا بلاسمية θ . $400 \times$

شكل (هـ-١) مقطع في نقي عظم في حالة فرط تصنع يظهر فيه عدد كبير من الخلايا موجبة
التفاعل المناعي لـ EGFR. $100 \times$ ، في الزاوية اليسرى $400 \times$ تظهر التفاعل في مستوى الغشاء
الهيولي للخلايا اللمفاوية الكبيرة والخلايا البلاسمية.

شكل (هـ-٢) تكبير عالي للمنطقة من نقي العظم حالة فرط تصنع يبدو فيه التفاعل المناعي

الموجب في سوية الأغشية النووية والمنطقة قرب النووية لمعظم الخلايا المولدة"، كما يظهر في مستوى الغشاء الهيولي والهيولي للخلايا البلاسمية θ القريبة من التمايز وكذلك الخلايا اللمفاوية $\Delta \times 400$.

شكل (ش-١) مقطع في جلد بشري طبيعي (شاهد موجب) تظهر فيه أغشية خلايا طبقة مالبيكي "والطبقة المولدة القاعدية ذات تفاعل مناعي موجب (لون بني) بخصوص مستقبلات عوامل النمو الظهاري والتحولي EGFR كونها غنية بهذه المستقبلات. $\times 100$

شكل (ش-٢) مقطع في سوية عقدة بلغمية في حالة فرط تصنع أضيف إليها مصل خاروف عوضاً عن الـ AC-Anti EGFR كشاهد سالب، يلاحظ هنا غياب تام لأي تفاعل مناعي نوعي. $\times 100$

- توزعها في مستوى الطحال الطبيعي و حالة فرط التصنع:
لم تشاهد أي خلية أو بنية نسيجية أخرى موجبة التفاعل في الطحال الطبيعي شكل (ب-١). أما في حالة فرط التصنع فقد شوهدت عدة خلايا موجبة التفاعل المناعي بشكل خاص في مستوى حبال بلروس (اللب الأحمر) و ليس في جسيم مالبيكي (اللب الأبيض) شكل (ب-٢) , معظم هذه الخلايا بلاسمية و لمفاوية , شكل (ب-٢-١). كما شوهد تجمع لخلايا موجبة التفاعل في الغمد اللمفاوي بالقرب من الحجب الضامة للطحال و أشباه الجيوب شكل (ب-٣).

التحديد المناعي الكيميائي الخلوي لمستقبلات عامل النمو الظهاري وعامل النمو التحولي في الأعضاء اللمفاوية و نقي العظم البشرية، في الحالة الطبيعية والمرضية

كيناز أو داخليا من خلال نقل معقد المستقبل و عامل النمو عبر الغشاء الخلوي إلى داخل الخلية مسببا تنبئها إفرازها ذاتيا يولد إشارة مولدة للانقسام Mitogenic دون التمايز فيساعد على التجدد الذاتي للخلايا [٩].

استناداً إلى نتائجنا الأولية التي ذكرت أعلاه و التي أكدت غياب مستقبلات عامل النمو الظهاري و التحولي EGFR في مستوى الخلايا الشبكية المنشئة في المراكز النتوجة للعقدات اللمفية و وجسيم ماليبيكي و الخلايا البشرية التيموسية و في مستوى الخلايا المتميزة و في البني الهيكلية النسيجية و الأوعية الدموية في الحالة الطبيعية للطحال و العقد اللمفاوية و نقي العظم و الأنسجة اللمفاوية المنتشرة، باستثناء ظهور هذه المستقبلات في مستوى الأغشية الخلوية للخلايا اللمفاوية في التيموس الطبيعي نعتقد أنها لم تكمل تمايزها و في مستوى الأغشية النووية و ما حولها للخلايا الجزرية المولدة في نقي العظم الطبيعي ويزداد هذا التعبير للمستقبلات في حالة فرط التصنع، كما أكدت النتائج أيضاً ظهور هذه المستقبلات في مستوى الأغشية الخلوية و الهيولى لبعض الخلايا اللمفاوية الصغيرة و الكبيرة وبشكل أكبر في الخلايا البلاسمية في حالات فرط التصنع في العقد اللمفاوية و الطحال خصوصاً في خلايا وجدت خارج المراكز النتوجة لالعلاقة له بالخلايا الشبكية، و يزداد هذا التعبير (التفاعل المناعي الموجب) في الحالات الأكثر شذوذاً كما هو الحال في اللمفوما الناتجة عن بعض الأورام (كثلاً بطنية خبيثة و أورام قولونية) وبشكل أكبر في حالة هوشكن مما يؤكد أن هذه الخلايا الموجبة هي خلايا شاذة (ورمية) لم تتمكن من التمايز .

إنّ تعبير هذه المستقبلات في مستوى الأغشية النووية للخلايا الجذرية المولدة لمختلف السلالات الخلوية في النقي خلافاً لما نشره [٦١] و غياب ذلك في الخلايا المتميزة في الحالة الطبيعية للعقد اللمفاوية و الطحال ثم ظهوره في مستوى الأغشية الخلوية و الهيولا لبعض الخلايا في حالات فرط التصنع التي شاهدها، هو دليل على أن هذا التعبير للمستقبلات مرتبط بالمرحل المبكرة من التطور ما قبل التمايز الخلوي، و جاء فرط التعبير

توزعها في مستوى التيموس الطبيعي و حالة فرط التصنع:

في التيموس الطبيعي شوهد تفاعل مناعي موجب واسع لكنه قليل الكثافة في عدد كبير من الخلايا اللمفاوية الصغيرة و الكبيرة شكل (ج-١)، يزداد هذا التعبير نسبياً في حالة فرط التصنع شكل (ج-٢). لم يشاهد أي تفاعل مناعي في مستوى الخلايا البشرية التيموسية و لا حتى في مستوى جسيمات هاسل (ج-٣) خلافاً لما نشره [٤٨].

في الأنسجة اللمفاوية المنتشرة في الحالة الطبيعية و في الأورام

في مقاطع من القولون الطبيعي لم يشاهد في الصفيحة الخاصة (نسيج ضام لمفاوي منتشر) أية خلية موجبة التفاعل المناعي شكل (د-١)، أما في مقاطع من لمفوما القولون فقد شوهدت خلايا موجبة التفاعل المناعي بخصوص EGFR معظمها بلاسمية، و شوهد قليل من الخلايا اللمفاوية شكل (د-٢)، و خارج القميص المخاطي لوحظ انتشار واسع للنسيج اللمفاوي المنتشر غني بالخلايا الموجبة شكل (د-٣) و معظم هذه الخلايا بلاسمية و لمفاوية شكل (د-٣-١) .

- توزعها في نقي العظم الطبيعي و حالة فرط التصنع

لم نلاحظ فارقاً جوهرياً بين نقي العظم الطبيعي و حالة فرط التصنع من حيث توزع الخلايا موجبة التفاعل المناعي وكثافتها بخصوص EGFR، وقد شوهد هذا التفاعل في مستوى الأغشية النووية و قريبا للخلايا المولدة للدم، شكل (ه-١) ثم يظهر في مستوى الغشاء الهيولي و الهيولا للخلايا البلاسمية و اللمفاوية التي ربما تكون في مرحلة ما قبل التمايز، و يغيب التفاعل المناعي بشكل تام في الخلايا المتميزة شكل (ه-٢).

المناقشة

تتطلب الخلية الطبيعية عوامل النمو من أجل تكاثرها و نموها و الحفاظ على حيويتها، وتعمل هذه العوامل من خلال مستقبلات نوعية تتوضع على السطح الخلوي تدعى مستقبلات عوامل النمو، هذه المستقبلات قادرة على تفعيل التيروزين

يزداد تعبيرها في حالات الأذية كما هو الحال في مخاطية المعدة قبيل شفائها من القرحة، إذ تزداد كثافة هذه المستقبلات ويزداد التفاعل بينها وبين عوامل النمو الظهاري فينبه خلايا ظهارة المعدة على التكاثر و من ثم يساعد على ترميم غشائها , وفي الأورام الخبيثة كما هو الحال في أورام الدبق العصبي [٣٤] والخلايا الخبيثة الرئوية [١٣], وأورام المبيض [٥], حيث يؤدي الـ EGFR دوراً مميزاً في تقدم الورم ربما من خلال تفاعل الخلايا مع بيئتها الدقيقة من خلال هذه المستقبلات بطريقة لم تعرف بعد [٣,٥٧], كما يمكن لهذه المستقبلات أن ترفع الكمون المولد السورمي Oncogenic potential من خلال التضخم المورثي الذي يترافق مع تبدل وخلل وراثي متتابع [٢٠], و أن تحدث فرط تصنيع في الظهاريات يؤدي إلى عدم تمايزها و تؤدي دوراً في تحول الخلايا السليمة إلى خلايا ورمية [٣٧], و قد ربط [٧٩,٨٠] بين كثافة تعبير مستقبلات عوامل النمو وخطورة الورم مما دفع إلى اعتباره مشعراً ورمياً وأكد أن كثافة هذه المستقبلات تحفز على هجرة الخلايا و من ثم انتشار الورم و ذلك من خلال التفاعل بين عوامل النمو الظهاري و مستقبلاتها على الغشاء الخلوي أو قرب النواة فينشط حركة الخلايا بشكل مستقل عن الإشارة المولدة للانقسام, علماً أن هذا الفعل الانقسامي و الحركي يكون بدرجات متفاوتة , كما ربط [٨١] بين وجود الـ EGFR ودرجة الورم و مرحلته و انتقاله إلى العقد اللمفاوية و كذلك بين تركيزه و درجة الحياة , و أكد [٤٢] العلاقة بين فرط تعبير المستقبلات تلك و بين التطور الفيزيولوجي المرضي للورم, و أشار [١] إلى أن كثافة هذه المستقبلات تؤدي دوراً هاماً في تقدم الكارسينوما و بالتالي اعتبرت عند بعضهم أن لها مدلولاً تشخيصياً نوعياً للكشف على الخلايا الخبيثة. مما تقدم يمكن التأكيد على اعتبار EGFR مؤشراً انتهائياً لتقدم الخباثة في الأعضاء اللمفاوية و من ثم فإن استخدام أضداد وحيدة النسيلة للـ EGFR يساعد في الكشف النوعي على درجة الخباثة كما يمكن استخدامه دليلاً مناعياً Immuno-guide يمكن أن يربط إليه عناصر مشعة أو سموماً خلوية

لهذه المستقبلات في الحالات الأكثر شذوذاً كما لاحظناه في حالة هوشن لتؤكد العلاقة الوثيقة بين كثافة ظهور هذه المستقبلات و درجة التمايز و الشذوذ الخلوي و هذا يتوافق مع ما نشره الباحثون عن أهمية هذه المستقبلات في نسج وأعضاء أخرى خارج الجهاز اللمفاوي.

تساعد هذه المعطيات على القول أن عمل مورثة مستقبل عامل النمو الظهاري و التحولي EGFR تكون مهملة في الخلايا الشبكية الطبيعية و في الخلايا المتميزة كلياً في أنسجة الأعضاء اللمفاوية الطبيعية , لكن يزداد تضاعفها و من ثم يسهل تعبيرها في المراحل المبكرة جداً من الخلايا الجزرية المولدة للدم و في مراحل تطورية شاذة من تشكل الخلايا الورمية , وهذا ما يفسر غنى الأغشية النووية و ما حولها في الخلايا الجزرية و كذلك غنى الأغشية الخلوية و الهيولى في الخلايا اللمفاوية و البلاسمية الشاذة بالمستقبلات عكسه شدة التفاعل المناعي في هذه المستويات , و هذا يدفعنا إلى القول إن شدة كثافة هذه المستقبلات تؤدي دوراً أساسياً في الحد من التمايز الخلوي و من ثم تساعد في تحولها إلى خلايا ورمية.

تسمح هذه النتائج التي دلت على ظهور هذه المستقبلات في مستوى الخلايا المنشأة في المراحل المبكرة قبل التمايز في نقي العظم و النيموس و غيابها كلياً في الحالة الطبيعية للعقد اللمفاوية و الطحال ثم بدئ تعبير EGFR بشكل معتدل في حالات فرط التصنع إلى الفرط في التعبير في حالة الخباثة بالتأكيد أن إعادة تعبير هذه المستقبلات و زيادة كثافة هذا التعبير في مستوى الخلايا يرفع من الاستجابة الخلوية لعوامل النمو النوعية, و بمنحها إشارة التكاثر التي تشارك في تعزيز القدرة الورمية للخلايا وهذا يؤدي دوراً مباشراً في تطور المرض وانتشاره , و من ثم يمكن اعتمادها دليلاً مساعداً في الكشف عن سوية الحالة المرضية .

تدعم هذه الملاحظات ما نشره الباحثون حول أهمية عامل النمو الظهاري و عامل النمو التحولي و مستقبلاتهما المشتركة خارج الجهاز المناعي , فقد أشار [٣٠,٣١] إلى أن هذه المستقبلات تكون مهملة في الحالة الطبيعية لبعض الظهاريات و

التحديد المناعي الكيميائي الخلوي لمستقبلات عامل النمو الظهاري وعامل النمو التحولي في الأعضاء اللمفاوية و نقي العظم البشرية، في الحالة الطبيعية والمرضية

يحملها إلى خلايا الهدف الورمية قد تساعد مجتمعة في الدفاع ضد التطورات الإمراضية الخبيثة للأعضاء اللمفاوية ومعالجتها و الحد منها ولا سيما وأنّ هناك بعض الدراسات الأولية على بعض السلالات الورمية في الوسط الصناعي بينت أن إضافة أضداد عوامل النمو إلى الخلايا المزروعة يوقف نمو هذه الخلايا من خلال ارتباطها النوعي بسطح الخلية و تأثيرها في آلية اللمفومات وخصوصاً مرض هوثشكن بقصد الحد من تطور المرض.

الإفراز الذاتي [كثير من فعلها داخل الخلية] [٢٢،٧٨] تشجع نتائجنا الأولية استخدام الأضداد وحيدة النسيلة لمستقبلات عامل النمو الظهاري و التحولي في الكشف عن حالة الشذوذ في الأعضاء اللمفاوية و درجته و في إمكانية تطبيق التحديد المناعي Immunoneutralization الحاد و المستمر خصوصاً في حالات فرط تعبير هذه المستقبلات كالثي شوهدت في حالات

المختصرات

ICC, immunocytochemical; EGFR,EGF receptor; EGF, epidermal growth factor; TGF α , transforming growth factor alpha; CA,central artery; RP, red pulp; MZ, marginal zone; WP, white pulp; CS, subcapsula sinus; T, trabecula; H, hassall; LP, lamina propria; IG, intestinal glands; Cap, capsula; C, cortex; M, medulla; GC, germinal center; VS, venous sius.

المصادر

- ١-Barton-CM; Hall-PA; Hughes-CM; Gullick-WJ. transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor in human pancreatic cancer. Lemoine-J-Pathol. ١٩٩١ Feb; ١٦٣(٢): ١١١-٦
- ٢-Bates-SE; Valverius-EM; Ennis-BW; Bronzert-DA; Sheridan-JP; Stampfer-MR; Mendelsohn-J; Lippman-ME; Dickson-RB. Expression of the transforming growth factor-alpha / epidermal growth factor receptor pathway in normal human breast epithelial cells. Endocrinology. ١٩٩٠ Jan; ١٢٦(١) ٥٩٦-٦٠٧.
- ٣-Batra-SK; Castelino-PS; Wikstrand-CJ; Zhu-X; Humphrey-PA; Friedman-HS. Epidermal growth factor liband-independent, unregulated, cell-transforming potential of a naturally occurring mutant EGFRvIII gene. Cell-Growth-Differ ١٩٩٥ Oct; ٦(١٠): ١٢٥١-٩
- ٤-Baughman-RP; Lower-EE; Miller-MA; Bejarano-PA; Heffelfinger-SC. Overexpression of , transforming growth factor-alpha-receptor in idiopathic pulmonary fibrosis. Sacroidosis-Vasc-Diffuse-Lung-Dis ١٩٩٩ Mar; ١٦(١) : ٥٧-٦١
- ٥-Bauknecht-T; Angel-P; Kohler-M; Kommos-F; Birmelin-G; Pfeleiderer-A. Gene structure and expression analysis of the epidermal growth factor receptor, transforming growth factor-alpha,myc, jun , and metallothionein in human ovarian carcinomas. Classification of malignant phenotypes. Cncer. ١٩٩٣ Jan ١٥; ٧١(٢): ٤١٩-٢٩.
- ٦-Bennett-RA; Osathanondh-R; Yeh-J. Immunohistochemical localization of

transforming growth factor-alpha, epidermal Growth factor (EGF), and EGF receptor in the human fetal ovary. J-Clin-Endocrinol-Metab. ١٩٩٦ Aug; ٨١(٨): ٣٠٧٣-٦

V-Bissonnet-F Cook-C; Geoghegan-T; Sleffen-M; Henry-J; Yussman-MA; Schultz-G. transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor messenger ribonucleic acid and protein levels in human placentas from early , mid, and lat gestation. Am-J-obstet-Gynecol. ١٩٩٢ Kan; ١٦٦(١): ١٩٢-٩.

^-Boomsam-RA; Mavrogianis-PA; Verrhage-HG . Immunocytochemical localization of transforming growth factor-alpha Epidermal growth factor and and epidermal growth factor receptor in the cat endometrium and placenta. Histochem-J. ١٩٩٧ Jun; ٢٩(٦): ٤٩٥-٥٠

٩-Boris-N; Kholodenko,Oleg-V; Demin-GM; Jan-BH. Quantification of short term signaling by Epidermal growth factor receptor. J-Biol-Chem. ١٩٩٩ Oct; ٢٧٤(٤٢) ٣٠١٦٩-٨١.

١٠-Brown-KD. The epidermal growth factor/transforming growth factor-alpha family and their receptors. Eur-J-Gastroenterol-Hepatol. ١٩٩٥ Oct; ٧(١٠): ٩١٤-٢٢

١١-Calabro-A; Orsini-B; Renzi-D; Papi-L; Surrenti-E; Amorosi-A; Herbst-H; Milani-S; Surrenti-c. Expression of epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha and their receptor in the human oesophagus. Histochem-J ١٩٩٧ Oct; ٢٩(١٠): ٧٤٥-٥٨

١٢-Chegini-N; Zhao-Y; Mclean-FW. Expression of messenger ribonucleic acid and presence of immunoreactive proteins for epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha and EGF/TGF alpha receptors and ١٢٥-I binding sites in human fallopian tube. Biol-Rprod. ١٩٩٤ May; ٥٠(٥) ; ١٠٤٩-٥٨.

١٣-Chong-IW; Lin-SR; Huang_MS. Heparin-binding epidermal growth factor- lik growth factor and transforming growth factor -alph in

human non-small cell lung cancer. J-Formos-Med-Assoc. ١٩٩٧ Aug; ٩٦ (٨) : ٥٧٩-٨٥

١٤-Courville-P; Wechsler-J; Thomine-E; Vergier-B; Fonck-Y; Souteyrand-P; Beylot-BM; Bagot-M; Joly-P. Pseudoepitheliomatous hyperplasia in cutaneous T-cell lymphoma. A clinical, histopathological and immunohistochemical study with particular interest in epithelial growth factor expression. Br-J-Dermatol; ١٩٩٩; Mar; ١٤٠(٣): ٤٢١-٦

١٥-Crew-AJ; Langdon-SP; Miller-EP; Miller-WR. Mitogenic effects of epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha on EGF-receptor positive human carcinoma cell lines. Eur-J-Cancer. ١٩٩٢; ٢٨ (٢-٣) : ٣٣٧-٤١.

١٦-Daughaday-WH; Deuel-TF. Tumor secretion of growth factor. Endocrinol- metab-Clin-North-AM ١٩٩١ Sep; ٢٠(٣): ٥٣٩-٦٣

١٧-De-jong-KP; stellema-R; Karrenbeld-A; koudstaal-J; Gouw-AS; Sluiter-WJ; Peeters-PM; Slooff-MJ; De-vries-EG. Clinical relevance of transforming growth factor-alpha, Epidermal growth factor receptor, P^{٥٣}, and Ki^{٦٧} in colorectal liver metastases and corresponding primary tumors. Hepatology. ١٩٩٨ Oct; ٢٨(٤) : ٩٧١-٩.

١٨-Di-Marco-E; Albanese-E; Benso-S; Beatrice-F; canceledda-R; Toms. Expression of Epidermal growth factor and Transforming growth factor- alpha in human larynx carcinoma. Cancer-Lett. ١٩٩٢ Aug ٣١; ٦٥(٣) : ١٨٩-٩٩.

١٩-Dvorak-B; Holubec-H; Lebouton-AV; Wilson-JM; Koldovsky-O. Epidermal growth factor and transforming growth factor-alpha mRNA in rat small intestine: in situ hybridization study. FEBS-Lett. ١٩٩٤ Oct ٣; ٣٥٢(٣) : ٢٩١-٥.

٢٠-Ekstrand-AJ; Sugawa-N; James_CD;
Collins-VP. Amplified and rearranged
epidermal growth factor receptor genes in
human glioblastomas reveal deletions of
sequences encoding portions of the N-and/or
C-terminal tails. Proc-natl-Acad-Sci-USA.
١٩٩٢ May ١٥; ٨٩(١٠): ٤٣٠٩-١٣

٢١-el-Danasouri-I; Frances-A; Westphal-LM.
Immunocytochemical localization of
transforming growth factor-alpha and
Epidermal growth factor receptor in human
fallopian tubes and cumulus cells. Am-J-
Reprod- Immunol. ١٩٩٣ Sep-Oct; ٣٠(٢-٣) :
٨٢-

٢٢-Ennis-BW; Valverius-EM; Bates-SE. Anti-
epidermal growth factor receptor antibodies
inhibit the autocrin-stimulated growth of
MDA-MB-٤٦٨ human breast cancer cells. Mol-
Endocrinol. ١٩٨٩; ٣ : ١٨٣٠-٨.

٢٣-Fan-X; Childs-GV. Epidermal growth
factor and Transforming growth factor- alpha
messenger ribonucleic acid and their receptor
in the rat anterior pituitary: localization and
regulation. Endocrinology ١٩٩٥ May ١٣٦(٥)
٢٢٨٤-٩٣

٢٤-Ferrer-I; Alcantara-S; Ballabriga-J; Olive-
M; Blanco-R; Planas-AM. Transforming
growth factor- alpha and Epidermal growth
factor receptor immunoreactivity in normal
and pathologic brain. Prog-Neurobiol. ١٩٩٦
Jun; ٤٩(٢) : ٩٩-١٢٣

٢٥-Ferriola PC, Nettesheim P. Alterations in
growth factor pathways in multistage
carcinogenesis of rat tracheal Epithelial cells. J
Radiat Res(Tokyo) ١٩٩١ Dec; ٣٢ Suppl ٢: ٢٧٧-
٨٧.

٢٦-Gablman-BM; Emerman-JT. Effect of
estrogen , epidermal growth factor and
Transforming growth factor- alpha on the

growth of human breast epithelial cell in primary culture. Exp-Cell-Res. ١٩٩٢ Jul; ٢٠١(١): ١١٣-١٢٨

٢٧-Garcia de palazzo-IE; Adams-GP; Sundareshan-P; Wong-AJ; Testa-JR; Bigner-DD. Expression of mutated epidermal growth factor receptor by non-small lung carcinomas. Cancer-Res ١٩٩٣ Jul ١٥; ٥٣(١٤): ٣٢١٧-٢٠

٢٨-Goodyer-PR; Fata-J; Mulligan-I; Fischer-D; Fagan-R; Guyda-HJ; Goodyer-CG. Expression of Transforming growth factor-alpha and , Epidermal growth factor receptor in human fetal kidniys. Mol-Cell-Endocrinol. ١٩٩١ May; ٧٧(١-٣): ١٩٩-٢٠٦

٢٩-Gorgoulis-V; Aninos-D; Priftis-C; Evagilopoulou-C; Karameris-A; Kanavaros-P. Expression of epidermal growth factor, Transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor in thyroid tumors. In-vivo. ١٩٩٢ May; ٦(٣): ٢٩١-٦

٣٠-Grandis-JR; Melhem-MF; Barnes-EL; Twardy-DJ. Quantitative immunohistochemical analysis of transforming growth factor-alpha And epidermal growth factor receptor in patients with squamous cell carcinoma Of the head and neck. Cancer. ١٩٩٦ Sep ١٥; ٧٨(٦): ١٢٨٤-٩٢

٣١-Grandis-JR; Twardy-DJ; Melhen-MF. Asynchronous modulation of transforming growth factor-alpha And epidermal growth factor receptor protein expression in progression of premalignat lesions to head and neck squamous cell carcinoma. Clin-Cncer-Res. ١٩٩٨ Jan; ٤(١): ١٣-٢٠

٣٢-Hormi-K; Lenhy-T. Development expression of Transforming growth factor-alpha and epidermal growth factor receptor poteins in the human pancreas and digestive. Cell- tissue- res. ١٩٩٤ Des; ٢٧٨(٣): ٤٣٩-٥٠

٣٣-Huang-S; Trujillo-JM; Chakrabarty-S.
Proliferation of humancolon cancer cell: role
of , epidermal growth factor and Transforming
growth factor- alpha . Int-J-Cancer. ١٩٩٢ Des
٢; ٥٢(٦) : ٩٧٨-٨٦

٣٤-Humphrey-PA; Wong-AJ; Vogelstein-B;
Zalutsky-MR; Fuller-GN; Archer-GE;
Friedman-HS; Kwatra-MM; Bigner-SH;
Bigner-DD. Anti-synthetic peptide antibody
reacting at the fusion junction of delation-
mutant epidermal growth factor receptors in
human glioblastomas. Proce- Natl- Acad-Sci-
USA . ١٩٩٠ Jun; ٨٧(١١):٤٢٠٧-١١

٣٥-Jacobberger_JW; Sizmore-N; Gorodeski-
G; Rorke-EA. Transforming growth factor
beta regulation of epidermal growth factor
receptor in ectocervical epithelial cell. Exp-
Cell-Res. ١٩٩٥ Oct; ٢٢٠(٢) : ٣٩٠-٦

٣٦-Jankowski-J; Hopwood-D; Wormsley-KG.
Expression of of epidermal growth factor,
Transforming growth factor- alpha and their
receptor in gastro-oesophageal diseases.

٣٧-John-HS; Laura-EC; Samson-L; Gary-EA;
David-MA; Carol-JW; Darell-DB. Unarmed,
tumor-specific monoclonal antibody
effectively treats brain tumors. Proce-Natl-
Acad-Sci-USA ٢٠٠٠ Jun; ٩٧(١٣) : ٧٥٠٣-٨

٣٨-Justicia-C; Planas-AM. Transforming
growth factor- alpha acting at the epidermal
growth factor receptor reduce infarct volume
after permanent middle cerebral artery
occlusion in rats. J-Cereb-Blood-Flow-Metab.
١٩٩٩ Feb; ١٩(٢):١٢٨-٣٢

٣٩-Kira-S; Nakanishi-T; Suemori-S;
Kitamoto-M; Watanabe-Y. Expression of
transforming growth factor-alpha and
epidermal growth factor receptor in human
hepatocellular carcinoma. Liver. ١٩٩٧ Aug;
١٧(٤) : ١٧٧-٨٢

٤٠-Kohler-M; Bauknecht-T; Grimm-M; Birmelin-G; Kommos-F; Wagner-E. Epidermal growth factor receptor and Transforming growth factor- alpha expression in human ovarian carcinomas. Eur-J-Cancer. ١٩٩٢; ٢٨A(٨-٩): ١٤٣٢-٧

٤١-Konturek-PC; Brzozowski-T; Konturek-SJ; Ernst-H; Drozdowicz-D; Pajdo-R; Hana-EG. Expression of Epidermal growth factor and Transforming growth factor- alpha during ulcer healing. Time sequence study. Scand-J-Gastroenterol. ١٩٩٧ Jan; ٣٢(١): ٦-١٥

٤٢-Korc-M; Chandrasekar-B; Yamanaka-Y; Friess-H; Buchler-M; Beger-HG. Overexpression of the epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer is associated with concomitant increases in the levels of epidermal growth factor and Transforming growth factor alpha. J-Clin-Invest. ١٩٩٢ Oct; ٩٠(٤): ١٣٥٢-٦٠

٤٣-Korc-M; Friess-H; Yamanaka-y; Koblin-MS; Buchler-M; beger-HG . Chronic pancreatitis is associated with increased concentrations of Epidermal growth factor receptor and Transforming growth factor-alpha, and phospholipase C gamma. Gut. ١٩٩٤ Oct; ٣٥(١٠): ١٤٦٨-٧٣

٤٤-Krishnamurthy-S; Dayal-Y. Immunohistochemical expression of Transforming growth factor- alpha and Epidermal growth factor receptor in gastrointestinal carcinoids. Am-J-Surg-Pathol. ١٩٩٧ Mar; ٢١(٣): ٣٢٧-٣٣

٤٥-Lager-DJ; Slagel-DD; Palechek-PL . The expression of of Epidermal growth factor receptor and Transforming growth factor-alpha in renal cell carcinoma. Mod-pathol. ١٩٩٤ Jan; ٧(٥): ٥٤٤-٨

٤٦-Leav-I; McNeal-JE; Ziar-J; Alroy-J . The

localization of Transforming growth factor-
alpha and Epidermal growth factor receptor in
stromal and epithelial compartments of
developing human prostate and hyperplastic,
dysplastic, and carcinomatous lesions. Hum-
Pathol. ١٩٩٨ Jul; ٢٩٩ (٧) : ٦٦٨-٧٥

٤٧-Lee-DC; Chan-KW; Chan-SY. Expression
of Transforming growth factor- alpha and
Epidermal growth factor receptor in adult
polycystic kidney disease. J-Urol. ١٩٩٨ Jan;
١٥٩(١) : ٢٩١-٦

٤٨-Le-PT; Lazorick-S; Whichard-LP; Haynes-
BF; Singer-KH. Regulation of cytokine
production in the human thymus: epidermal
growth factor and transforming growth factor
alpha regulate mRNA levels of interleukin ١
alpha (IL-١ alpha), IL-١ beta, and IL-٦ in
human thymic epithelial cells at a post-
transcriptional level. J-Exp-Med. ١٩٩١ Nov ١;
١٧٤(٥) : ١١٤٧-٥٧.

٤٩-Lundy-J; Schuss-A; Stanick-D;
Mccomack-ES; Sorvillo-JM. Expression of neu
protein, Epidermal growth factor receptor and
transforming growth factor-alpha in breast
cancer. Correlation with clinicopathologic
parameters. Am-J-Pathol. ١٩٩١ Jun; ١٣٨(٦) :
١٥٢٧-٣٤.

٥٠-Madtes-DK; Busby-HK; Strandjord-TP;
Clark-JG. Expression of Transforming growth
factor- alpha and , Epidermal growth factor
receptor is increased following bleomycin-
induced lung injury in rats. Am-J-Respir-Cell-
Mol-Biol. ١٩٩٤ Nov; ١١(٥) : ٥٤٠-٥١

٥١-Maruno-M; Kovach-JS; Kelly-PJ;
Yanagihara-T. Transforming growth factor-
alpha , Epidermal growth factor receptor, and
proliferation potential in benign and malignant
gliomas . J-Neurosurg. ١٩٩١ Jul; ٧٥(١) : ٩٧-
١٠٢

٥٢-Mellon-JK; Cook-S; Chambers-P. Transforming growth factor- alpha and , Epidermal growth factor levels en bladder cancer and their relationship to Epidermal growth factor receptor. Br-J-Cancer. ١٩٩٦ Mar; ٧٣(٥): ٦٥٤-٨

٥٣-Moscatello-DK; Holgado-MM; Godwin-AK; Ramirez-GG; Zoltick-PW; Biegel-JA; Hayes-RL; Wong-AJ. Frequent expression of a mutant epidermal growth factor receptor in multiple human tumors. Cancer-Res. ١٩٩٥ Des ١; ٥٥(٢٣): ٥٥٣٦-٩

٥٤-Mullaney-BP; Skinner-MK. Transforming growth factor- alpha and , Epidermal growth factor receptor gene expression and action during pubertal development of the seminiferous tubeule. Mol-Endocrinol. ١٩٩٢ Dec; ٦(١٢٠ : ٢١٠٣-١٣

٥٥-Myers-RB; Kudlow-JE; Grezzle-WE. Expression of Transforming growth factor-alpha , Epidermal growth factor and , Epidermal growth factor receptor in adenocarcenomas of the prostate and benign prostatic hyperplasia. Mod-pathol. ١٩٩٣ Nov; ٦(٦): ٧٣٣-٧

٥٦-Nakazumi-H; Sasano-H; Maehara-I; Orikasa-S. Transforming growth factor- alpha , Epidermal growth factor and Epidermal growth factor receptor in human testis obtained from biopsy and castration : immunohistochemical study.Tohoku-J-Exp-Med. ١٩٩٦ Apr; ١٧٨(٤): ٣٨١-٨

٥٧-Nishikawa-R; Ji-XD; Harmon-RC; Lazar-CS; Gill-GN; Cavenee-WK; Huang-HJ. A mutant epidermal growth factor receptor common in human glioma confers enhanced tumorigenicity. Proc-Natl-Acad-Sci-USA. ١٩٩٤ Aug ٢; ٩١(١٦): ٧٧٢٧-٣١

٥٨-Ogborn-MR; Sareen-S. Transforming

growth factor- alpha and Epidermal growth factor expression in experimental polycystic kidney disease. *Pediatr-Nephrol.* ١٩٩٦ Apr; ١٠(٢): ١٨١-٤

٥٩-Onagbesan-OM; Gullick-W; Woolveridge-I; Pddie-MJ. Immunohistochemical localization of Epidermal growth factor receptors, Epidermal growth factor-like and Transforming growth factor- alpha like peptides in chicken ovarian follicles. *J-Reprod-Fertil.* ١٩٩٤ Sep; ١٠٢(١): ١٤٧-٥٣

٦٠-Oval -J; Hershberg-R; Gansbacher-B; Schlessinger-J; Taetle-R. Expression of epidermal growth factor receptors in human hematopoietic cell line. *Cancer-Res* ١٩٩١ Jan ١;٥١(١): ١٥٠-٦

٦١-Pain-B; Wood-CM; Saez-J; Flickinger-T; Reines-M; Peyrol-S; Moscovici-c; ; Moscovici-MG; Kung-HJ; et al. EGF-R as a hemopoietic growth factor receptor: the c-erbB product is present in chicken erythrocytic progenitors and controls their self-renewal. *Cell* ١٩٩١ Apr ٥;٦٥(١):٣٧-٤٦

٦٢-Rad-CV; Li-X; Toth-P; Lei-SM. Expression of of epidermal growth factor, Transforming growth factor- alpha and their common receptor genes in human umbilical cords. *J-Clin-kndooinol-metab.* ١٩٩٥ Mar; ٨٠(٣): ١٠١٢-٢٠

٦٣-Reinartz-JJ; George-E; Lindgren-BR; Niehans-GA. Expression of p٥٣, Transforming growth factor- alpha, Epidermal growth factor receptor, and c-erb-٢ in endometrial carcinoma and correlation with survival and known predictors of survival. *Hum-Pathol.* ١٩٩٤ Oct; ٢٥(١٠): ١٠٧٥-٨٣

٦٤-Reifenberger-G; Reifenberger-; Bilzer-T; Wechsler-W; Collins-VP. Coexpression of Transforming growth factor- alpha and

Epidermal growth factor receptor in capillary humangioblastomas of the central nervous system. Am-J-Pathol. ١٩٩٥ Aug; ١٤٧(٢) : ٢٤٥-٥٥.

٦٥-Rho-O; Beltran-LM; Gimenez-Conti-IB; DiGiovani-J. Altered expression of the Epidermal growth factor receptor and Transforming growth factor- alpha during multistag skin carcinogenesis in SENCAR mice. Mol-Carcinog. ١٩٩٤ Sep; ١١(١) : ١٩-٢٨

٦٦-Ruocco-S; Lallemand-A; Tournier-JM; Gaillard-D. Expression and localization of, Epidermal growth factor, Transforming growth factor- alpha, and localization of their common receptor in fetal human lung development. Pediatr-Res. ١٩٩٦ Mar; ٣٩(٣) : ٤٤٨-٥٥

٦٧-Sato-A; Bo-M; Otani-T; Mochizuki-M. Expression of of Epidermal growth factor, Transforming growth factor- alpha, and Epidermal growth factor receptor messenger RNA in human endometrium and endometrial carcinoma. Nippon-Sanka-Fujinka-Gakkai-Zasshi. ١٩٩٥ May; ٤٧(٥) : ٤٧٣-٨

٦٨-Schlessing-J Ullrich-A. Growth factor signaling by receptor tyrosin kinases. Neuron ١٩٩٢ Sep; ٩(٣): ٣٨٣-٩١

٦٩-Schmiegel-W; Roeder-C; Schmielau-J; Rodeck-U; Kalthoff-H. Tumor necrosis factor alpha induce the expression of Transforming growth factor- alpha and the Epidermal growth factor receptor in human pancreatic cancer cells. Proc-Natl-Acad-Sci-U-S-A. ١٩٩٣ Feb ١; ٩٠(٣) : ٨٦٣-٧

٧٠-Simms-JS; Chegini-N; Williams-RS; Rossi-AM; Dunn-WA Jr. Identification of the Epidermal growth factor, Transforming growth factor- alpha and the Epidermal growth factor receptor in surgically induced

endometriosis in rat. *Obstet-Gynecol.* ١٩٩١
Nov; ٧٨(٥ pt ١) : ٨٥٠-٧

٧١-Slowey-MJ; Verhage-HG; Fazleabas-AT.
Epidermal growth factor, Transforming
growth factor- alpha and the Epidermal growth
factor receptor localization in the baboon
(papio anubis) uterus during the menstrual
cycle and early pregnancy. *J-Soc-Gynecol-
Investig.* ١٩٩٤ Oct-Des; ١(٤) : ٢٧٧-٨٤

٧٢-Stromblad-S; Andersson-G. The coupling
between transforming growth factor- alpha and
the epidermal growth factor receptor during rat
liver regeneration. *Exp-Cell-Res.* ١٩٩٣ Feb ;
٢٠٤٩٢٠: ٣٢١-٨

٧٣-Suzuki-T; Tsuda-T; Haruma-K; Yoshihara-
M; Sumii-K; Kajiyama-G. Growth of human
gastric carcinomas and expression of
Epidermal growth factor Transforming growth
factor- alpha, Epidermal growth factor
receptor and p^{١٨٥c}-erbB-٢. *Oncology.* ١٩٩٥
Sep-Oct; ٥٢(٥) : ٣٨٥-٩١

٧٤-Todd-I; Hammond-LJ; James-RF;
Feldmann-M; Bottazzo-GF. Epidermal growth
factor Transforming growth factor- alpha
surpress HLA classII induction in human
thyroidepithelial cells . *Immunology.* ١٩٩٠
Jan; ٦٩(١) : ٩١-٦

٧٥-Tomioka-T; Toshkov-I; Kazakoff-K;
Andren-Sandberg-A; Pour-PM. Cellular and
subcellular localization of Transforming
growth factor- alpha, and Epidermal growth
factor receptor in normal and diseased human
and hamster pancreas. *Teratog-Carcinog-
Mutagen.* ١٩٩٥; ١٥(٥) : ٢٣١-٥٠

٧٦-Tungekar-MF; Linehan-J. Patterns of
expression of Transforming growth factor-
alpha, and Epidermal growth factor receptor in
squamous cell lesions of the urinary bladder. *J-
Clin-Pathol.* ١٩٩٨ Aug; ٥١(٨) : ٥٨٣-٧

٧٧-Turkeri-LN; Erton-ML; Cevik-I; Akdas-A. Impact of expression of of Epidermal growth factor, Transforming growth factor- alpha, and Epidermal growth factor receptor on the prognosis of superficial bladder cancer. Urology. ١٩٩٨ Apr; ٥١(٤): ٦٤٥-٩

٧٨-Udayachander-M; Dean-CJ; Meenakshi-AN; Babu-PB; Sivakumar-J. Anti-tumor activity of monoclonal antibody CIBCNIH^٧ generated to the human EGF receptor. Hum-Antibodies. ١٩٩٧; ٨(٢): ٦٠-٤

٧٩-Uhlman-DL; Nguyen-P; Manivel-JC; Zhang-G; Hagen-K; Fraley-E; Aeppli-D; Niehans-GA. Epidermal growth factor receptor and, Transforming growth factor-alpha expression in papillary renal cell carcinoma ; correlation with metastatic behavior and prognosis. Clin-Cancer-Res. ١٩٩٥ Aug; ١(٨): ٩١٣-٢٠

٨٠-Van-de Vilver-MJ; Kumar-R; Mendelsohn-J. Ligand-induced activation of A^{٤٣١} cell epidermal growth factor receptors occurs primarily by autocrine pathway that acts upon receptors on the surface rather than intracellularly. J-Biol-Chem. ١٩٩١; ٢٦٦: ٧٥٠٣-٨

٨١-Wang-QS; Sabourin-CL; Bijur-GN; Robertson-FM; Stoner-GD. Alteration in Transforming growth factor- alpha and Epidermal growth factor receptor expression during rat esophageal tumorigenesis. Mol-Carcinog. ١٩٩٦ Feb; ١٥(٢): ١٤٤-٥٣

٨٢-Wikstrand-CJ; Hale-LP; Batra-SK; Hill-ML; Humphrey-PA; Kurpad-SN; Mclendon-RE; Moscatello-D; Pegram-CN; Reist-CJ. Monoclonal antibodies against EGFRvIII are tumor specific and react with breast and lung carcinomas and malignant gliomas. Cancer-Res. ١٩٩٥ Jun ١٥; ٥٥(١٤): ٣١٤٠-٨

التحديد المناعي الكيميائي الخلوي لمستقبلات عامل النمو الظهاري وعامل النمو التحولي في
الأعضاء اللمفاوية ونقي العظم البشرية، في الحالة الطبيعية والمرضية

^{٨٢}-Yacoub-L; Goldman-H; Odze-RD.
Transforming growth factor- alpha, Epidermal
growth factor receptor, and Mib-١ expression
in Barrett,s-associated neoplasia: correlation
with prognosis. Mpd-Pathol. ١٩٩٧ Feb; ١٠(٢) :
١٠٥-١٢

^{٨٤}-Yoshida-K; Kyo-E; Tsujino-T; Niimoto-M;
Tahara-E. Expression of Epidermal growth
factor, Transforming growth factor- alpha and
their receptor genes in human gastric
carcinomas; implication for autocrine growth.
Jpn-J-Cancer-Res. ١٩٩٠ Jan; ٨١(١) : ٤٣-٥١٠

· تاريخ ورود البحث إلى مجلة جامعة دمشق: ٢٠٠١/٦/٣٠.

· تاريخ قبوله للنشر: ٢٠٠١/١٠/١٣.