









Comparison of Serum Interleukin-28 Levels in Patients with Squamous Cell Carcinoma and Lichen Planus versus Healthy People

A. Sadeghzade (DDS, MS)^{*1} , M. J. Fattahi (MD)² , A. Ghaderi (MD)² , B. Khademi (MD)² ,
M. J. Rezaee (DDS, MS)¹ , M. Karimi (DDS, MS)¹ , A. Asadi (DDS, MS)¹ ,
S. Roohie (DDS, MS)¹ 

1.Oral and Dental Disease Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, I.R.Iran.

2.Shiraz Institute of Cancer Research, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, I.R.Iran.

*Corresponding Author: A. Sadeghzade (DDS, MS)

Address: Oral and Dental Disease Research Center, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, I.R.Iran.

Tel: +98 (71) 36289914. E-mail: dds.sadeghzade@gmail.com

Article Type ABSTRACT

Research Paper

Background and Objective: Head and neck cancers are among the most common forms of cancer in the world and account for 2.4% of all cancer-related mortality. Since early detection of cancer is a key factor in improving prognosis and increasing patient survival, and given the diversity of results regarding the role of interleukins in the pathogenesis of lichen planus and oral squamous cell carcinoma, this study was conducted to compare serum levels of interleukin-28 in patients with squamous cell carcinoma and lichen planus versus healthy people.

Methods: This cross-sectional study was conducted over 5 years on 50 patients with oral squamous cell carcinoma (OSCC) and oral lichen planus (OLP) who referred to Khalili Hospital, Mother and Child Hospital, and the School of Dentistry, Shiraz University of Medical Sciences compared to 30 controls. 5 mL of blood was collected from the patients and controls in test tubes containing EDTA anticoagulant and was centrifuged. The collected sera were stored in sterile micro-tubes at -20°C. Then, the concentration of IL-28 in serum was compared between the patients and the control group using the ELISA method.

Findings: 50 patients with oral lichen planus and oral squamous cell carcinoma with a mean age of 51.20±10.65 years participated in this study, including 19 men (38%) and 31 women (62%). The control group consisted of 12 men (40%) and 18 women (60%) with a mean age of 49.93±14.95 years. The mean age of male patients was 45.11±11.29 years and the mean age of female patients was 54.94±8.41 years (p=0.003). The mean serum level of IL-28 in the OLP group was 66.43±30.94 pg/ml, in the OSCC group 121.3±18.67 pg/ml, and in the control group 86.19±23.53 pg/ml (p<0.0001).

Conclusion: The results of the study showed that the concentration of IL-28 in patients with oral lichen planus was significantly lower compared to controls, while in patients with oral squamous cell carcinoma, it was higher than controls. Since the level of IL-28 is associated with OLP and OSCC, it can therefore be used as a biological marker for the diagnosis of this type of malignancy.

Keywords: Oral Lichen Planus, Oral Squamous Cell Carcinoma, Interleukin-28, Cancer Biomarkers, Prognosis.

Received:

Feb 28th 2025

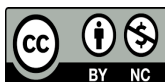
Revised:

Apr 8th 2025

Accepted:

May 5th 2025

Cite this article: Sadeghzade A, Fattahi MJ, Ghaderi A, Khademi B, Rezaee MJ, Karimi M, et al. Comparison of Serum Interleukin-28 Levels in Patients with Squamous Cell Carcinoma and Lichen Planus versus Healthy People. *Journal of Babol University of Medical Sciences*. 2026; 28: e8.



مقایسه سطح سرمی اینترلوکین ۲۸ در مبتلایان به سرطان سلول سنگفرشی و لیکن پلان با افراد سالم

آزیتا صادق زاده (DDS, MS)^{۱*}، محمد جواد فتاحی (MD)^۲، عباس قادری (MD)^۲، بیژن خادمی (MD)^۲، محمد جواد رضایی (DDS, MS)^۱، مسعود کریمی (DDS, MS)^۱، علیرضا اسدی (DDS, MS)^۱، صبا روحی (DDS, MS)^۱

۱. مرکز تحقیقات بیماری‌های دهان و دندان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

۲. موسسه تحقیقات سرطان شیراز، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

نوع مقاله

مقاله پژوهشی

چکیده

سابقه و هدف: سرطان‌های سر و گردن از شایع‌ترین فرم سرطان‌ها در جهان بوده و ۲/۴٪ از کل مرگ و میرهای ناشی از سرطان را تشکیل می‌دهند. از آنجائیکه تشخیص زودهنگام سرطان یک عامل کلیدی برای بهبود پیش‌آگهی و افزایش میزان بقای بیمار است و با توجه به نتایج متفاوت نقش اینترلوکین‌ها در پاتوژنز لیکن پلان و کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی، این مطالعه به منظور مقایسه سطح سرمی اینترلوکین ۲۸ در مبتلایان به سرطان سلول سنگفرشی و لیکن پلان با افراد سالم انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه مقطعی بر روی ۵۰ نفر از افراد مبتلا به OSCC و OLP مراجعه کننده به بیمارستان‌های خلیلی و مادر و کودک و دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز در مقایسه با ۳۰ فرد سالم طی ۵ سال انجام شد. از بیماران و افراد سالم ۵ میلی‌لیتر خون در لوله‌های آزمایش حاوی ماده ضد انعقاد EDTA گرفته و سانتریفیوژ شد. سرم‌های جمع‌آوری شده در میکروتیوب‌های استریل در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سپس غلظت IL-28 در سرم با استفاده از روش الایزا بین بیماران و گروه کنترل با هم مقایسه شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه ۵۰ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی و OSCC با میانگین سنی ۵۱/۲۰±۱۰/۶۵ سال شامل ۱۹ مرد (۳۸٪) و ۳۱ زن (۶۲٪) شرکت داشتند. گروه شاهد شامل ۱۲ مرد (۴۰٪) و ۱۸ زن (۶۰٪) با میانگین سنی ۴۹/۹۳±۱۴/۹۵ سال بود. میانگین سنی بیماران مرد ۴۵/۱۱±۱۱/۲۹ سال و زنان ۵۴/۹۴±۸/۴۱ سال بود (p=۰/۰۰۳). متوسط سطح سرمی IL-28 در بیماران گروه OLP، pg/ml ۶۶/۴۳±۳۰/۹۴، گروه OSCC، pg/ml ۱۲۱/۳±۱۸/۶۷ و در گروه سالم pg/ml ۸۶/۱۹±۲۳/۵۳ بود (p<۰/۰۰۰۱).

نتیجه‌گیری: نتایج مطالعه نشان داد که غلظت IL-28 در بیماران مبتلا به OLP در مقایسه با افراد عادی به طور قابل توجهی کمتر و در بیماران مبتلا به OSCC بیشتر از افراد سالم است. از آنجائیکه مقدار IL-28 مرتبط با OLP و OSCC می‌باشد، لذا می‌تواند به عنوان یک نشانگر بیولوژیکی برای تشخیص این نوع بدخیمی استفاده شود.

واژه‌های کلیدی: لیکن پلان دهانی، کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی، اینترلوکین-۲۸، بیومارکرهای سرطان، پیش‌آگهی.

استناد: آزیتا صادق زاده، محمد جواد فتاحی، عباس قادری، بیژن خادمی، محمد جواد رضایی، مسعود کریمی و همکاران. مقایسه سطح سرمی اینترلوکین ۲۸ در مبتلایان به سرطان سلول سنگفرشی و لیکن پلان با افراد سالم. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بابل. ۱۴۰۵؛ ۲۸: ۵۸.

این مقاله مستخرج از پایان‌نامه‌های دکتر مسعود کریمی و دکتر محمد جواد صادق دانشجویان رشته دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز می‌باشد.

* مسئول مقاله: دکتر آزیتا صادق زاده

مقدمه

سرطان‌های سر و گردن از شایع‌ترین فرم سرطان‌ها در جهان هستند که ۲/۴٪ از کل مرگ و میرهای ناشی از سرطان را تشکیل می‌دهند. بیش از ۹۰٪ موارد سرطان در ناحیه سر و گردن کارسینوم سلول سنگفرشی دهانی (Squamous Cell Carcinoma= OSCC) بوده و شایع‌ترین سرطان در بیماران مرد می‌باشد (۱و۲). عوامل اتیولوژیک مختلفی از جمله سن، جنس، نژاد، تنباکو، الکل، رژیم غذایی و تغذیه باعث ایجاد OSCC هستند که رایج‌ترین آن‌ها تنباکو است (۳و۴). تشخیص زودهنگام سرطان یک عامل کلیدی برای بهبود پیش‌آگهی و افزایش میزان بقای بیمار است. با وجود این که حفره دهان را می‌توان به راحتی با مشاهده مستقیم بررسی و ارزیابی کرد، از آنجائیکه تشخیص معمولی OSCC با معاینه بالینی دهان و سپس بیوپسی از بافت مشکوک می‌باشد، متأسفانه اکثر موارد OSCC زود شناسایی نمی‌شوند. به احتمال زیاد به این دلیل است که بیماران به طور منظم به دنبال مراقبت‌های دندانپزشکی نیستند و اغلب سرطان‌های دهان در مراحل اولیه بدون علامت هستند. علاوه بر این، به دلیل تشخیص دیرهنگام، متاستاز برای OSCC بسیار شایع است و در نتیجه میزان بقای ۵ ساله کمتر از ۵۰٪ است (۵). به منظور کمک به کشف زودهنگام و افزایش پیش‌آگهی سرطان‌ها، آگاهی بیمار در مورد مراجعه منظم به دندانپزشک و آموزش کارکنان مطب دندانپزشکی و دقت در معاینه بیماران باید مطرح شود (۶).

لیکن پلان دهانی نیز (Oral Lichen Planus) یک بیماری التهابی مزمن نسبتاً رایج است که بر ۱۰-۶٪ از جمعیت عمومی به ویژه زنان بالای ۴۰ سال اثر می‌گذارد، تشخیص لیکن پلان رتیکولر بر اساس یافته‌های بالینی است. خطوط سفید مشبک دوطرفه در خلف مخاط باکال مشخصه اصلی آن است (۷). اکثر بیماران مبتلا به لیکن پلان بالغین میانسال می‌باشند. به طور متوسط در دهه ۵ زندگی ایجاد می‌شود و کودکان به ندرت مبتلا می‌شوند. نسبت زنان به مردان ۳ به ۲ و در مطالعه دیگری ۶ به ۴ ذکر شده است (۸-۱۰). لیکن پلان یک شاخه از گستره وسیعی از بیماری‌های ایمنی تحت عنوان ضایعات لیکنوئیدی است. بنابراین تشابهات کلینیکی و هیستوپاتولوژی متعددی بین لیکن پلان و درماتوز لیکنوئید، استوماتیت دارویی، برخی اختلالات اتوایمیون و واکنش پیوند علیه میزبان (GVHD) وجود دارد. عواملی چون استرس، دیابت، هپاتیت C، تروما و ازدیاد حساسیت به فلزات و داروها می‌توانند از کوفاکتورهای ایجاد کننده لیکن پلان باشند (۱۱). در حال حاضر از بیوپسی برای بررسی هیستوپاتولوژیک و تشخیص قطعی اختلالات بالقوه بدخیم دهانی استفاده می‌شود. با این حال، معایب متعددی از جمله زمان بر بودن، هزینه بالا و مخرب بودن آن برای بافت‌های انسانی دارد. علاوه بر این، برخی از معاینات کمکی بالینی، تصویربرداری اتوفلورسانس، استوتو سفید کننده و رنگ آمیزی تولویدین بلو در داخل بدن نیز از راه‌های تشخیصی هستند که دقت تشخیصی ضعیفی دارند و نتایج مثبت کاذب بالایی دارند. بنابراین، یافتن یک روش تشخیصی مرسوم با حساسیت و ویژگی بالا برای تشخیص اختلالات بالقوه بدخیم دهانی بسیار مهم است.

سایتوکین‌ها پیام رسان‌های مولکولی هستند که اثرات عمیقی بر رشد سرطان دارند، برخی از سایتوکین‌ها هم با فعالیت‌های تومورزایی و هم ضد تومور مرتبط هستند، که نشان می‌دهد سایتوکین‌ها ممکن است چندین نقش پیچیده مرتبط با پاتوژنز سرطان ایفا کنند (۱۲). درمان‌های بیولوژیکی جدید و ایمنی‌درمانی می‌توانند باعث مرگ سلول‌های سرطانی و تشدید التهاب شوند. التهابی که باعث پاسخ‌های ایمنی قوی‌تر می‌شود، می‌تواند برای ایمنی ضد تومور مفید باشد (۱۳). با این حال، برخی سایتوکین‌های تحریک کننده ایمنی ممکن است برای درمان سرطان مفید نباشند و ممکن است ناخواسته باعث رشد مجدد تومور شوند یا منجر به سرکوب سیستم ایمنی شوند (۱۴). سلول‌های توموری در حال مرگ ممکن است تولید سایتوکین‌ها را تحریک کنند که به نوبه خود مقاومت به داروی سرطان را افزایش می‌دهند (۱۵). سایتوکین‌ها با دخالت در پاسخ ایمنی و همچنین توسعه سرطان، پتانسیل زیادی در استفاده برای تشخیص وجود سرطان و نظارت بر شدت بعدی آن، از جمله در طول مداخله دارویی دارند (۱۶).

نشان داده شده است که IL-28A نقش مهمی در پاسخ به عفونت‌های ویروسی ایفا می‌کند، همچنین ممکن است در ایجاد تومور نقش داشته باشد (۲۱-۱۷). ژن‌های IL-28 در نزدیکی IL-29 در کروموزوم ۱۹ در انسان قرار دارند. دو ایزوفرم IL-28 (IL-28A و IL-28B) ۹۶٪ همولوگ هستند. تفاوت در عملکرد بین این دو شکل نامشخص است. گیرنده IL-28 از یک زنجیره آلفا گیرنده منحصر به فرد IL-28 تشکیل شده است که با زنجیره بتا گیرنده IL-10 جفت می‌شود و باعث می‌شود که بسیاری IL-28 را به عنوان یک عضو خانواده مشابه IL-10 طبقه بندی کنند. همچنین نشان داده شده است که IL-28 در پاسخ ایمنی تطبیقی نقش دارد (۲۲). نقش IL-28A در توسعه تومور نامشخص به نظر می‌رسد زیرا مشخص شده است که مسیر سیگنالینگ JAK/STAT را فعال می‌کند (۲۳ و ۲۴) و فسفوریلاسیون STAT3 را در سلول‌های سرطانی افزایش می‌دهد و متعاقباً ترشح فاکتورهای رگ‌زایی مانند MMPs، VEGF و IL-18 را افزایش می‌دهد (۲۵). تحقیقات نشان داد که مواجهه سلول‌های سرطانی پستان سگ و سلول‌های سرطان مثانه انسان با IL-28A مهاجرت سلولی را در شرایط آزمایشگاهی افزایش می‌دهد و تومورهای بیماران مبتلا به سرطان مثانه در مراحل پیشرفته بیان بیشتری از IL-28 داشتند (۲۶ و ۲۵). با توجه به اینکه اتیولوژی و پاتوژنز OSCC و OLP به صورت کامل مشخص نشده و نتایج متفاوت نقش اینترلوکین‌ها به طور کامل در

پاتوژن این بیماری‌ها نامعلوم می‌باشد، مطالعه حاضر با هدف بررسی میزان سرمی اینترلوکین ۲۸ در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی و OSCC در شهر شیراز، جنوب غرب ایران انجام شد تا از آن بتوان در پیش بینی ابتلا به این بیماری‌ها استفاده کرد.

مواد و روش‌ها

این مطالعه مقطعی در سال ۱۴۰۱، پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شیراز با کدهای IR.SUMS.DENTAL.REC.1401.042 و IR.SUMS.DENTAL.REC.1400.131 بر روی ۵۰ نفر از افراد مبتلا به OSCC و OLP مراجعه کننده به بیمارستان‌های خلیلی و مادر و کودک و دانشکده دندانپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز در مقایسه با ۳۰ فرد سالم طی ۵ سال انجام شد. حجم نمونه با استفاده از مطالعات مشابه (۲۷) و پس از مشاوره با متخصص آمار تعیین شد.

بیماران پس از کسب رضایت کتبی بر اساس تشخیص اولیه طبق علائم بالینی و تایید گزارشات پاتولوژیک (بیوپسی) وارد مطالعه شدند و افراد با سابقه پرتو درمانی یا شیمی درمانی، عدم رضایت برای شرکت، وجود سایر بدخیمی‌ها به غیر از OSCC، OLP و هرگونه ضایعات دهانی، بیماری‌های ایمنولوژیک، التهابی یا ژنتیکی از مطالعه خارج شدند. لازمه ورود به مطالعه برای افراد گروه کنترل شامل سلامت جسمانی و مطابقت از نظر سن و جنس با بیماران بود و در صورت هرگونه سابقه سرطان به غیر از OSCC، OLP دهانی، مصرف داروهای نظیر کورتیکواستروئید، پیوند و بیماری‌های ایمنولوژیک و ژنتیکی در خود و بستگان درجه اول، از مطالعه حذف شدند.

از بیماران و افراد سالم ۵ میلی‌لیتر خون در لوله‌های آزمایش حاوی ماده ضد انعقاد EDTA گرفته و سانتریفیوژ شد. سرم‌های جمع‌آوری شده در میکروتیوب‌های استریل در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند. سپس غلظت IL-28 در سرم با استفاده از روش الایزا با کیت تجاری Zellbio ساخت کشور آلمان و طبق اصول راهنما اندازه گیری شد. سپس غلظت IL-28 بین بیماران و گروه کنترل با استفاده از آزمون آماری کولموگروف اسمیرنوف با هم مقایسه شدند.

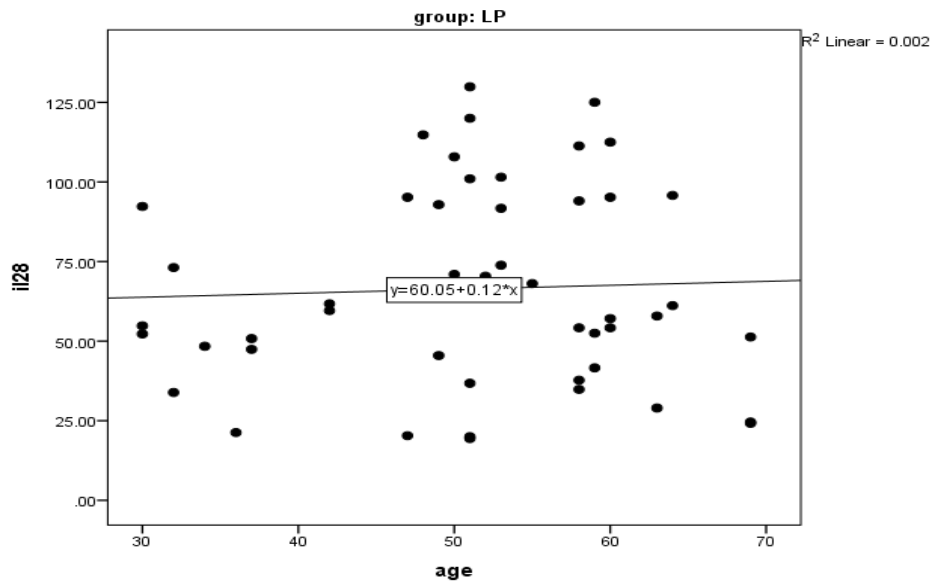
از آزمون‌های پارامتریک (Independent T-Test و One-Way ANOVA) برای داده‌های نرمال و آزمون‌های غیر پارامتریک (Mann-Whitney و Kruskal-Wallis) برای داده‌هایی که توزیع نرمال ندارند، استفاده شد. جهت مقایسه فراوانی جنس بین دو گروه از آزمون کای اسکور (X²) و بررسی همبستگی بین داده‌ها از آزمون همبستگی پیرسون استفاده شد. آنالیز منحنی ROC (Receiver Characteristic Operating) نیز انجام گردید و $p < 0.05$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

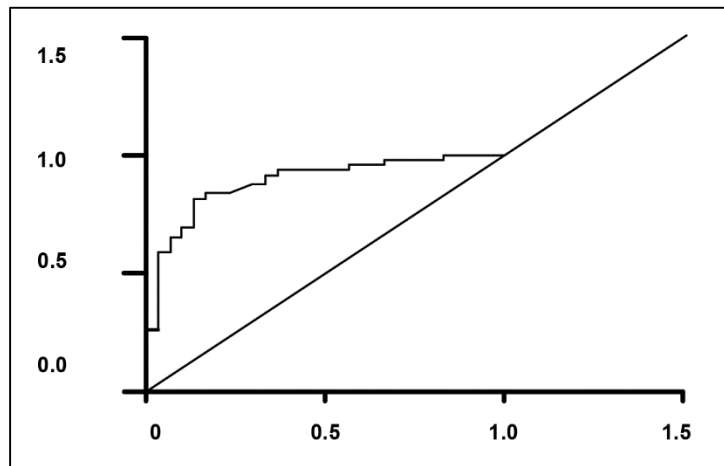
در این مطالعه ۵۰ بیمار مبتلا به لیکن پلان دهانی و OSCC با میانگین سنی 51.20 ± 10.65 سال شامل ۱۹ مرد (۳۸٪) و ۳۱ زن (۶۲٪) شرکت داشتند. گروه شاهد شامل ۱۲ مرد (۴۰٪) و ۱۸ زن (۶۰٪) با میانگین سنی 49.93 ± 14.95 سال بود. هیچ یک از بیماران سوء مصرف مواد مخدر را گزارش نکردند و تنها یک بیمار به طور منظم الکل مصرف می‌کرد. از بین بیماران، ۲۹ نفر از ۵۰ نفر سابقه خانوادگی سرطان، به ویژه سرطان سینه در بستگان درجه یک (مادر و خواهر) و به دنبال آن سرطان معده داشتند.

میانگین سنی بیماران مرد 45.11 ± 11.29 سال و زنان 54.94 ± 8.41 سال بود ($p = 0.003$). متوسط سطح سرمی IL-28 در بیماران گروه OLP، 66.43 ± 30.94 pg/ml، گروه OSCC، 121.3 ± 18.67 pg/ml و در گروه سالم 86.19 ± 23.53 pg/ml بود ($p < 0.001$). تفاوت معنی‌داری در سطح سرمی IL-28A بین افراد بیمار مرد (118.3 ± 18.10) و زن (123.9 ± 19.11) مشاهده نشد. یک ارتباط خطی و مستقیم بین سطح سرمی IL-28A با سن در بیماران مبتلا به لیکن پلان دهانی مشاهده شد ($r = 0.43$)، اما این ارتباط از نظر آماری معنی‌دار نبود (نمودار ۱).

سطح سرمی IL-28A در افراد مبتلا به OSCC بالای ۶۰ سال (127.3 ± 13.74) به طور معنی‌داری بالاتر از افراد بیمار زیر ۶۰ سال (114.1 ± 21.88) بود ($p < 0.05$). در افراد مبتلا به OSCC، بهترین نقطه برش به دست آمده با بالاترین حساسیت (۸۱/۶۳٪) و ویژگی (۸۶/۶۷٪)، 1.06 ng/ml و در این منحنی $AUC = 0.887$ است (نمودار ۲).



نمودار ۱. توزیع پراکندگی سطح سرمی IL-28 در بیماران لیکن پلان دهانی و ارتباط آن سن



نمودار ۲. ROC برای ارزیابی IL-28 در پیش بینی OSCC

بحث و نتیجه گیری

نتایج نشان داد که سطح IL-28 در بیماران OSCC به طور قابل توجهی بالاتر از افراد سالم و در بیماران OLP در مقایسه با افراد سالم به طور قابل توجهی کمتر بود. همچنین سطح سرمی IL-28A در افراد بیمار بالای ۶۰ سال بالاتر از بیماران زیر ۶۰ سال بود. از طرف دیگر ارتباط معنی داری بین سطح سرمی IL-28A با جنس بیماران وجود نداشت. این کاهش مشاهده شده در IL-28 ممکن است به دلیل پاتوژنز OLP باشد. افزایش سطح IL-28 در بیماران OSCC در مقایسه با افراد سالم نشان می دهد که غلظت IL-28 می تواند یک نشانگر زیستی بالقوه برای تشخیص OSCC در نظر گرفته شود. طبق نتایج مطالعه حاضر اختلاف میانگین سنی و توزیع فراوانی جنسیت بین گروه کنترل و بیماران مبتلا به لیکن پلان تفاوت معنی داری را نشان نداد. بر این اساس می توان نتیجه گیری کرد دو گروه تحت مطالعه توزیع سنی و جنسیت یکسانی داشتند. بیشتر بیماران مبتلا به لیکن پلان تحت مطالعه زن بودند (۶۲٪) که با کتب مرجع همخوانی ندارد (۲۸ و ۲۹). همسو با نتایج مطالعه حاضر در مطالعه Mardani و همکاران نیز بیشتر بیماران را زنان تشکیل می دادند (۳۰).

نتایج مطالعات نشان داده که بیماری در زنان و سنین میانسالی شایع‌تر است (۳۱ و ۳۲). بر خلاف نتایج مطالعه حاضر در مطالعه Mashayekhi و همکاران شیوع از نظر جنس در ۵۷/۳٪ مردان و ۴۲/۷٪ زنان مشاهده شد (۳۳). در مطالعات Romero و همکاران (۳۴)، Esmaeli و همکاران (۳۵) و Farshchian و همکاران (۳۶)، Shamsodinini و همکاران (۳۷) و Esfandiarpour و همکاران (۳۸) نیز شیوع در مردان بالاتر از زنان بود. از آنجایی که لیکن پلان یک بیماری وابسته به ایمنی می‌باشد، علت افزایش رخداد لیکن پلان را با افزایش سن می‌توان به تغییرات هورمونی و کاهش هورمون‌های کنترل‌کننده سیستم ایمنی مانند استروژن و پروژسترون نسبت داد که همزمان با یائسگی در زنان، شاهد افزایش بروز بیماری‌های ایمنی نیز می‌باشیم که می‌تواند علت این رخداد همان کاهش اثر مهارکنندگی استروژن بر سیستم ایمنی به دنبال کاهش سطح این هورمون در گردش خون باشد که این روند مشابه سایر بیماری‌های وابسته به ایمنی می‌باشد که آن‌ها نیز با بروز یائسگی، یا افزایش داشته یا به سمت بدتر شدن پیش می‌روند.

مطالعات Lee و همکاران نشان داد که بافت‌ها و رده‌های سلولی مختلف سرطان، IL-28A را بیان می‌کنند (۲۶). Novak و همکاران که نقش IL-29 را به عنوان یکی از اعضای IFN های نوع III بر روی بیولوژی سلولی تومور میلوما بررسی کردند. یافته‌های آن‌ها نشان داد که سلول‌های میلوما به IL-29 محلول متصل می‌شوند و IL-29 باعث رشد سلول‌های میلوما می‌شود و از مرگ سلولی ناشی از دگزامتازون محافظت می‌کند (۳۹). نتایج تحقیق Pingwara و همکاران نشان داد که IL-28A سلول‌های سرطانی پستان موش را مستعد مهاجرت در شرایط آزمایشگاهی می‌کند. همچنین رگ زایی ناشی از سلول‌های سرطانی پستان موش را در شرایط آزمایشگاهی و در تخم مرغ افزایش داد (۴۰). Mucha و همکاران افزایش فعال سازی سیگنالینگ IL-28/IL-28RA را در سگ‌های حامل تومور پستانی شناسایی کرده‌اند. بیشترین بیان IL-28 در سگ‌های حامل تومور پستانی مرحله III/IV مشاهده شد. IL-28 ترشح شده منجر به افزایش بیان عوامل رگ زایی و متعاقب آن القای رگ زایی توسط سلول‌های اندوتلیال، انتقال اپیتلیال - مزانشیمی (EMT) و افزایش مهاجرت سلول‌های تومور در شرایط آزمایشگاهی شد. حذف گیرنده IL-28RA باعث کاهش رگ زایی، تهاجم سلول‌های تومور و مهاجرت شد (۲۵). در این مطالعه مشخص شد که غلظت IL-28 در بیماران مبتلا به OLP در مقایسه با افراد عادی به طور قابل توجهی کمتر است. همچنین نشان داده شد که غلظت IL-28 در بیماران مبتلا به OSCC بیشتر از افراد سالم است. علاوه بر این، تفاوت معنی‌داری در میزان IL-28 بین بیماران زن و مرد با OSCC وجود نداشت. در نتیجه، مقدار IL-28 ممکن است مرتبط با OLP و OSCC باشد و IL-28 به طور بالقوه می‌تواند به عنوان یک نشانگر بیولوژیکی برای تشخیص این نوع بدخیمی استفاده شود. اگرچه سطح IL-28 در بیماران OSCC بالاتر از افراد سالم بود، هنوز مشخص نیست که آیا IL-28 با پیش آگهی مرتبط است یا خیر. سطح IL-28 در بیماران بالای ۶۰ سال در مقایسه با بیماران جوان‌تر بالاتر بود. به طور کلی، پیش آگهی OSCC در بیماران جوان‌تر ضعیف‌تر بود و خطر متاستاز بیشتر بود. بنابراین، سطح سرمی IL-28 در بیماران مسن‌تر ممکن است با مکانیسم دفاعی در این افراد مرتبط باشد. از آنجایی که نشانگرهای زیستی بزاقی به عنوان یک روش غیر تهاجمی برای تشخیص OSCC و OLP شناخته می‌شوند، پیشنهاد می‌شود که سطح IL-28 در بزاق به عنوان یک فاکتور تشخیصی بالقوه در نظر گرفته شود.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی شیراز و همچنین همکاران گروه بیماری‌های دهان، فک و صورت و مرکز تحقیقات بیماری‌های دهان و دندان قدردانی می‌گردد.

References

- 1.Yoshimoto K, Kishida T, Nakano H, Matsui M, Shin-Ya M, Shimada T, et al. Interleukin-28B acts synergistically with cisplatin to suppress the growth of head and neck squamous cell carcinoma. *J Immunother.* 2011;34(2):139-48.
- 2.Johnson NW, Jayasekara P, Amarasinghe AA. Squamous cell carcinoma and precursor lesions of the oral cavity: epidemiology and aetiology. *Periodontol 2000.* 2011;57(1):19-37.
- 3.McDowell JD. An overview of epidemiology and common risk factors for oral squamous cell carcinoma. *Otolaryngol Clin North Am.* 2006;39(2):277-94.
- 4.Bugshan A, Farooq I. Oral squamous cell carcinoma: metastasis, potentially associated malignant disorders, etiology and recent advancements in diagnosis. *F1000Res.* 2020;9:229.
- 5.Hadzic S, Gojkov-Vukelic M, Pasic E, Dervisevic A. Importance of Early Detection of Potentially Malignant Lesions in the Prevention of Oral Cancer. *Mater Sociomed.* 2017;29(2):129-33.
- 6.Macpherson LMD. Raising awareness of oral cancer from a public and health professional perspective. *Br Dent J.* 2018;225(9):809-14.
- 7.Neville BW, Damm DD, Allen CM, Bouquot J. *Oral and Maxillofacial Pathology*, 3rd ed. St Louis: Saunders; 2008. p. 84-99.
- 8.Neville BW, Damm DD, Allen CM, Chi AC. *Oral and maxillofacial pathology.* Elsevier Health Sciences; 2015. p. 782-92.
- 9.Rabiyi M, Saheb Jamee M. Effect of Aqueous Triamcinolone Acetonide %0.2 Suspension in Treatment of Oral Lichen Planus . *J Guilan Univ Med Sci.* 2003;12(45):1-6. [In Persian]
- 10.Cascone M, Celentano A, Adamo D, Leuci S, Ruoppo E, Mignogna MD. Oral lichen planus in childhood: a case series. *Int J Dermatol.* 2017;56(6):641-52.
- 11.Glick M, Greenberg MS, Lockhart PB, Challacombe SJ. *Burket's oral medicine*, 13rd ed. Wiley; 2021. p. 90-110.
- 12.Morris RM, Mortimer TO, O'Neill KL. Cytokines: Can Cancer Get the Message?. *Cancers (Basel).* 2022;14(9):2178.
- 13.Eyigor M, Eyigor H, Osma U, Yilmaz MD, Erin N, Selcuk OT, et al. Analysis of serum cytokine levels in larynx squamous cell carcinoma and dysplasia patients. *Iran J Immunol.* 2014;11(4):259-68.
- 14.Galluzzi L, Buqué A, Kepp O, Zitvogel L, Kroemer G. Reply: Immunosuppressive cell death in cancer. *Nat Rev Immunol.* 2017;17(6):402.
- 15.Kartikasari AER, Huertas CS, Mitchell A, Plebanski M. Tumor-Induced Inflammatory Cytokines and the Emerging Diagnostic Devices for Cancer Detection and Prognosis. *Front Oncol.* 2021;11:692142.
- 16.Wolczyk D, Zaremba-Czogalla M, Hryniewicz-Jankowska A, Tabola R, Grabowski K, Sikorski AF, et al. TNF- α promotes breast cancer cell migration and enhances the concentration of membrane-associated proteases in lipid rafts. *Cell Oncol (Dordr).* 2016;39(4):353-63.
- 17.Lasfar A, Gogas H, Zloza A, Kaufman HL, Kirkwood JM. IFN- λ cancer immunotherapy: new kid on the block. *Immunotherapy.* 2016;8(8):877-88.
- 18.Ank N, Iversen MB, Bartholdy C, Staeheli P, Hartmann R, Jensen UB, et al. An important role for type III interferon (IFN-lambda/IL-28) in TLR-induced antiviral activity. *J Immunol.* 2008;180(4):2474-85.

- 19.Brand S, Beigel F, Olszak T, Zitzmann K, Eichhorst ST, Otte JM, et al. IL-28A and IL-29 mediate antiproliferative and antiviral signals in intestinal epithelial cells and murine CMV infection increases colonic IL-28A expression. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol.* 2005;289(5):G960-8.
- 20.Steen HC, Gamero AM. Interferon-lambda as a potential therapeutic agent in cancer treatment. *J Interferon Cytokine Res.* 2010;30(8):597-602.
- 21.Lasfar A, Abushahba W, Balan M, Cohen-Solal KA. Interferon lambda: a new sword in cancer immunotherapy. *Clin Dev Immunol.* 2011;2011:349575.
- 22.Morrow MP, Pankhong P, Laddy DJ, Schoenly KA, Yan J, Cisner N, et al. Comparative ability of IL-12 and IL-28B to regulate Treg populations and enhance adaptive cellular immunity. *Blood.* 2009;113(23):5868-77.
- 23.Uzé G, Monneron D. IL-28 and IL-29: newcomers to the interferon family. *Biochimie.* 2007;89(6-7):729-34.
- 24.Witte K, Witte E, Sabat R, Wolk K. IL-28A, IL-28B, and IL-29: promising cytokines with type I interferon-like properties. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21(4):237-51.
- 25.Mucha J, Majchrzak K, Taciak B, Hellmén E, Król M. MDSCs mediate angiogenesis and predispose canine mammary tumor cells for metastasis via IL-28/IL-28RA (IFN- λ) signaling. *PLoS One.* 2014;9(7):e103249.
- 26.Lee SJ, Lee EJ, Kim SK, Jeong P, Cho YH, Yun SJ, et al. Identification of pro-inflammatory cytokines associated with muscle invasive bladder cancer; the roles of IL-5, IL-20, and IL-28A. *PLoS One.* 2012;7(9):e40267.
- 27.Mello FW, Melo G, Pasetto JJ, Silva CAB, Warnakulasuriya S, Rivero ERC. The synergistic effect of tobacco and alcohol consumption on oral squamous cell carcinoma: a systematic review and meta-analysis. *Clin Oral Investig.* 2019;23(7):2849-59.
- 28.Breathnach S. Lichen planus and lichenoid disorders. In: Burns T, Breathnach S, Cox N, Griffiths C, editors. *Rook's textbook of dermatology.* Wiley; 2010. p. 1-28.
- 29.Goldsmith LA, Katz SI, Gilchrist BA, Paller AS, Leffell DJ, Wolff K. *Fitzpatrick's Dermatology in General Medicine*, 8th ed. McGraw-Hill Education LLC; 2012. p. 561.
- 30.Mardani M, Andisheh Tadbir A, Ahmadi R. The Prevalence of Malignant Transformation in Oral Lichen Planus in Two Main Centers in Shiraz (2006-2009). *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2011;21(84):145-8. [In Persian]
- 31.Neville BW, Damm DD, Allen C, Bouquot JE. *Oral and maxillofacial pathology.* Philadelphia: WB Saunders Company; 2002. p. 513-9.
- 32.Khalili M, Shojaee M. A retrospective study of oral lichen planus in oral pathology department, Tehran University of Medical Sciences (1968-2002). *J Dent Med-tums.* 2006;19(3):45-52. [In Persian]
- 33.Mashayekhi GV, Tayebi MN, Safaei B, Ebrahimirad M, Haghani A. Clinicopathologic features of Lichen planus patients in Mashhad-Iran. *J Gorgan Univ Med Sci.* 2010;12(3):63-7. [In Persian]
- 34.Romero MA, Seoane J, Varela-Centelles P, Diz-Dios P, Otero XL. Clinical and pathological characteristics of oral lichen planus in hepatitis C-positive and -negative patients. *Clin Otolaryngol Allied Sci.* 2002;27(1):22-6.
- 35.Esmaeli N, Barzegari M, Rezai M. Clinical manifestations of Lichen Planus: A report of 120 cases. *Iran J Dermatol.* 2005;8(2):110-4. [In Persian]
- 36.Farshchian M, Zamanian A, Safakish M. Lichen planus: A retrospective descriptive study of 363 cases. *Iran J Dermatol.* 2002;6(1):26-31. [In Persian].
- 37.Shamsodinini S, Shams M, Pour Ebrahim M. Frequency of diagnostic findings of biopsy cut section in patients with lichen planus. *Res Med.* 2003;27(1):29-32. [In Persian]

- 38.Esfandiarpour I, Rahpima M. Frequency of clinical variants of lichen planus in dermatology out-patients in Kerman. *Iran J Dermatol.* 2007;10(4):283-9. [In Persian].
- 39.Novak AJ, Grote DM, Ziesmer SC, Rajkumar V, Doyle SE, Ansell SM. A role for IFN-lambda1 in multiple myeloma B cell growth. *Leukemia.* 2008;22(12):2240-6.
- 40.Pingwara R, Kosmala D, Woźniak N, Orzechowski A, Mucha J. IFN- λ Modulates the Migratory Capacity of Canine Mammary Tumor Cells via Regulation of the Expression of Matrix Metalloproteinases and Their Inhibitors. *Cells.* 2021;10(5):999.