

## Investigation of Interleukin-7 Serum Levels in Patients with Osteosarcoma

Fouladseresht H<sup>1</sup>, Malekzadeh M<sup>2</sup>, Ghaderi A<sup>1,3</sup>, Doroudchi M<sup>1,3\*</sup>

<sup>1</sup>Ph.D., Department of Immunology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>2</sup>MSc, Institute of Cancer Research, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

<sup>3</sup>Institute of Cancer Research, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

### Abstract

Primary bone cancers, mainly osteosarcoma, are the most common malignancies in human musculoskeletal system. Several risk factors including inflammatory and immunologic factors have been introduced in this disease of which cytokines can be named. The aim of this study was to investigate the serum levels of Interleukin-7 (IL-7), as a bone marrow inhabited cytokine, in patients with osteosarcoma compared to healthy individuals. In this study, serum samples from 28 patients with osteosarcoma and 47 healthy individuals were tested for IL-7 levels by ELISA technique. The results were analyzed using t-test. The mean level of IL-7 in patients with osteosarcoma and that of the control group were  $0.1 \pm 0.03$  and  $0.08 \pm 0.02$  Pg/ml, respectively and there was no significant difference in IL-7 levels between the two groups ( $P=0.515$ ). Despite the increase in IL-7 serum levels during metastasis of several tumors to the bone, our results suggest that IL-7 serum levels do not increase in primary bone tumors. This finding is important since IL-7 production is important in the maintenance of the lymphocytes in bone marrow and other lymphoid organs and any change in its levels may cause disturbances in the immune system function.

**Keywords:** Cancer, ELISA, Interleukin-7, Osteosarcoma

Sadra Med Sci J 2020; 8(1): 81-90.

Received: May. 28th, 2019

Accepted: Jan. 21st, 2020

\*Corresponding Author: **Doroudchi M.** Memory T cell laboratory, Department of Immunology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran, mdoroud@sums.ac.ir

مجله علوم پزشکی صدرا

دوره ۸، شماره ۱، زمستان ۱۳۹۸، صفحات ۸۱ تا ۹۰

تاریخ پذیرش: ۹۸/۱۱/۰۱ تاریخ دریافت: ۹۸/۰۳/۰۷

مقاله کوتاه  
(Short Communication)

## بررسی میزان سطح سرمی اینترلوکین ۷ در بیماران مبتلا به استئوسارکوما

حامد فولادسروش<sup>۱\*</sup>، مهیار ملک زاده<sup>۲</sup>، عباس قادری<sup>۳</sup>، مهرنوش درودچی<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup>دکتری، گروه ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران  
<sup>۲</sup>کارشناسی ارشد، مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران  
<sup>۳</sup>مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی شیراز، شیراز، ایران

## چکیده

سرطان های استخوان اولیه از نوع استئوسارکوما شایعترین اختلالات بدخیمی در دستگاه اسکلتی-عضلانی انسان می باشند. فاکتورهای خطر متعددی از جمله واکنش های التهابی و فاکتورهای ایمنولوژیک در این بیماری معرفی شده اند که از بین آنها میتوان به سایتوکاین ها اشاره کرد. هدف از این مطالعه بررسی میزان سطح سرمی اینترلوکین ۷ (IL-7) به عنوان یک سایتوکاین که در مغز استخوان حضور دارد، در بیماران مبتلا به استئوسارکوما و مقایسه آن با افراد سالم است. در این مطالعه، نمونه های سرمی ۲۸ فرد مبتلا به سرطان استئوسارکوما و ۴۷ فرد سالم بمنظور بررسی سطح سرمی IL-7 با استفاده از تکنیک الایزا مورد بررسی قرار گرفت. نتایج بدست آمده با استفاده از آزمون آماری t-test تجزیه و تحلیل شد. میانگین سطح سرمی IL-7 در بیماران مبتلا به سرطان استئوسارکوما و افراد گروه کنترل به ترتیب  $0.1 \pm 0.03$  و  $0.08 \pm 0.02$  پیکوگرم در میلی لیتر اندازه گیری شد و تفاوت معنی داری در میانگین سطح سرمی IL-7 بین دو گروه وجود نداشت ( $p \text{ value} = 0.515$ ). علیرغم افزایش سطح سرمی IL-7 در متاستاز سرطانهای خاص به استخوان، نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان می دهد که سطح سرمی IL-7 در بیماران مبتلا به سرطان اولیه استخوان از نوع استئوسارکوما افزایش معنی داری نمی یابد. این یافته از آن جهت اهمیت دارد که اینترلوکین ۷ سایتوکاین بقای لنفوسیتها در مغز استخوان و سایر اندامهای لنفی می باشد و هرگونه تغییر در سطح آن می تواند منجر به تغییراتی در عملکرد سیستم ایمنی شود.

واژگان کلیدی: سرطان، استئوسارکوما، اینترلوکین ۷، الایزا

\* نویسنده مسئول: مهرنوش درودچی، شیراز، بلوار کریم خان زند، میدان امام حسین، دانشکده پزشکی، ساختمان شماره یک، طبقه دوم، گروه ایمنی شناسی پزشکی،

## مقدمه

سرطان های استخوان اولیه، از نادرترین اختلالات بدخیمی در بخش دستگاه اسکلتی - عضلانی انسان است که تقریباً ۱-۲ درصد از سرطان های استخوان و ۰/۲ درصد از مجموع سرطان های انسان را به خود اختصاص می دهد (۱). تومورهای خوش خیم و بدخیم استخوان را بر اساس خصوصیات مورفولوژی، فنوتایپی و ژنوتایپی در ۱۵ گروه مختلف تقسیم بندی می کنند (۲). استئوسارکوما با ۳۶ درصد و بدنبال آن کندروسارکوما (۲۵ درصد) و اوینگ سارکوما (۱۶ درصد) شایعترین انواع سرطان بدخیم استخوان در این طبقه بندی هستند (۳). سن بروز استئوسارکوما و اوینگ سارکوما مربوط به دو دهه ی اول زندگی است. در حالیکه کندروسارکوما بیشتر در سنین بالاتر از ۴۰ سال ظاهر می شود. اگر چه از نظر بروز بیماری در هر یک از جنس ها تفاوت معنی داری دیده نمی شود، اما مطالعات قبلی نشان دهنده ی بروز بیشتر بیماری در مردان نسبت به زنان است (۳). اتیوپاتولوژی بیماری های سرطان استخوان هنوز نامشخص است. مشاهدات نشان دهنده ی تاثیرگذاری چندین عامل مختلف در این بیماری می باشد. از مهمترین آنها می توان به جهش های ژنتیکی اشاره کرد که فرد را مستعد سرطان استخوان می کند. جهش در ژن رتینوبلاستوما (RB) و یا ژن P53 تقریباً در ۵۰ درصد از بیماران مشاهده شده است (۴). همچنین پلی مورفیسم های تک نوکلوتیدی (SNPs) در ژن های مختلف نظیر IL-6، IL-8، CXCL8، IFN- $\gamma$ ، TGF-B و TNF- $\alpha$  می تواند در بیماری تاثیر داشته باشد (۵). علاوه بر ژنتیک، عوامل محیطی نظیر آسیب های ناشی از اشعه ها، مواد شیمیایی، عوامل عفونی و برخی بیماری های زمینه ای مثل بیماری پاگت می توانند در القای ابتلا به سرطان استخوان اولیه موثر باشد (۶، ۷). بسیاری از روش های تشخیصی و درمانی که امروزه بکار گرفته می شوند یا موثر نیست و یا بسیار تهاجمی و دارای عوارض جانبی می باشند. بنابراین شناسایی فاکتور هایی که تشخیص آنها ساده باشد و از

طرف دیگر انعکاس دقیقی از تغییرات بیماری باشد بسیار حائز اهمیت است (۸). مطالعات پیشین نشان می دهد که در القا و پیشرفت این بیماری ارتباط پیچیده ای بین سایتوکاین ها، کموکاین ها، فاکتورهای رشد، سلول های ایمنی و سلول های ترانسفرم یافته در ریزمحیط توموری وجود دارد (۹). شناسایی هر یک از موارد بالا می تواند در پیش بینی، درمان و پیگیری روند بیماری بسیار پراهمیت باشد (۱۰). سایتوکاین ها از طریق تنظیم پاسخ های سیستم ایمنی نقش مهمی در پاتوژنز و پیشرفت سرطان های استخوان دارند (۱۱). سایتوکاین ها دسته ای از پروتئین های سیگنال دهنده هستند که در پاسخ به تغییرات پاسخ های ایمنی و التهاب در محل ریزمحیط توموری تولید شده و باعث تحریک سلول های ایمنی میزبان جهت کنترل استرس های سلولی و برگرداندن این شرایط به حالت اولیه و پایدار می شوند (۱۲). گاهی به دلیل نقص در عملکرد سلول های ایمنی و یا پیشرفت سریع بیماری تولید و ترشح سایتوکاین ها در محل التهاب با شدت بیشتری ادامه می یابد. در نتیجه تخریب بافتی ناشی از فعالیت بیش از حد و پایدار سیستم ایمنی باعث تحریک و پیشرفت تمام یا مراحل از بیماری می شود (۱۲، ۱۳)

اینترلوکین ۷ (IL-7) جزء خانواده سایتوکاین ها با زنجیره  $\gamma$  C (CD132- $\gamma$ ) مشترک در گیرنده خود است. اعضای خانواده سایتوکاین های  $\gamma$  C شامل اینترلوکین های ۲، ۴، ۷، ۹، ۱۵ و ۲۱ هستند (۱۴، ۱۵). در شرایط طبیعی IL-7 توسط سلول های استرومایی بافت های مغزاستخوان و تیموس، سلول های فیبروبلاست رتیکولار بافت عقده لنفاوی، کراتینوسیت ها و سلول های دندرتیک فولیکولی تولید می شود (۱۴، ۱۶). IL-7 از طریق مسیر JAK1/JAK3 - IL-7R $\alpha$ / $\gamma$  chain - STAT5/STAT5 و PDK1/AKT-PI3K بر روی تمایز، تکثیر و بقا سلول های هدف تاثیر می گذارد (۱۷). در شرایط بدخیمی این سایتوکاین توسط سلول های توموری تولید می شود و بر توسعه و پیشرفت تومورهای

نمونه های مرکز تحقیقات سرطان شناسی شیراز گرد آوری گردید. همچنین، تمام افرادی که سابقه ی ابتلا به بیماری های عفونی، دیابت، بیماری های خودایمنی و نقص ایمنی، مصرف داروهای سرکوب کننده ایمنی، سابقه استعمال سیگار و چاقی بودند از مطالعه خارج شدند. برای تشخیص و طبقه بندی بیماری سرطان استخوان اولیه از دستورالعمل AJCC (American Joint Committee on Cancer) استفاده شد (۲۲).

گروه کنترل شامل ۴۷ فرد سالم با میانگین سنی  $48/19 \pm 1/54$  سال از میان افراد مراجعه کننده به مرکز انتقال خون فارس در شیراز جمع آوری شد. افراد گروه کنترل قبل از اهدا خون از نظر سابقه ابتلا به بیماری های بدخیم، مزمن، خود ایمنی، نقص ایمنی، دیابت، عفونی، مصرف دارو و سیگار مورد بررسی قرار گرفتند و شرایط عمومی آنها کاملاً طبیعی بود. لازم به ذکر می باشد، با وجود آن که اکثر بیماران مورد مطالعه افراد با سنین پایین بودند، دلیل محدودیت های اخلاقی امکان خونگیری از افراد سالم با این میانگین سنی وجود نداشت و خون گیری از افراد سالم با سنین بالاتر در گروه کنترل انجام گرفت. همین موضوع باعث معنی دار بودن اختلاف بین میانگین سن گروه بیمار و کنترل بود.

روش اندازه گیری IL-7: از تمام افراد بیمار و سالم ۵ سی سی خون کامل وریدی گرفته شد. بعد از جدا کردن سرم از نمونه ها به منظور نگهداری طولانی مدت به دمای فریزر بادمای  $-70$  درجه ی سانتیگراد انتقال یافت. بعد از جمع آوری نمونه ها سطح سرمی IL-7 در هر نمونه با تکنیک الیزا ساخت شرکت ebiosciences در کشور اتریش اندازه گیری شد.

اطلاعات بدست آمده از آزمایش وارد نرم افزار SPSS شد و با استفاده از تست آماری t-test مورد تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند.  $p \text{ value} < 0/05$  بعنوان سطح معنی داری آماری در نظر گرفته شد.

سخت اثر می گذارد (۱۸). به نظر می رسد این نقش IL-7 از طریق اثر روی استئوژنز و از مسیر القای تمایز استئوکلاست ها در استخوان منشا می گیرد (۱۹). مطالعات اخیر نشان داده است که گر چه IL-7 باعث تولید استئوکلاستها و فعال شدن آنها می گردد (۲۰) عدم تولید آن در موش هایی که نقص در بیان IL-7 دارند باعث کاهش در تراکم استخوان می گردد (۲۱). در مقابل مطالعات دیگر نشان داده اند که موش هایی که دارای بیان بالای IL-7 هستند تراکم بالایی از استخوان بدلیل کاهش استئوکلاست ها بروز می دهند (۲۱). با توجه به نقش IL-7 در استئوژنز به نظر می رسد این سایتوکاین نقش مهمی را در فرایند ایجاد و پیشرفت سرطان های استخوانی ایفا کند. هدف ما از این مطالعه بررسی تفاوت سطح سرمی IL-7 در افراد مبتلا به سرطان های استخوان اولیه و مقایسه آن با سطح سرمی این سایتوکاین در افراد گروه کنترل بود. بنابراین، سطح سرمی IL-7 در بیماران با سرطان های استخوان اولیه با تکنیک الیزا اندازه گیری شد و با سطح سرمی این سایتوکاین در افراد گروه کنترل مقایسه شد.

#### مواد و روش ها

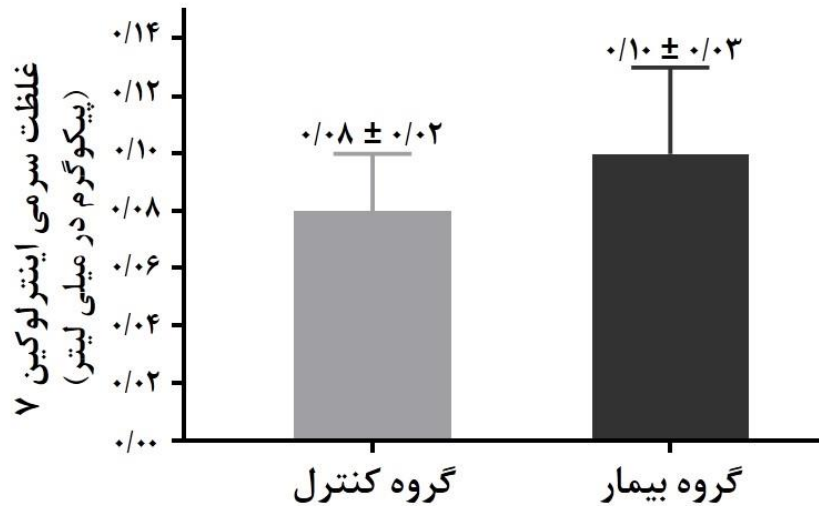
در این مطالعه توصیفی، در مجموع ۲۸ فرد بیمار، با میانگین سنی  $25/19 \pm 1/97$  سال که مبتلا به استئوسارکوما بودند، مورد بررسی قرار گرفتند. افراد گروه بیمار از میان بیماران مراجعه کننده به بخش انکولوژی بیمارستان های وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز بین سالهای ۱۳۸۶ تا ۱۳۹۲ انتخاب شدند.

نکات اخلاق در پژوهش مد نظر محققان قرار گرفت. تمامی افراد بیمار دارای علایم بیماری بودند و بیماری آنها توسط متخصص انکولوژیست و پاتولوژیست همکار تایید شده بود. تمام بیماران فاقد سابقه ابتلا به بدخیمی ها بودند و قبل از خونگیری تحت رادیوتراپی، شیمی درمانی، جراحی و پیوند قرار نگرفته بودند. سرماها و اطلاعات بیماران از بانک داده و

## یافته ها

میانگین سطح سرمی IL-7 در بیماران مبتلا به استئوسارکوما و افراد گروه کنترل به ترتیب  $0.10 \pm 0.03$  و  $0.08 \pm 0.02$  پیکوگرم در میلی لیتر اندازه گیری شد

(شکل ۱). گرچه سطح سرمی IL-7 در گروه افراد بیمار بیشتر از گروه افراد کنترل بود اما تفاوت آماری معنی داری در میانگین سطح سرمی IL-7 بین دو گروه وجود نداشت ( $p \text{ value} = 0.515$ ).



شکل ۱. غلظت سرمی اینترلوکین ۷ (پیکوگرم در میلی لیتر) در گروه بیماران مبتلا به استئوسارکوما و گروه کنترل

## بحث

تغییرات در سطح فاکتورهای سرمی می تواند به عنوان یک شاخص مناسب جهت درمان، تشخیص و پیگیری پیشرفت بسیاری از سرطان ها باشد. شناسایی این شاخص ها می تواند یک هدف مناسب برای جایگزین شدن با بسیاری از روش های درمانی و تشخیصی هزینه بر، تهاجمی و در اکثر مواقع ناکارآمد امروزی در زمینه سرطان باشد (۲۳). از آنجایی که سلول های پیش ساز استخوانی و سیستم ایمنی در مغزاستخوان جا گرفته اند و تحت تاثیر سایتوکاین های یکسان قرار دارند ارتباط نزدیک بین این دو سیستم از نظر اثرگذاری بر روی هم وجود دارد (۲۴). یکی از مهمترین سایتوکاین های سیستم ایمنی که بر روی سنتز و بازجذب استخوان اثر دارد IL-7 می باشد (۱۹). هدف از مطالعه ی ما بررسی ارتباط سطح سرمی اینترلوکین ۷ با سرطان استئوسارکوما بود. نتایج مطالعه ما نشان داد که تفاوت معنی داری در سطح سرمی IL-7

بین بیماران مبتلا به استئوسارکوما و افراد سالم وجود ندارد. علاوه بر این بطور کل سطح سرمی این سایتوکاین بسیار پایین یافت شد. از آنجایی که تخریب مغزاستخوان و تشکیل فرم پاتولوژیک استخوان بخشی از فرآیند سارکومای استخوان می باشد و علیرغم آنکه تولیداستئوکلاست ها توسط IL-7 القا می شود (۲۰). نتایج ما نشان داد که به احتمال قوی در این فرآیند IL-7 نقش اساسی ایفا نمی کند. این نتایج با نتایج مطالعه Xiao و همکاران در سال ۲۰۱۴ مطابقت دارد. این گروه در مطالعه خود به اهمیت سایتوکاین ها و کموکاین های پیش التهابی مانند IL-6، IL-8 و TNF- $\alpha$  در مقایسه با سایر سایتوکاین ها از جمله IL-7 اشاره کرده اند (۲۵). تاکنون تعداد کمی از مطالعات وجود دارد که به ارتباط سطح سرمی IL-7 و سرطان های استخوان پرداخته باشد. اکثر این مطالعات بروی بیماران مبتلا به سرطان سر و گردن یا HNSCC (Head and Neck Squamous

### نتیجه گیری

در مجموع، آنالیز سطح سرمی IL-7 بیماران مبتلا به استئوسارکوما نشان داد که سطح سرمی IL-7 تفاوت معنی داری بین دو گروه مبتلا به بیماری و افراد سالم ندارد. بنابر این علیرغم افزایش سطح سرمی IL-7 در متاستاز سرطانه‌های خاص به استخوان، نتایج بدست آمده از این مطالعه نشان می دهد که سطح سرمی IL-7 در بیماران مبتلا به سرطان اولیه استخوان از نوع استئوسارکوما افزایش معنی داری نمی یابد. نتایج بدست آمده در مطالعه ی ما ممکن است تحت تاثیر تعداد کم نمونه مورد مطالعه باشد. بنابراین توصیه می شود در مطالعات آینده تعداد بیشتری نمونه در مطالعه وارد شود.

### تقدیر و تشکر

نویسندگان این مقاله از زحمات پرسنل و کادر درمانی بیمارستانهای وابسته به دانشگاه علوم پزشکی شیراز و نیز از بیماران و افراد دهنده خون شرکت کننده در این مطالعه قدردانی میکنند. بودجه این طرح تحقیقاتی از طریق مرکز تحقیقات سرطان (ICR-100-502) تامین گردیده است.

### تضاد منافع

نویسندگان هیچگونه تضاد منافی در انجام تحقیق و گزارش و چاپ مقاله ندارند.

### منابع

1. Biermann JS, Chow W, Reed DR, Lucas D, Adkins DR, Agulnik M, et al. Bone cancer, version 2. 2017 featured updates to the NCCN guidelines. *J Natl Compr Canc Netw* 2017;15:155-67.
2. Coffin C, Fletcher J, Fletcher C, Unni

(Cell Carcinoma) انجام شده است. در مطالعه ای که در سال ۲۰۰۷ در کشور ایتالیا بروی بیماران مبتلا به HNSCC صورت گرفت نشان داده شد که سطح سرمی IL-7 در افراد مبتلا به HNSCC با متاستاز پیشرفته در استخوان مرتبط است (۲۶). همچنین مطالعه ی دیگری که بر روی نمونه های بافتی بدست آمده از افراد مبتلا به HNSCC صورت گرفت نشان داد که بیان IL-7 در سطح بافت محل درگیر بیماران بطور معنی داری بالاتر از سطح بافت افراد کنترل است (۲۷). این درحالی بود که در مطالعه ی دیگر ارتباط معنی داری بین سطح سرمی IL-7 با بیماری HNSCC و پیشرفت آن وجود داشت. طوری که سطح سرمی IL-7 در بیماران در مقایسه با گروه افراد کنترل بالاتر بود. همچنین با پیشرفت بیماری سطح سرمی این سایتوکاین افزایش می یافت (۲۸). به نظر می رسد افزایش بیان IL-7 باعث القای بیان RANKL و TNF- $\alpha$  از منابعی مثل لنفوسیت B و لنفوسیت های T در مغز استخوان می شود. RANKL نیز با باعث افزایش تمایز استئوکلاست ها و کاهش تراکم استخوان می شود (۲۹). در حالیکه IL-7 در غلظت پایین بطور مستقیم روی استئوکلاستوز اثر می گذارد و باعث کاهش تمایز استئوکلاست ها و افزایش تراکم استخوان می باشد (۳۱). نتایج حاصل از مطالعه ما نشان داد، IL-7 در ۳۲/۱ درصد از افراد گروه بیمار و ۳۴/۰ درصد از افراد گروه کنترل مثبت بود، که تفاوت معنی داری از نظر آماری بین دو گروه وجود نداشت. در مقایسه با ارتباط سطح سرمی IL-7 با سرطان های استخوان اولیه بیشتر مطالعات صورت گرفته در زمینه سطح سرمی در ارتباط با سایر سرطانه‌ها نظیر سرطان پروستات، سرطان پستان، سرطان کولون و سرطان تخمدان می باشد (۳۲-۳۵). و بنظر می رسد که بیان نابجای آن در بافت های غیر مرتبط با ارگان های لنفوئیدی زایا نقش مهمی را در پیشبرد سرطان های سایر بافت های سخت دارا می باشد.

- Developed by Northwest Biotherapeutics. Hum Vaccin Immunother 2014;10:3139-45.
9. Hanahan D, Coussens LM. Accessories to the crime: functions of cells recruited to the tumor microenvironment. Cancer cell 2012;21:309-22.
  10. Savitskaya YA, Rico-Martínez G, Linares-González LM, Delgado-Cedillo EA, Téllez-Gastelum R, Alfaro-Rodríguez AB, et al. Serum tumor markers in pediatric osteosarcoma: a summary review. Clin Sarcoma Res 2012;2:9.
  11. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell 2010;140:883-99.
  12. Goldszmid RS, Trinchieri G. The price of immunity. Nat immunol 2012;13:932. doi: 10.1038/ni.2422.
  13. Turtle CJ, Hudecek M, Jensen MC, Riddell SR. Engineered T cells for anti-cancer therapy. Curr Opin Immunol 2012;24:633-9.
  14. Mazzucchelli R, Durum SK. Interleukin-7 receptor expression: intelligent design. Nat Rev Immunol 2012;12:175-85.
  15. K, Mertens F. World Health Organization classification of tumours Pathology and genetics of tumours of soft tissue and bone. 2002. www.iarc.fr/who-bluebooks, IARC Press.
  3. Evola FR, Costarella L, Pavone V, Caff G, Cannavò L, Sessa A, et al. Biomarkers of osteosarcoma, chondrosarcoma, and Ewing sarcoma. Front Pharmacol. 2017;8:150.
  4. Geller DS, Gorlick R. Osteosarcoma: a review of diagnosis, management, and treatment strategies. Clin Adv Hematol Oncol 2010;8:705-18.
  5. Lopes-Júnior LC, Silveira DSC, Vulczak A, dos Santos JC, Veronez LC, Fisch A, et al. Emerging cytokine networks in osteosarcoma. Oncology Communications 2016;2. doi: 10.14800/oc.1167
  6. Burningham Z, Hashibe M, Spector L, Schiffman JD. The epidemiology of sarcoma. Clin Sarcoma Res 2012;2:14.
  7. Thiagarajan A, Iyer NG. Radiation-induced sarcomas of the head and neck. World J Clin Oncol 2014;5:973.
  8. Polyzoidis S, Ashkan K. DCVax®-L—

- S-K, Shin HM, et al. Interleukin-7 induces osteoclast formation via STAT5, independent of receptor activator of NF-kappaB ligand. *Front Immunol* 2017;8:1376.
21. Lee SK, Kalinowski JF, Jacquin C, Adams DJ, Gronowicz G, Lorenzo JA. Interleukin-7 influences osteoclast function in vivo but is not a critical factor in ovariectomy-induced bone loss. *J Bone Miner Res* 2006;21:695-702.
22. Amin MB, Greene FL, Edge SB, Compton CC, Gershewald JE, Brookland RK, et al. The Eighth Edition AJCC Cancer Staging Manual: Continuing to build a bridge from a population-based to a more “personalized” approach to cancer staging. *CA Cancer J Clin* 2017;67:93-9.
23. Mojtaehedi Z, Khademi B, Erfani N, Taregh Y, Rafati Z, Malekzadeh M, et al. Serum levels of interleukin-7 and interleukin-8 in head and neck squamous cell carcinoma. *Indian J Cancer* 2014;51:227.
24. Mackay I, Rosen FS, Delves P, Roitt I. The immune system. *N Engl J Med* 2000;343:37-49.
- 2007;7:144.
15. Rochman Y, Spolski R, Leonard WJ. New insights into the regulation of T cells by  $\gamma$  c family cytokines. *Nat Rev Immunol* 2009;9:480.
16. Sato T, Watanabe K, Masuhara M, Hada N, Hakeda Y. Production of IL-7 is increased in ovariectomized mice, but not RANKL mRNA expression by osteoblasts/stromal cells in bone, and IL-7 enhances generation of osteoclast precursors in vitro. *J Bone Miner Metab* 2007;25:19-27.
17. EIKassar N, Gress RE. An overview of IL-7 biology and its use in immunotherapy. *J Immunotoxicol* 2010;7:1-7.
18. Al-Rawi M, Mansel R, Jiang WG. Interleukin-7 (IL-7) and IL-7 receptor (IL-7R) signalling complex in human solid tumours. *Histol and histopathol* 2003;18:911-23.
19. Roato I, Grano M, Brunetti G, Colucci S, Mussa A, Bertetto O, et al. Mechanisms of spontaneous osteoclastogenesis in cancer with bone involvement. *FASEB J* 2005;19:228-30.
20. Kim J-H, Sim JH, Lee S, Seol MA, Ye



30. Weitzmann MN, Cenci S, Rifas L, Brown C, Pacifici R. Interleukin-7 stimulates osteoclast formation by up-regulating the T-cell production of soluble osteoclastogenic cytokines. *Blood* 2000;96:1873-8.
31. Lee S-K, Kalinowski JF, Jastrzebski SL, Puddington L, Lorenzo JA. Interleukin-7 is a direct inhibitor of in vitro osteoclastogenesis. *Endocrinology* 2003;144:3524-31.
32. Ardekani MTF, Malekzadeh M, Hosseini SV, Bordbar E, Doroudchi M, Ghaderi A. Evaluation of pre-treatment serum levels of IL-7 and GM-CSF in colorectal cancer patients. *Int J Mol Cell Med* 2014;3:27.
33. Bordbar E, Malekzadeh M, Ardekani MTF, Doroudchi M, Ghaderi A. Serum levels of G-CSF and IL-7 in Iranian breast cancer patients. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012;13:5307-12.
34. Lambeck AJ, Crijns AP, Leffers N, Sluiter WJ, Klaske A, Braid M, et al. Serum cytokine profiling as a diagnostic and prognostic tool in ovarian cancer: a potential role for interleukin 7. *Clin Cancer Res* 2007;13:2385-91.
35. Mengus C, Le Magnen C, Trella E, Xiao H, Chen L, Luo G, Son H, Prectoni JH, Zheng W. Effect of the cytokine levels in serum on osteosarcoma. *Tumor Biol* 2014;35:1023-8.
26. Roato I, Gorassini E, Brunetti G, Grano M, Ciuffreda L, Mussa A, et al. IL-7 Modulates Osteoclastogenesis in Patients Affected by Solid Tumors. *Ann N Y Acad Sci* 2007;1117:377-84.
27. Paleri V, Pulimood A, Davies G, Birchall M. Interleukins 7 and 12 are expressed in head and neck squamous cancer. *Clin Otolaryngol Allied Sci* 2001;26:302-6.
28. Linkov F, Lisovich A, Yurkovetsky Z, Marrangoni A, Velikokhatnaya L, Nolen B, et al. Early detection of head and neck cancer: development of a novel screening tool using multiplexed immunobead-based biomarker profiling. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2007;16:102-7.
29. Toraldo G, Roggia C, Qian W-P, Pacifici R, Weitzmann MN. IL-7 induces bone loss in vivo by induction of receptor activator of nuclear factor  $\kappa$ B ligand and tumor necrosis factor  $\alpha$  from T cells. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003;100:125-30.

stage prostate cancer. J Transl Med  
2011;9:162. 1.

Yousef K, Bubendorf L, Provenzano  
M, et al. Elevated levels of circulating  
IL-7 and IL-15 in patients with early

Cite this article as:

Fouladseresht H, Malekzadeh M, Ghaderi A, Doroudchi M. Investigation of Interleukin-7 Serum Levels in Patients with Osteosarcoma. Sadra Med Sci J 2020; 8(1): 81-90.