

The Effect of Aspirin and Ibuprofen on the Proliferation of Cervical Cancer Cells (HeLa) Compared to Non-Cancerous Cells (HEK 293) in Cell Culture Medium

Rahim Ahmadi^{1*}, Zahra Karimi Ghezeli², Forouzan Gravand¹, Mahin Naghshineh¹

¹Department of Physiology,
Faculty of Basic Sciences,
Hamadan Branch, Islamic
Azad University, Hamadan,
Iran.

²Department of
Pharmaceutical Chemistry,
Faculty of Pharmaceutical
Chemistry, Pharmaceutical
Sciences Branch, Islamic
Azad University, Tehran,
Iran.

***Corresponding Author:**
Rahim Ahmadi;
Department of Physiology,
Faculty of Basic Sciences,
Hamadan Branch, Islamic
Azad University, Hamadan,
Iran.

Email:
raahmadi2001@yahoo.com

Received: 13 Jun, 2017

Accepts: 31 Jul, 2017

Abstract

Background and Objectives: Studies have shown that anti-inflammatory drugs can affect growth and development of cancer. This study was carried out to determine the effects of aspirin and ibuprofen on viability of cervical cancer cells (HeLa) compared to non-cancerous cells (HEK 293).

Methods: In this laboratory-experimental study, cervical cancer cells (HeLa) and non-cancerous cells (HEK 293), were randomly divided into control group and groups exposed to aspirin and ibuprofen (at doses of 0.01, 0.1, 1, and 10mg/ml. Twenty-four hours after exposure to the drugs, the viability of cells, was measured using MTT assay method. Data were analyzed using between group analysis of variance statistical method.

Results: The viability of HeLa cells significantly decreased when exposed to aspirin at doses of 0.01, 0.1, 1, and 10mg/ml ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$, and $p<0.001$, respectively); however, the viability of HEK 293 cells did not significantly changed in comparison with the control group. The viability of HeLa cells significantly decreased in the groups that received 0.1, 1, and 10mg/ml of Ibuprofen ($p<0.05$, $p<0.001$, and $p<0.001$, respectively) and cell viability of HEK293 cells significantly decreased only in the group exposed to 10mg/ml of ibuprofen compared to the control group ($p<0.001$).

Conclusion: The results of this study showed that aspirin and ibuprofen can have cytotoxic effect on cervical cancer cells; while have no significant cytotoxic effects on non-cancerous cells.

Keywords: Aspirin; Ibuprofen; Viability; HeLa Cells; HEK293 Cells.

تأثیر آسپرین و ایبوپروفن بر تکثیر سلول‌های سرطانی دهانه رحم (Hela) در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی (Hek293) در محیط کشت سلولی

رحیم احمدی^{۱*}، زهرا کریمی‌فزلی^۲، فروزان گراوند^۱، مهین نقشینه^۱

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات نشان داده‌اند داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی می‌توانند بر رشد و تکوین سرطان تأثیرگذار باشند. این مطالعه با هدف تعیین اثرات آسپرین و ایبوپروفن بر زنده‌مانی سلول‌های سرطانی دهانه رحم (Hela) در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی (Hek293) انجام شد. **روش بررسی:** در این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی، سلول‌های سرطانی دهانه رحم (Hela) و سلول‌های غیرسرطانی (Hek293) به‌طور تصادفی به گروه کنترل و گروه‌های در مواجهه با آسپرین و یا ایبوپروفن (با دوزهای ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) تقسیم شدند. ۲۴ ساعت پس از مواجهه با داروها، زنده‌مانی سلول‌ها به روش سنجش MTT اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از روش آماری آزمون واریانس یک‌طرفه بین گروه‌ها تحلیل شدند.

یافته‌ها: زنده‌مانی سلول‌های Hela در مواجهه آسپرین (با دوزهای ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)، دچار کاهش معنی‌داری شد (به ترتیب با $p<0/001$ ، $p<0/001$ ، $p<0/001$ و $p<0/001$)؛ هرچند زنده‌مانی سلول‌های Hek293 در مقایسه با گروه کنترل، دچار تغییر معنی‌داری نشد. زنده‌مانی سلول‌های Hela در گروه‌های دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) دچار کاهش معنی‌داری شد (به ترتیب با $p<0/001$ ، $p<0/001$ و $p<0/001$) و زنده‌مانی سلول‌های Hek293 تنها در گروه مواجهه با ایبوپروفن (با دوز ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری داشت ($p<0/001$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد آسپرین و ایبوپروفن می‌توانند اثر سیتوتوکسیک بر سلول‌های سرطانی رحم داشته باشند، درحالی‌که بر سلول‌های غیرسرطانی اثرات سیتوتوکسیک قابل توجهی ندارند.

کلیدواژه‌ها: آسپرین؛ ایبوپروفن؛ زنده‌مانی؛ سلول‌های Hela؛ سلول‌های Hek293.

^۱گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد همدان، دانشگاه آزاد اسلامی، همدان، ایران.

^۲گروه شیمی دارویی، دانشکده شیمی دارویی، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

رحیم احمدی؛ گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد همدان، دانشگاه آزاد اسلامی، همدان، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:
rahahmadi2001@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۶/۳/۲۳

تاریخ پذیرش: ۹۶/۵/۹

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Ahmadi R, Karimi Ghezeli Z, Gravand F, Naghshineh M. The effect of aspirin and ibuprofen on the proliferation of cervical cancer cells (HeLa) compared to non-cancerous cells (HEK 293) in cell culture medium. Qom Univ Med Sci J 2018;12(5):16-24. [Full Text in Persian]

مقدمه

سرطان دهانه رحم از رشد فزاینده و نامنظم سلول‌های اپی‌تلیالی دهانه رحم و ریزش مداوم سلول‌ها ایجاد شده و می‌تواند موجب افسردگی، مشکلات جنسی، از کار انداختن تخمدان‌ها، کاهش استروژن و میل جنسی گردد. هرچند عوامل مختلفی در بروز سرطان دهانه رحم نقش دارند، اما در این میان، ویروس پاپیلومای انسانی، به‌عنوان مهم‌ترین عامل قابل‌طرح است (۱). از طرفی، رده سلولی Hek293: رده سلولی است که برای اولین بار از کلیه جنین انسان مشتق شد و امروزه به‌عنوان رده سلولی غیرسرطانی به‌طور گسترده‌ای در تحقیقات زیست‌شناسی سلولی، مقاصد پژوهشی دارویی و پزشکی مولکولی کاربرد دارد (۲). استفاده از این سلول‌ها اساساً به‌منظور بررسی اثر جانبی دارو بر سلول‌های غیرسرطانی است؛ در واقع، در صورت مشاهده اثرات ضدسرطانی داروی مورد بررسی در سلول‌های سرطانی و همزمان عدم تأثیر این دارو بر سلول‌های غیرسرطانی در محیط کشت سلولی، استفاده از چنین دارویی در مبارزه با سلول‌های سرطانی می‌تواند مدنظر قرار گیرد.

آسپرین یا استیل سالیسیلیک اسید بیشتر با نام تجاری آسپرین شناخته می‌شود. این دارو جزء رده داروهای مسکن و ضدالتهاب غیراستروئیدی است که معمولاً به‌عنوان ضد درد و تب‌بر مورد استفاده قرار می‌گیرد. از طرفی، ایبوپروفن نیز مانند آسپرین از دسته داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی است و برای تسکین علائم آرتریت (التهاب مفصل)، دیسمنوره (قاعدگی دردناک)، حملات نفرس و آسیب‌های حین ورزش، همچنین به‌عنوان تب‌بر و ضد درد، به‌ویژه در دردهای ناشی از التهاب مصرف می‌شود (۳). مطالعات نشان می‌دهند بسیاری از داروهای شیمیایی بر درمان انواع سرطان‌ها؛ از جمله سرطان گوارش (۴)، سرطان سیستم تنفسی (۵)، سرطان پوست (۶)، سرطان‌های سیستم تولیدمثلی و رحم (۸، ۷) تأثیر گذارند. از سویی، در میان داروهای شیمیایی، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در پیشگیری و درمان انواع سرطان‌ها مانند سرطان گوارشی، سرطان پوست و سیستم تنفسی جایگاه ویژه‌ای دارند (۹). یافته‌های تحقیقی ثابت کرده‌اند داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی بر درمان سرطان‌های سیستم تولیدمثلی، به‌ویژه رحم نیز مؤثرند (۱۰، ۱۳).

در میان داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، آسپرین می‌تواند در کاهش بروز سرطان‌های روده بزرگ، همچنین سرطان سینه و ریه مؤثر باشد (۱۲). مطالعات نشان داده‌اند آسپرین در پیشگیری از سرطان‌های سیستم تولیدمثلی نیز مؤثر است (۱۰). در مقابل، برخی تحقیقات نشانگر آن است که آسپرین می‌تواند منجر به ضایعات گوارشی شود (۱۳)؛ بنابراین احتمالاً می‌تواند در ایجاد سرطان‌های گوارشی نیز نقش داشته باشد. همچنین در برخی از تحقیقات دیگر مشخص شده است آسپرین بر درمان سرطان رحم در زنان غیرچاق تأثیری ندارد (۱۴). نتایج تحقیقات در این زمینه نشان می‌دهند برخی داروهای شیمیایی می‌توانند بر رشد و تکثیر سلول‌های غیرسرطانی اثر داشته باشند (۱۵). در مقابل، برخی مطالعات نشان می‌دهند داروهای ضدالتهابی در موارد زیادی بر تکثیر سلول‌های غیرسرطانی بی‌اثر بوده و یا اثر جزئی دارند (۱۶). گزارش‌ها حاکی از آن است که ایبوپروفن در درمان انواع سرطان؛ از جمله سرطان ریه، سرطان دستگاه گوارش و سینه مؤثر است (۱۲). بررسی‌ها نشان می‌دهند ایبوپروفن می‌تواند در درمان برخی سرطان‌های دستگاه تولیدمثلی نیز مؤثر باشد (۱۲). همچنین برخی بررسی‌ها نمایانگر اثرات ایبوپروفن بر سرطان دهانه رحم می‌باشند (۱۷). در این راستا، مشخص شده است آسپرین می‌تواند بر تکثیر سلول‌های غیرسرطانی نیز تأثیر گذار باشد (۲). از سویی، نتایج تحقیقات نشانگر آن است که ایبوپروفن نیز بر تکثیر سلول‌های غیرسرطانی تأثیر دارد (۱۸).

با در نظر گرفتن شیوع قابل‌ملاحظه سرطان دهانه رحم در کشور (۱۹)، همچنین عوارض روانی و جسمانی این سرطان (۲۰) و با توجه به اینکه مطالعات پیشین در حیطه تأثیر آسپرین و ایبوپروفن بر سرطان رحم در موارد زیادی دارای نتایج ضد و نقیض بوده‌اند (۲، ۱۳، ۱۴، ۱۶، ۱۸، ۲۱، ۲۲)؛ لذا بر این اساس در پژوهش حاضر به بررسی اثرات آسپرین و ایبوپروفن بر تکثیر سلول‌های سرطانی دهانه رحم در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی Hek293 در محیط کشت سلولی پرداخته شد. یافته‌های حاصل از این تحقیق می‌تواند در حوزه پیشگیری و درمان سرطان رحم کاربرد داشته باشد.

روش بررسی

طی این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی، رده‌های سلولی سرطانی دهانه رحم (Hela) و رده سلولی غیرسرطانی کلیوی (Hek293) از انستیتو پاستور خریداری و به‌صورت منجمد در تانک نیتروژن با دمای -196°C درجه سانتیگراد نگهداری شدند. داروهای مورد استفاده در این پژوهش (آسپرین و ایبوپروفن) به‌شکل پودر خالص (به میزان ۱ گرم از شرکت دارویی فارماشیمی)، در غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر تهیه گردید. در این راستا و جهت تهیه غلظت‌ها، ابتدا ۱ گرم از داروی مورد نظر وزن شده را در لوله فالكون ریخته، سپس ۱۰۰ لاندا محلول هیدروکسید سدیم به آن اضافه گردید. همچنین جهت حل شدن بهتر، ۱۰۰۰ لاندا PBS به محلول افزوده شد. از سویی، با سنجش PH محیط و اضافه کردن اسید، محلول از نظر اسیدیته به حالت خنثی درآمد. آنگاه محلول به وسیله فیلتر سرسنگی، فیلتر و استریل شد. در ادامه، ۹ میلی لیتر محیط کشت DMEM به محلول فیلتر شده، اضافه گردید تا محلول به حجم ۱۰ میلی لیتر برسد. متعاقباً غلظت‌های مورد نظر از این محلول تهیه شد.

براساس تحقیقات پیشین (۲۱، ۱۴، ۱۱)، طی این مطالعه، رده سلولی سرطانی Hela و رده سلولی غیرسرطانی Hek293 به‌طور تصادفی به گروه کنترل (عدم مواجهه با دارو) و گروه‌های تحت تأثیر آسپرین و یا ایبوپروفن (با دوزهای ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر) تقسیم‌بندی شدند. میزان زنده‌مانی سلول‌ها با استفاده از روش MTT اندازه‌گیری شد.

جهت سنجش MTT ابتدا با شمارش سلولی با استفاده از

تریان‌بلو، حدود 1×10^4 سلول از هریک از سلول‌های سرطانی Hela و غیرسرطانی Hek در هر چاهک کشت داده شد. در ادامه، جهت تیمار سلول‌ها، ۱۰۰ لاندا از هر رقت داروی آسپرین و یا ایبوپروفن به چاهک‌ها اضافه گردید، سپس الگوی ریختن رقت‌ها ترسیم و برای هر رقت ۸ چاهک در نظر گرفته شد. بعد از ۲۴ ساعت مواجهه سلول‌ها با داروها، محیط رویی حاوی داروها خارج و ۱۰۰ لاندا محلول MTT به سلول‌های باقیمانده در چاهک‌ها در تاریکی افزوده شد و به مدت ۶ - ۴ ساعت داخل انکوباتور قرار داده شدند، سپس ۱۰۰ لاندا ایزوپروپانول به نمونه‌ها اضافه شد و در ادامه، نمونه‌ها به مدت ۲۰ دقیقه روی شیکر قرار گرفتند. در نهایت، تغییر شدت رنگ نمونه‌ها به روش اسپکتروفتومتری در طول موج ۵۷۰ نانومتر قرائت گردید.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸، آزمون کلموگروف - اسمیرنوف (جهت توزیع طبیعی داده‌ها)، آزمون آنالیز واریانس یک طرفه و آزمون بنفرونی (برای بررسی مقایسه‌ای گروه‌های تجربی با گروه‌های کنترل و مقایسه بین گروه‌ها) تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری اختلاف بین گروه‌ها، $\alpha < 0.05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در نمودار و جدول شماره ۱، زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم (Hela)، همچنین سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293) در گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر) نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: مقایسه درصد زنده‌مانی سلول‌های Hela در مقایسه با درصد زنده‌مانی سلول‌های Hek293

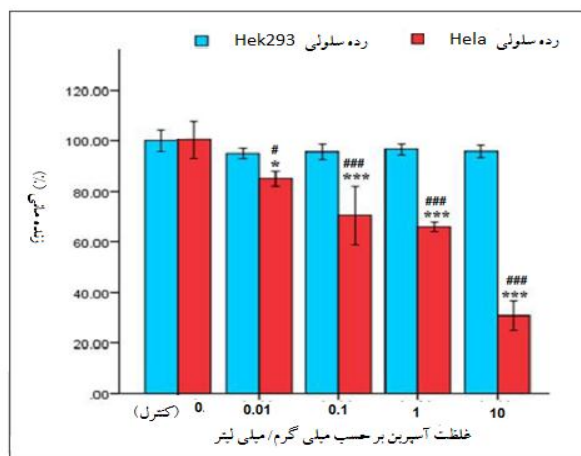
در گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده غلظت‌های مختلف آسپرین

گروه	درصد زنده‌مانی سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293)	درصد زنده‌مانی سلول‌های سرطانی دهانه رحم (Hela)	P
کنترل	۱۰۰	۱۰۰	N.S
آسپرین (۰/۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر)	$95/00 \pm 0/70$	$85/12 \pm 0/34$	$< 0/05$
آسپرین (۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر)	$95/60 \pm 1/07$	$66/00 \pm 0/45$	$< 0/001$
آسپرین (۱ میلی گرم بر میلی لیتر)	$96/60 \pm 0/78$	$56/20 \pm 1/06$	$< 0/001$
آسپرین (۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر)	$95/80 \pm 0/86$	$30/80 \pm 2/08$	$< 0/001$

داده‌ها نشان‌دهنده "میانگین $\pm$ انحراف معیار" در هر گروه است، مقادیر p نشانگر مقایسه با سلول‌های Hek می‌باشد. N.S. بیانگر عدم اختلاف معنی‌دار است.

(با غلظت ۰/۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر)، دارای تفاوت معنی داری بود ($p < 0/001$). علاوه بر این، زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم در گروه‌های دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت ۱ میلی گرم بر میلی لیتر) نسبت به گروه دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت ۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر) دارای اختلاف معنی داری نبود. زنده‌مانی سلول سرطانی رحم در گروه دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر) نسبت به گروه‌های دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت‌های ۱ و ۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر)، دارای تفاوت معنی داری بود ($p < 0/001$) و هیچ‌یک از غلظت‌های آسپرین بر زنده‌مانی سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293)، اثر معنی داری نداشت (نمودار شماره ۱).

کاهش معنی دار زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم (Hela) در گروه دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت ۰/۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر) ($p < 0/05$) و گروه‌های دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت‌های ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر) ($p < 0/001$) نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. همچنین، زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم در گروه دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر) به ترتیب نسبت به زنده‌مانی سلول‌های Hek293 (با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر) دچار کاهش معنی داری شد (به ترتیب $p < 0/05$ ، $p < 0/001$ ، $p < 0/001$ و $p < 0/001$). از سویی، زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم در گروه دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر) نسبت به گروه دریافت‌کننده آسپرین



نمودار شماره ۱: زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم (Hela) در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293) در گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر)
* و *** بیانگر معنی داری نسبت به گروه کنترل به ترتیب $p < 0/05$ و $p < 0/001$ می‌باشد. # و ### بیانگر تفاوت معنی داری زنده‌مانی سلول‌های Hela نسبت به سلول‌های Hek293 به ترتیب $p < 0/05$ و $p < 0/001$ می‌باشد.

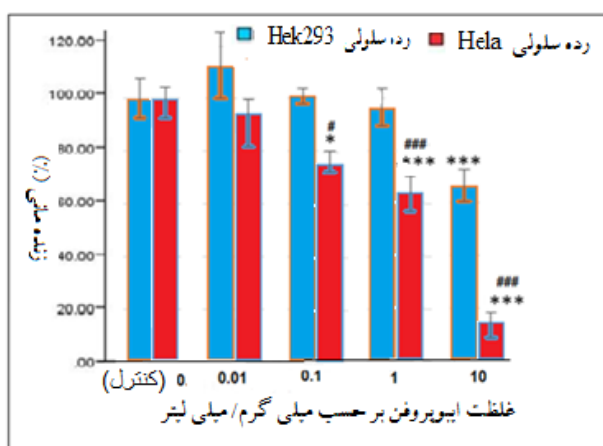
گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر) می‌باشد.

جدول و نمودار شماره ۲ بیانگر زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم (Hela) در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293) در

جدول شماره ۲: مقایسه درصد زنده‌مانی سلول‌های Hela در مقایسه با درصد زنده‌مانی سلول‌های Hek293 در گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده غلظت‌های مختلف ایبوپروفن

گروه	درصد زنده‌مانی سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293)	درصد زنده‌مانی سلول‌های سرطانی دهانه رحم (Hela)	P
کنترل	۱۰۰	۱۰۰	N.S
ایبوپروفن (۰/۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر)	۱۱۲/۵۴±۸/۹۳	۹۷/۵۰±۰/۶۵	N.S
ایبوپروفن (۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر)	۱۰۲/۳۳±۰/۲۴	۷۵/۸۳±۰/۵۶	< 0/05
ایبوپروفن (۱ میلی گرم بر میلی لیتر)	۹۵/۴۴±۰/۸۲	۶۴/۲۰±۰/۳۲	< 0/001
ایبوپروفن (۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر)	۶۸/۷۶±۰/۸۹	۱۷/۷۲±۰/۴۸	< 0/001

داده‌های جدول فوق، بیانگر "میانگین ± انحراف معیار" در هر گروه بوده و مقادیر p نشانگر مقایسه با سلول‌های Hek293 می‌باشد. N.S. نشان‌دهنده عدم اختلاف معنی داری در مقایسه با گروه کنترل است.



نمودار شماره ۲: زنده ماندن سلول‌های سرطانی رحم (Hela) در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293) در گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر). * و *** بیانگر معنی‌داری نسبت به گروه کنترل به ترتیب با $p < 0.05$ و $p < 0.001$ می‌باشد. # نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار زنده ماندن سلول‌های Hela نسبت به سلول‌های Hek293 به ترتیب با $p < 0.05$ و $p < 0.001$ است.

درحالی‌که مقایسه زنده ماندن سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های Hek293 نشان داد داروهای آسپرین و ایبوپروفن عمدتاً بر زنده ماندن سلول‌های غیرسرطانی (Hek293)، تأثیر معنی‌داری ندارند. از سویی، در این پژوهش با افزایش دوز آسپرین یا ایبوپروفن، اثرسیتوتوکسیک آن‌ها بر سلول‌های سرطانی بیشتر شد. تحقیقات دیگر نیز نشان داده‌اند آسپرین و ایبوپروفن می‌توانند بر رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی رحم اثرگذار باشند که این نتایج با این یافته همخوانی داشت (۲۳، ۲۱). در این راستا، بررسی‌ها نشانگر آن است که آسپرین می‌تواند باعث کاهش سلول‌های سرطانی در مناطق کولون، پانکراس، ریه، پروستات، سینه و سرطان خون شود (۲۵، ۲۴). همچنین مطالعات نشان می‌دهند آسپرین ترکیب‌شده با سیس‌پلاتین، منجر به کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی رحم می‌گردد (۲۶). از طرفی، در بررسی‌ها مشخص شده است ایبوپروفن و آسپرین می‌توانند سبب کاهش ابتلا به سرطان‌های معده، ریه، مری، کولورکتال و پروستات شوند (۲۵، ۲۴، ۱۲). در مقابل، برخی تحقیقات نشان داده‌اند بین آسپرین، ایبوپروفن و زنده ماندن سلول‌های سرطانی رحم (Hela)، ارتباط قابل توجهی وجود ندارد و مصرف آسپرین در بیماران تازه مبتلا به سرطان پروستات سبب افزایش مرگ‌ومیر می‌شود (۲۷). نتایج تحقیقات نشانگر آن است که آسپرین بر درمان سرطان رحم در زنان غیرچاق نیز بی‌تأثیر است (۱۴).

کاهش معنی‌دار زنده ماندن سلول‌های سرطانی رحم (Hela) در گروه دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت ۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر) ($p < 0.05$) و گروه‌های دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت‌های ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر) ($p < 0.001$) نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. همچنین زنده ماندن سلول‌های سرطانی رحم در گروه دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت‌های ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر) به ترتیب نسبت به زنده ماندن سلول‌های Hek293 (با غلظت‌های ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر)، دچار کاهش معنی‌داری شد ($p < 0.05$ ، $p < 0.001$ و $p < 0.001$). از سویی، زنده ماندن سلول‌های سرطانی رحم در گروه دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت ۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر) نسبت به گروه دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت ۱ میلی گرم بر میلی لیتر) و در گروه دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر) نسبت به گروه دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر)، دارای تفاوت معنی‌داری بود ($p < 0.001$) و تنها غلظت ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر ایبوپروفن بر زنده ماندن سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293)، اثر مهاری معنی‌داری داشت ($p < 0.001$) (نمودار شماره ۲).

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد داروهای آسپرین و ایبوپروفن می‌توانند اثر سیتوتوکسیک بر سلول‌های سرطانی رحم داشته باشند؛

با توجه به محدودیت‌های موجود در مطالعه حاضر، امکان بررسی اثر داروها بر سلول‌های طبیعی همتراز (سلول‌های نرمال دهانه رحم) فراهم نشد. از سویی، محققین این پژوهش با شروع انجام مطالعاتی درخصوص اثرات آسپرین و ایبوپروفن بر سلول‌های سرطانی رحم در سطح سلولی و مولکولی و در حیطه بیان ژنی امید دارند که در آینده نزدیک، مکانیسم اثر داروهای فوق بر سلول‌های سرطانی رحم از نظر ژنی آشکار گردد. همچنین ضروری است در مطالعات دیگری در راستای این پژوهش به بررسی اثرات داروهای فوق بر سلول‌های سرطانی، به‌ویژه در حیطه بررسی‌های آنزیم‌های سیکلواکسیژناز پرداخته شود.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد دوزهای مناسب آسپرین و ایبوپروفن، اثر مهاری بر تکثیر سلول‌های سرطانی رحم داشته و همزمان بر سلول‌های غیرسرطانی تأثیری ندارند؛ بنابراین این دو دارو می‌توانند کاندید مناسبی در درمان سرطان رحم باشند. گرچه، انجام مطالعات بالینی جهت تأیید این یافته‌ها ضروری است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پژوهش‌های انجام‌یافته تحت حمایت پژوهانه اعطاشده از سوی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد همدان می‌باشد. بدین وسیله از حمایت مادی و معنوی آن معاونت محترم تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

همچنین، یافته‌های تحقیقی نشان می‌دهند برخی داروهای مسکن و احتمالاً ضدالتهاب غیراستروئیدی باعث افزایش خطر برخی از انواع سرطان‌ها، به‌ویژه سرطان خون می‌شوند (۲۸).

از نظر مکانیسم احتمالی، می‌توان گفت از آنجا که داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، از جمله آسپرین و ایبوپروفن باعث مهار سیکلواکسیژنازها می‌شوند؛ بنابراین می‌توانند با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز به جلوگیری از سرطان کمک کنند (۲۹). سیکلواکسیژنازها آنزیم‌های کلیدی در تبدیل آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین‌ها بوده و دارای دو ایزوزیم (Cox1) و (Cox2) می‌باشند. هر دو ایزوزیم توسط داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی مهار می‌شوند. آنزیم Cox1 در اکثر بافت‌ها پیوسته بیان می‌شود و در عملکردهای فیزیولوژیک نیز دخیل است، درحالی‌که آنزیم Cox2 به‌عنوان جزئی از واکنش‌های التهابی در پاسخ به تحریکات خارج سلولی به‌طور سریع القا شده و در اعمال پاتولوژیکی دخالت دارد. در مطالعات زیادی، ارتباط بین افزایش میزان Cox2 و بروز اشکال مختلف سرطان نشان داده شده است (۳۰)؛ گرچه مکانیسم دقیق اثرات پاتولوژیک Cox2 و محصولات آن بر تشکیل تومور کاملاً مشخص نیست (۳۱). این مطالعه در حیطه بررسی اثرات آسپرین و ایبوپروفن بر تکثیر سلول‌های سرطانی رحم در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی کلیوی و در سطح رنگ‌سنجی MTT انجام شد و تفسیر نتایج حاصل از این بررسی نیز تنها در حیطه فوق امکان‌پذیر بود.

References:

1. Acosta AM, Adley BP. Predicting the behavior of perivascular epithelioid cell tumors of the uterine corpus. Arch Pathol Lab Med 2017;141(3):463-46. PubMed
2. Stepanenko AA, Dmitrenko VV. HEK293 in cell biology and cancer research: Phenotype, karyotype, tumorigenicity, and stress-induced genome-phenotype evolution. Gene 2015;569(2):182-90. PubMed
3. Cheema AA. Should people on aspirin avoid Ibuprofen? A review of the literature. Cardiol Rev 2004;12(3):174-6. PubMed
4. Sugiyama T. Progress in new diagnosis and therapeutic strategy for gastrointestinal malignancy: Focus on new molecular-targeted treatments. Digestion 2015;91(1):7-12. PubMed

5. Raymakers AJ, McCormick N, Marra CA, Fitzgerald JM, Sin D, Lynd LD. Do inhaled corticosteroids protect against lung cancer in patients with COPD? A systematic review. *Respirology* 2017;22(1):61-7. PubMed
6. Johansen LL, Lock-Andersen J, Hviid TV. The pathophysiological impact of HLA Class Ia and HLA-G expression and regulatory T Cells in malignant melanoma. *J Immunol Res* 2016;2016:6829283. PubMed
7. Jung HS, Rajasekaran N, Ju W, Shin YK. Human Papillomavirus: Current and future RNAi therapeutic strategies for Cervical Cancer. *J Clin Med* 2015;21;4(5):1126-55. PubMed
8. Thomas T, Gallo MA, Thomas TJ. Estrogen receptors as targets for drug development for breast cancer, osteoporosis and cardiovascular diseases. *Curr Cancer Drug Targets* 2004;4(6):483-99. PubMed
9. Todoric J, Antonucci L, Karin M. Targeting inflammation in cancer prevention and therapy. *Cancer Prev Res (Phila)* 2016;9(12):895-905. PubMed
10. Herschman HR, Xie W, Reddy S. Inflammation, reproduction, cancer and all that the regulation and role of the inducible prostaglandin synthase. *Bioessays* 1995;17(12):1031-7. PubMed
11. Verdoodt F, Friis S, Dehlendorff C, Albieri V, Kjaer SK. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. *Gynecol Oncol* 2016;140(2):352-8. PubMed
12. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: A critical review of non-selective COX-2 blockade (review). *Oncol Rep* 2005;13(4):559-83. PubMed
13. La Vecchia C, Tavani A, Garattini S. Adverse effects of preventive therapy in humans. *IARC Sci Publ* 1996;(139):135-42. PubMed
14. Neill AS, Nagle CM, Protani MM, Obermair A, Spurdle AB, Webb PM. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: A case-control study, systematic review and meta-analysis Australian National Endometrial Cancer Study Group. *Int J Cancer* 2013;132(5):1146-55. PubMed
15. McIntosh JM, Absalom N, Chebib M, Elgoyhen AB, Vincler M. Alpha9 nicotinic acetylcholine receptors and the treatment of pain. *Biochem Pharmacol* 2009;78(7):693-702. PubMed
16. Fan FY, Sang LX, Jiang M. Catechins and their therapeutic benefits to inflammatory bowel disease. *Molecules* 2017;22(3): pii: E484. PubMed
17. Mitchell MF, Hittelman WK, Lotan R, Nishioka K, Tortolero-Luna G, Richards-Kortum R, et al. Chemoprevention trials and surrogate end point biomarkers in the cervix. *Cancer* 1995;76(10 Suppl):1956-77. PubMed
18. Langhendries JP, Allegaert K, Van Den Anker JN, Veyckemans F, Smets F. Possible effects of repeated exposure to ibuprofen and acetaminophen on the intestinal immune response in young infants. *Med Hypotheses* 2016;87:90-6. PubMed
19. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int J Cancer*;127(12):2893-917. PubMed
20. Denny L. Cervical cancer: Prevention and treatment. *Discov Med* 2012;14(75):125-31. PubMed
21. Grabosch SM, Shariff OM, Wulff JL, Helm CW. Non-steroidal anti-inflammatory agents to induce regression and prevent the progression of cervical intraepithelial neoplasia. *Cochrane Database Syst Rev* 2014;(4):CD004121. PubMed
22. Jiang HY, Huang TB, Xu L, Yu J, Wu Y, Geng J, et al. Aspirin use and lung cancer risk: A possible relationship? Evidence from an updated meta-analysis. *PLoS One* 2015;10(4):e0122962. PubMed

23. Basudhar D, Cheng RC, Bharadwaj G, Ridnour LA, Wink DA, Miranda KM. Chemotherapeutic potential of diazeniumdiolate-based aspirin prodrugs in breast cancer. *Free Radic Biol Med* 2015;83:101-14. PubMed
24. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognostic factors for recently diagnosed malignant Glioma: Data from the Glioma outcomes project. *J Neurosurg* 2003;99(3):467-73. PubMed
25. Wang Y, Shen C, Ge J, Duan H. Regular aspirin use and stomach cancer risk in China. *Eur J Surg Oncol* 2015;41(6):801-4. PubMed
26. Yueling W, Hongmin Z, Lin L, Jiangfen W. Effect of aspirin alone or combined with cisplatin on human cervical carcinoma HeLa cells. *J Med Colleg PLA* 2010;25(1):11-18. Link
27. Assayag J, Pollak MN, Azoulay L. The use of aspirin and the risk of mortality in patients with prostate cancer. *J Urol* 2015;193(4):1220-5. PubMed
28. Weiss JR, Baker JA, Baer MR, Menezes RJ, Nowell S, Moysich KB. Opposing effects of aspirin and acetaminophen use on risk of adult acute leukemia. *Leuk Res* 2006;30(2):164-9. PubMed
29. Umar A, Steele VE, Menter DG, Hawk ET. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention. *Semin Oncol* 2016 Feb;43(1):65-77. PubMed
30. Dannenberg AJ, Altork NK, Boyle Jo, Dang C, Howe LR, Weksler BB, et al. Cyclooxygenase 2: A pharmacological target for the prevention of cancer. *Lancet Oncol* 2001;2(9):544-51. PubMed
31. Bakhle YS. Cox-2 and cancer: A new approach to an old problem. *Br J Pharmacol* 2001;134(6):1137-50. PubMed