DOI: 10.29252/qums.12.11.1

Original Article

The Effects of Cytotoxic Dose of Testosterone on Bax, Bcl2, and CD82/KAI1 Genes Expression in Colorectal Adenocarcinoma (HT29) and Brain Glioblastoma Cells (A172)

Noushin Farahmandlou[1], Sharbanoo Oryan[1], Rahim Ahmadi[2*], Akram Eidi[1]

[1]*Department of Biology, Science & Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.*

[2]*Department of Biology, Hamadan Branch, Islamic Azad University, Hamadan, Iran.*

[*]***Corresponding Author:***
Rahim Ahmadi;
Department of Biology, Hamadan Branch, Islamic Azad University, Hamadan, Iran.

Email:
rahahmadi2001@yahoo.com

Received: 7 Nov, 2017
Accepted: 30 Dec, 2017

Abstract

Background and Objectives: Studies have shown that sex steroids affect cancer cells at cellular and molecular level. The objective of this study was to investigate the effects of cytotoxic dose of testosterone on the expression of *Bax*, *Bcl2*, and *CD82/KAI1* genes in adenocarcinoma colorectal (HT29) and brain glioblastoma cells (A172).

Methods: In this laboratory-experimental study, HT29 and A172 cells, were divided into control group and groups exposed to cytotoxic dose of testosterone (1 and 0.1 mg/ml for HT29 and A172, respectively). Real time PCR was used to evaluate the expression levels of *Bax*, *Bcl2*, and *CD82/KAI1* genes. The data were statistically analyzed between groups using one way ANOVA statistical test.

Results: The expression levels of *BCL-2* and *Bax* genes significantly increased and decreased in HT29 cells exposed to cytotoxic dose of testosterone, respectively ($p<0.001$), but, expression level of *CD82/KAI1* gene did not significantly change. The expression levels of *Bax* and *CD82/KAI1* genes significantly increased ($p<0.01$) and decreased ($p<0.001$) in A172 cells received cytotoxic dose of testosterone, respectively; however, BCL-2 gene expression level did not significantly change.

Conclusion: Based on the results of this study, the cytotoxic concentration of testosterone in colorectal adenocarcinoma and brain glioblastoma cells induces *Bax* gene-related apoptosis. Also, it had no antimetastatic effect in adenocarcinoma colorectal cells. Whereas, in the brain glioblastoma cells, it decreases the expression level of CD82/KAI1 anti-metastatic gene, which may also increase the metastatic potential.

Keywords: Testosterone; Colon cancer; Glioblastoma.

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره دوازدهم، شماره یازدهم، بهمن ۹۷
صفحه ۱ الی ۹

مقاله پژوهشی
(Original Article)

تأثیر غلظت سیتوتوکسیک هورمون تستوسترون بر بیان ژن‌های *Bax*، *Bcl2* و *CD82/KAI1* در سلول‌های آدنوکارسینومای کولورکتال (HT29) و گلایوبلاستومای مغزی (A172)

نوشین فرهمندلو[۱]، شهربانو عریان[۱]، رحیم احمدی[۲*]، اکرم عیدی[۱]

[۱]گروه زیست‌شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

[۲]گروه زیست‌شناسی، واحد همدان، دانشگاه آزاد اسلامی، همدان، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:
رحیم احمدی؛ گروه زیست‌شناسی، واحد همدان، دانشگاه آزاد اسلامی، همدان، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:
rahahmadi2001@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۹۶/۸/۱۶
تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۰/۹

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات نشان داده‌اند استروئیدهای جنسی بر تکثیر سلول‌های سرطانی در سطح سلولی و مولکولی تأثیرگذارند. در این مطالعه به بررسی اثر غلظت سیتوتوکسیک تستوسترون بر بیان ژن‌های *Bax*، *Bcl-2* و *KAI-1/CD82* در سلول‌های آدنوکارسینومای کولورکتال (HT29) و گلایوبلاستومای مغزی (A172) پرداخته شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی، سلول‌های HT29 و A172 به گروه‌های شاهد و گروه‌های تحت تأثیر غلظت سیتوتوکسیک تستوسترون (۱ و ۰/۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر به‌ترتیب در سلول‌های HT29 و A172) تقسیم‌بندی شدند. با استفاده از Real time PCR بیان نسبی ژن‌های *Bax*، *Bcl2* و *CD82/KAI1* مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از روش آماری آزمون واریانس یک‌طرفه بین گروه‌ها مقایسه شدند.

یافته‌ها: بیان ژن‌های *Bax* و *BCL-2* در سلول‌های HT29 دریافت‌کننده غلظت توکسیک تستوسترون به ترتیب دچار افزایش و کاهش معنی‌داری شد ($p<۰/۰۰۱$)، اما بیان ژن *CD82/KAI1* دچار تغییر معنی‌داری نشد. بیان ژن‌های *Bax* و *CD82/KAI1* در سلول‌های A172 دریافت‌کننده غلظت سیتوتوکسیک تستوسترون به ترتیب دچار افزایش ($p<۰/۰۱$) و کاهش معنی‌داری شد ($p<۰/۰۰۱$)، اما بیان ژن *Bcl-2* دچار تغییر معنی‌داری نشد.

نتیجه‌گیری: براساس نتایج این مطالعه، غلظت سیتوتوکسیک تستوسترون در سلول‌های آدنوکارسینومای کولورکتال و گلایوبلاستومای مغزی سبب القای آپوپتوز وابسته به ژن *Bax* می‌شود. همچنین در سلول‌های آدنوکارسینومای کولورکتال اثر ضدمتاستازی ندارد؛ درصورتی‌که در سلول‌های گلایوبلاستومای مغزی سبب کاهش بیان ژن ضدمتاستازی *CD82/KAI1* شده که احتمالاً سبب افزایش پتانسیل متاستازی نیز می‌شود.

کلید واژه‌ها: تستوتسرون؛ سرطان کولون؛ گلایوبلاستوما.

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Farahmandlou N, Oryan Sh, Ahmadi R, Eidi A. The effects of cytotoxic dose of testosterone on *Bax*, *Bcl2*, and *CD82/KAI1* genes expression in colorectal adenocarcinoma (HT29) and brain glioblastoma Cells (A172). Qom Univ Med Sci J 2019;12(11):1-9. [Full Text in Persian]

International License Creative Commons Attribution License 4.0

سرطان کولون و راست روده، از شایع‌ترین سرطان‌ها است که سالیانه موجب مرگ ۱۰۰۰۰۰ نفر می‌شود (۱). سرطان کولون و رکتوم در ایران به‌عنوان سومین سرطان شایع شناخته شده است (۲). در میان سرطان‌های کولون، آدنوکارسینومای کولورکتال (سرطان سلول‌های غده‌ای روده) بیش از ۹۵٪ سرطان‌های کولون و راست روده را تشکیل می‌دهد (۳). از طرف دیگر، تومورهای مغزی از مهم‌ترین سرطان‌ها محسوب می‌شوند. این دسته از سرطان‌ها دارای شیوع کمتری نسبت به سرطان‌های دیگر بوده، اما به دلیل عوارض شدید و روش‌های درمانی دشوار و نیز امکان متاستاز، بسیار خطرناک است (۴). نتایج مطالعات داخلی، بیانگر گسترش فزاینده تومورهای مغزی در ایران است (۵). در میان تومورهای مغزی نوع اولیه، گلایوبلاستوما از متداول‌ترین و تهاجمی‌ترین نوع تومورهای مغزی می‌باشد (۶). در رابطه با ژن‌های مرتبط با آپوپتوز، به‌ویژه در سلول‌های سرطانی، ژن *Bcl-2* به‌عنوان ژن ضدآپوپتوزی و ژن *BAX* به‌عنوان یک ژن آپوپتوزی عمل می‌کند (۷). همچنین ژن *CD* که به‌نام ژن *KAI-1* مشهور است، ژن مهارکننده متاستاز می‌باشد (۸).

مطالعات نشان می‌دهند هورمون‌های استروئید جنسی نقش به‌سزایی در تکوین بسیاری از سرطان‌ها دارند (۹). در تحقیقات اخیر، اثرات هورمون‌های استروئید جنسی بر ژن‌های مرتبط با سلول‌های سرطانی مورد بررسی قرار گرفته است (۱۰). مسئله مهم در این مطالعات، نتایج بسیار ضد و نقیض در این زمینه می‌باشد؛ به‌عنوان مثال، نتایج تحقیقات بیانگر آن است که هورمون‌های استروئید مردانه سبب بروز سرطان‌های آدنوما و تحریک تکثیر سلول‌های سرطانی آدنومایی می‌شوند (۱۱)؛ درحالی‌که در مقابل، نتایج برخی تحقیقات، نشان‌دهنده اثر مهاری تستوسترون بر رشدونمو بعضی سلول‌های سرطانی است (۱۲). همچنین یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهند اگرچه دهیدرواپی اندروسترون دارای اثر ضدآپوپتوزی بر سلول‌های سرطانی کولون است، اما تستوسترون موجب مقابله با این اثر در این سلول‌ها می‌شود (۱۳). از طرفی، نتایج مطالعات نشانگر آن است که آندروژن‌ها، به‌ویژه در غلظت‌های پایین، تأثیری بر رشد و نمو سلول‌های گلایوبلاستوما ندارند (۱۴)؛ درحالی‌که نتایج برخی تحقیقات دیگر، بیانگر وجود و اثرات فیزیولوژیک تستوسترون در سلول‌های گلیوما می‌باشد (۱۵). از سویی دیگر، هورمون‌های استروئید جنسی، به‌ویژه تستوسترون می‌تواند سبب تحریک تکثیر سلول‌های سرطانی و یا موجب مهار رشد و تکثیر آنها شود. همچنین این هورمون‌ها می‌توانند در پیشگیری از متاستاز و یا تحریک متاستاز در سلول‌های سرطانی ایفای نقش کنند (۱۶). مطالعات، نشانگر آن است که هورمون‌های استروئیدی می‌توانند در تکوین تومورهای مغزی و نیز تکثیر سلول‌های توموری مغز و تومورهای کولورکتال، نقش‌های مهاری و یا تحریکی داشته باشند (۱۸،۱۷). همچنین نتایج مطالعات بسیاری، نشانگر ارتباط میان تجویز هورمون‌های استروئید جنسی و بیان ژن‌های *Bcl-2*، *BAX* و *KAI1/CD82* می‌باشند (۱۹).

با در نظر گرفتن شیوع قابل‌توجه سرطان کولون و راست روده، همچنین تحمیل عوارض پیکری و روانی بر افراد مبتلا، تومورهای مغزی، به‌ویژه گلایوبلاستوما، باوجود شیوع کم به دلیل عوارض شدید و روش‌های درمانی دشوار و امکان متاستاز، بسیار خطرناک هستند (۲۰)، و از آنجا که بخش عمده‌ای از مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مرتبط با بروز تومور نوع گلایوبلاستوما نامکشوف است (۲۱)، همچنین با توجه به اینکه علیرغم طیف وسیعی از مطالعات سلولی و مولکولی در زمینه سرطان‌های کولورکتال، هنوز هم مکانیسم‌های درگیر در پیدایش و یا مهار این سرطان‌ها کاملاً واضح و آشکار نیست؛ در این راستا طبیعی است که به دلیل نامکشوف‌بودن بخش عمده‌ای از مکانیسم‌های درگیر در این سرطان‌ها، روش‌های درمان دارویی نیز از نقصان قابل‌ملاحظه‌ای برخوردارند. بدین ترتیب، مطالعه درباره این سرطان‌ها، به‌خصوص در سطح سلولی و مولکولی و به‌منظور کشف مکانیسم‌های درگیر، اهمیت ویژه‌ای دارد. بر این مبنا و با توجه به تأثیرات تستوسترون بر تحریک یا مهار تکثیر، همچنین متاستاز سلول‌های سرطانی مغزی و کولورکتال (۱۴-۱۲)، در این مطالعه به بررسی اثرات غلظت سیتوتوکسیک تستوسترون بر بیان ژن‌های *Bax*، *Bcl-2* و *KAI-1/CD82* در سلول‌های سرطانی مغزی و کولورکتال در محیط کشت سلولی پرداخته شد.

International License Creative Commons Attribution License 4.0

روش بررسی

در این مطالعه تجربی – آزمایشگاهی، پودر خالص هورمون تستوسترون از شرکت داروسازی ابوریحان تهیه گردید. جهت حل کردن پودر خالص هورمون، ۱ میلی‌گرم هورمون، ۱ میلی‌لیتر DMSO و ۱ میلی‌لیتر توین ۸۰ به ۷ میلی‌لیتر PBS اضافه شد. جهت تیمار سلول‌ها، رقت‌های مختلف از هورمون در میکروتیوپ‌های استریل تهیه و از فیلتر سر سرنگی جهت استریل‌کردن عبور داده شد. متعاقباً رقت‌های سریالی از محلول با غلظت ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر تهیه و برمبنای مطالعات پیشین (۲۲)، غلظت‌های ۱ و ۰/۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر به ترتیب در سلول‌های HT29 و A172 به‌عنوان غلظت سیتوتوکسیک مورد استفاده قرار گرفت.

سلول‌های گلایوبلاستومای مغزی (A172) و سلول‌های آدنوکارسینومای کولورکتال (HT29)، از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران به‌صورت فریز تهیه شد. نمونه‌ها در تانک ازت به محل آزمایشگاه انتقال یافته و در شرایط استاندارد نگهداری شدند. این سلول‌ها در محیط کشت رشد کامل (RPMI1640) دارای سرم گاوی جنینی (FBS) ۱۰٪ و آنتی‌بیوتیک‌های (پنی‌سیلین/استرپتومایسین) ۱٪ نگهداری شدند و در محیط کشت کامل تحت اتمسفر ۹۵٪ هوا و دی‌اکسیدکربن ۵٪ در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد رشد یافتند.

در برنامه مطالعاتی، هریک از لاین‌های سلولی HT29 و A172 به گروه شاهد و گروه‌های تحت تأثیر دوزهای سیتوتوکسیک تستوسترون تقسیم‌بندی شدند. گروه شاهد نیز تحت تأثیر هیچ‌گونه تیماری قرار نگرفت. جهت ارزیابی بیان ژن‌های *BCL2*، *BAX* و *CD82/KAI1*، از روش Real Time PCR استفاده گردید. در این راستا، سلول‌های HT29 و A172 در دیش‌ها به تعداد ۵۰۰۰۰۰ سلول بر ۱۰ میلی‌لیتر در ۷۵ سانتی‌متر مکعب کاشته شدند. متعاقباً سلول‌ها به مدت ۱۲ ساعت انکوبه شدند، سپس به مدت ۲۴ ساعت با غلظت‌های سیتوتوکسیک هورمون تیمار شدند. در ادامه، بعد از انجام عمل سانتریفوژ، سلول‌ها جمع‌آوری و به‌وسیله PBS شست‌وشو داده شدند. RNA توتال با استفاده از کیت مخصوص (Roche, 1828 665, Germany) استخراج گردید. RNA توتال به‌وسیله کیت استاندارد (Roche,04 379 012 001, Germany) به cDNA رونویسی معکوس شد. پس از آن، جهت ارزیابی بیان ژنی از طریق Real Time PCR، از پرایمرهای مخصوص ژن‌های *Bax*، *Bcl-2*، *KAI1* و ژن *Housekeeping (GAPDH)* استفاده گردید (جدول شماره ۱). همچنین مولکول گزارشگر فلوروسنت (سایبر گرین) برای مشاهده پیشرفت PCR به کار رفت. در نهایت، بیان نسبی ژن‌ها با استفاده از فرمول:

$$RQ = 2^{-Delta\ Delta\ CT}$$

محاسبه گردید.

جدول شماره ۱: پرایمر ژن‌های *Bax*، *Bcl-2*، *KAI1* و *GAPDH*

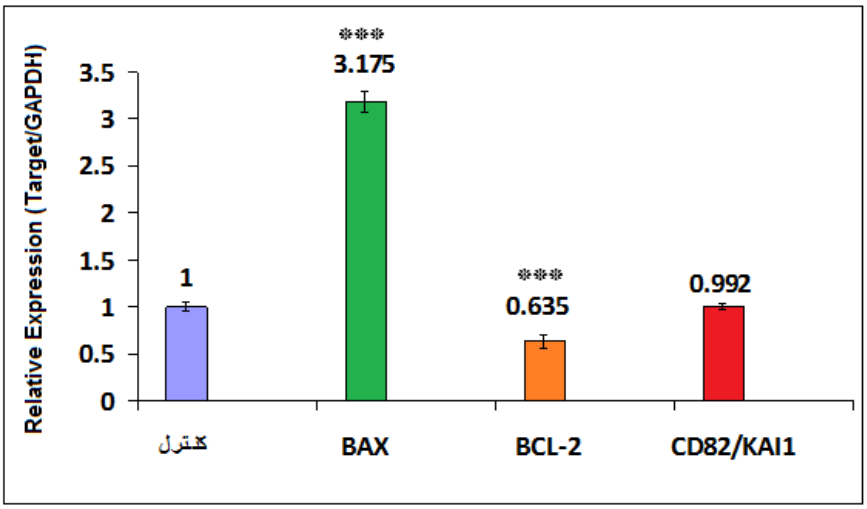
Gene		Primer
KAI1	**FF**	5' CTCAGCCTGTATCAAAGTCA-3'
	RR	5' CCCACGCCGATGAAGACATA -3'
Bcl-2	**FF**	5'-TGTGGATGACTGAGTACCTGAACC-3'
	RR	5'-CAGCCAGGAGAAATCAAACAGAG-3'
Bax	**FF**	5'-TTGCTTCAGGGTTTCATCCAG-3'
	RR	5'-AGCTTCTTGGTGGACGCATC-3'
GAPDH	**FF**	5'- CCCACTCCTCCACCTTTGAC -3'
	rR	5'- CATACCAGGAAATGAGCTTGACAA -3'

International License Creative Commons Attribution License 4.0

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS، آزمون کولموگروف-اسمیرونوف (جهت توزیع طبیعی داده‌ها) و آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه تحلیل شدند. سطح معنی‌داری، $\alpha<۰/۰۵$ درنظر گرفته شد.

یافته‌ها

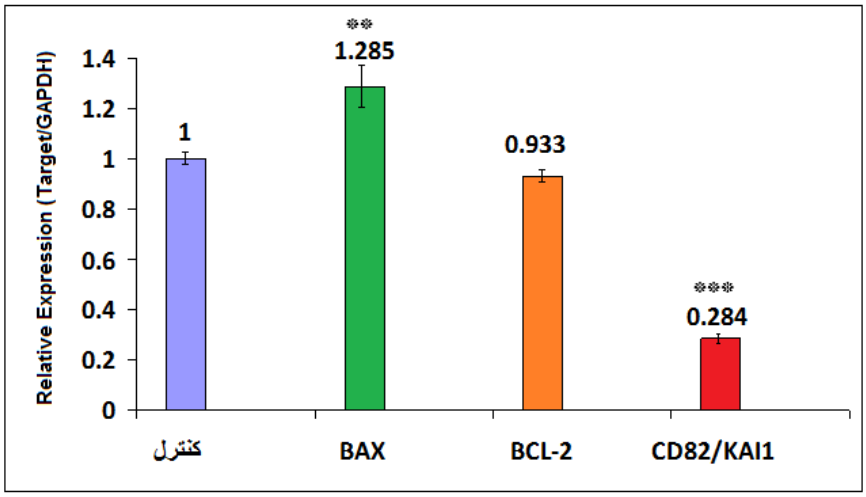
بیان نسبی ژن‌های آپوپتوزی *Bax* در سلول‌های HT29 دریافت‌کننده دوز توکسیک تستوسترون نسبت به گروه کنترل، به‌ترتیب دچار افزایش و کاهش معنی‌داری شد ($p<۰/۰۰۱$). از سویی، بیان نسبی ژن ضدمتاستازی CD82/KAI1 در سلول‌های HT29 دریافت‌کننده دوز توکسیک تستوسترون نسبت به گروه کنترل دچار تغییر معنی‌داری نشد (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: اثر دوز سیتوتوکسیک تستوسترون بر بیان نسبی ژن *Bax*، *BCL-2* و *CD82/KAI1* در سلول‌های HT29.
نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است و حاصل ۳ بار تکرار می‌باشد.
***بیانگر معنی‌داری ($p<۰/۰۰۱$) نسبت به گروه کنترل است.**

بیان نسبی ژن آپوپتوزی *Bax* در سلول‌های A172 دریافت‌کننده دوز توکسیک تستوسترون نسبت به گروه کنترل، دچار افزایش معنی‌داری شد ($p<۰/۰۰۱$)، اما بیان نسبی ژن ضدآپوپتوزی *Bcl-2* نسبت به گروه کنترل، تغییر معنی‌داری نیافت.

از سویی، بیان نسبی ژن ضدمتاستازی *CD82/KAI1* در سلول‌های A172 دریافت‌کننده دوز توکسیک تستوسترون نسبت به گروه کنترل، دچار کاهش معنی‌داری شد ($p<۰/۰۰۱$) (نمودار شماره ۲).



نمودار شماره ۲: اثر دوز سیتوتوکسیک تستوسترون بر بیان نسبی ژن *Bax*، *BCL-2* و *CD82/KAI1* در سلول‌های A172.
نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار نشان داده شده است و حاصل ۳ بار تکرار می‌باشد.
** و *** **بیانگر معنی‌داری اختلاف نسبت به گروه کنترل است (به ترتیب $p<۰/۰۱$ و $p<۰/۰۰۱$).**

International License Creative Commons Attribution License 4.0

بحث

نتایج این پژوهش نشان داد غلظت سیتوتوکسیک هورمون تستوسترون سبب افزایش معنی‌دار سطح بیان ژن آپوپتوزی *Bax* و کاهش معنی‌دار بیان ژن ضدآپوپتوزی *Bcl-2* می‌شود. از سویی، غلظت سیتوتوکسیک هورمون تستوسترون نیز سبب افزایش معنی‌دار سطح بیان ژن آپوپتوزی *Bax* و عدم تأثیر معنی‌دار بر بیان ژن ضدآپوپتوزی *Bcl-2* گردید. بر این اساس می‌توان نتیجه گرفت اثر سیتوتوکسیک هورمون تستوسترون بر سلول‌های سرطانی کولون و گلایوبلاستومای مغزی از مسیر آپوپتوز وابسته به ژن *Bax* اعمال می‌گردد. در راستای نتایج این مطالعه، تحقیقات دیگر نشان داده‌اند هورمون‌های استروئید جنسی می‌توانند در مهار برخی سرطان‌ها من‌الجمله سرطان پستان نقش داشته باشند (۹). در این راستا، نتایج برخی مطالعات نیز نشان‌دهنده اثر مهاری تستوسترون بر رشد و نمو بعضی سلول‌های سرطانی است (۱۲). یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهند تستوسترون می‌تواند در آپوپتوز سلول‌های سرطانی کولون نقش مؤثری داشته باشد (۱۳). همچنین هورمون تستوسترون بر ژن‌های آپوپتوزی و عوامل تکثیری در سلول‌های سرطانی مؤثر است (۱۰). در تحقیقات انجام‌شده مشخص شده است بیان گیرنده‌های آندروژنی در سلول‌های سرطانی کولورکتال، نقش به‌سزایی در تکوین سرطان کولورکتال ایفا می‌کنند (۲۳)، که از این طریق می‌توانند بر بیان ژنی نیز تأثیرگذار باشند. یافته‌های مطالعات پیشین بیانگر آن است که اثرات تستوسترون بر سلول‌های سرطانی می‌تواند در مسیر ژنومی اعمال شده و مسیر آپوپتوز را تحت تأثیر خود قرار دهد و از این طریق بر بیان ژن‌های آپوپتوزی *Bax* و ضدآپوپتوزی *Bcl-2* تأثیرگذار باشد. مطالعات نشان می‌دهند تستوسترون با اتصال به گیرنده‌های خود و از مسیر ژنومی سبب بیان tRNAهای ویژه‌ای می‌شود که به دنبال آن، این مولکول‌ها نقش به‌سزایی در تکثیر برخی سلول‌های سرطانی دارند (۲۴). همچنین نتایج برخی پژوهش‌ها بیانگر ارتباط معنی‌دار بین آندروژن‌ها و بیان ژن‌های آپوپتوزی می‌باشد (۲۵). از سویی، بررسی‌های انجام‌شده درخصوص اثرات آندروژن‌ها بر تنظیم رشد سلول‌های گلایوبلاستوما نشان‌دهنده آن است که آندروژن‌ها سبب افزایش بیان گیرنده‌های آندروژن در سلول‌های گلایوبلاستوما می‌شوند (۲۶)، که این امر می‌تواند بر بیان ژن‌ها در این سلول‌ها نیز مؤثر باشد. در مقابل، نتایج برخی تحقیقات نشان می‌دهند آندروژن‌ها نه تنها سبب آپوپتوز در سلول‌های سرطانی نمی‌شوند؛ بلکه می‌توانند موجب تحریک تکثیر سلول‌های سرطانی شوند؛ به‌عنوان مثال در تحقیقات مشخص شده است هورمون‌های استروئید مردانه می‌توانند سبب بروز سرطان‌های آدنوما و تحریک تکثیر سلول‌های سرطانی آدنومایی شوند (۱۱). همچنین بررسی‌ها نشان می‌دهند تیمار سلول‌های گلایوبلاستوما با دی‌هیدروتستوسترون موجب جلوگیری از آپوپتوز در این سلول‌ها می‌گردد (۲۶). از طرفی، برخی مطالعات نشان می‌دهند اثر تستوسترون بر سلول‌های گلایوبلاستومای رده T98G در مسیر غیرژنومی اعمال می‌گردد (۲۷). همچنین آندروژن‌ها، به‌ویژه در غلظت‌های پایین تأثیری بر رشد و نمو سلول‌های گلایوبلاستوما ندارند (۱۴). از سویی، دهیدرواپی اندروسترون نیز دارای اثر ضدآپوپتوزی بر سلول‌های سرطانی کولون می‌باشد (۱۳).

در مطالعه حاضر، اثر غلظت سیتوتوکسیک هورمون تستوسترون بر سلول‌های سرطان کولون، تأثیر معنی‌داری بر سطح بیان ژن KAI1/CD82 نداشت، اما سبب کاهش معنی‌دار سطح بیان ژن KAI1/CD82 در سلول‌های گلایوبلاستومای مغزی شد. با توجه به بررسی محققین این مقاله، تاکنون مطالعه‌ایی در زمینه ارتباط تستوسترون با بیان ژن *KAI1/CD82* در سلول‌های سرطانی کولون یا گلایوبلاستومای مغزی انجام نشده و بر این مبنا، این مطالعه اولین موارد پژوهشی در این حیطه می‌باشد.

تحقیقات صورت‌گرفته در موارد زیادی، بیانگر ارتباط ژن KAI1/CD82 و متاستاز در سلول‌های سرطانی می‌باشند. در این راستا، نتایج مطالعه‌ای با هدف تعیین محل قرارگیری ژن *KAI1/CD82* و میزان جهش این ژن در افراد مبتلا به سرطان پروستات پیشرفته، نشان داد جهش در لوکوس ژن *KAI1/CD82* باعث مرگ ۷۰٪ از افراد مبتلا به سرطان پروستات پیشرفته شده است (۲۷). همچنین مطالعات نشان می‌دهند کاهش میزان بیان ژن *KAI1/CD82* در افراد دچار سرطان معده، به‌طور معنی‌داری سبب افزایش متاستاز می‌گردد (۲۸). از طرفی، کاهش معنی‌دار بیان ژن *KAI1/CD82* موجب افزایش قابل‌توجهی در پیشرفت سرطان در بیماران مبتلا به سرطان دهان می‌شود (۲۹).

International License Creative Commons Attribution License 4.0

از سویی، نتایج تحقیقات نشان داده‌اند بیان ژن *KAI1/CD82* در سلول‌های سرطانی کولون دچار افزایش معنی‌داری می‌شود (۳۰). همچنین، یافته‌های پژوهشی بیانگر آن است که بیان ژن *KAI1/CD82* در سلول‌های سرطانی سارکومای استخوان انسان به درجه تمایز سلول‌های سرطانی بستگی داشته و بیان غیرطبیعی ژن‌های *KAI1/CD82* در متاستاز سارکومای استخوان نقش بسیار مؤثری ایفا می‌کنند (۳۱).

نتیجه‌گیری

در مجموع، نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد اثر سیتوتوکسیک هورمون تستوسترون بر سلول‌های سرطانی کولون و گلایوبلاستومای مغزی، از مسیر آپوپتوز وابسته به ژن *Bax* اعمال می‌گردد. علاوه بر این، غلظت سیتوتوکسیک هورمون تستوسترون در سلول‌های سرطانی کولون اثر ضدمتاستازی وابسته به ژن *CD82/KAI1* ندارد، اما در سلول‌های گلایوبلاستومای مغزی سبب کاهش بیان ژن ضدمتاستازی *CD82/KAI1* شده که احتمالاً سبب تقویت متاستاز می‌شود. در این راستا، به‌منظور مطالعه دقیق‌تر مکانیسم هورمون تستوسترون در سلول‌های سرطانی کولون و گلایوبلاستومای مغزی، محققین این پژوهش در حال اجرای تحقیقات سلولی و مولکولی بیشتر، به‌ویژه از دیدگاه اثر تستوسترون بر بیان ژن‌های کاسپازی، بیان ژن‌های آنزیم نیتریک اکساید سنتتاز القایی و ماتریکس متالوپپتیداز - ۹ و سایر ژن‌های درگیر می‌باشند تا در آینده نزدیک مکانیسم کاملی از نحوه اثر سیتوتوکسیک هورمون تستوسترون بر سلول‌های سرطانی کولون و گلایوبلاستومای مغزی مکشوف گردد.

تشکر و قدردانی

این مقاله استخراج‌شده از پایان‌نامه دکتری با عنوان «بررسی اثرات تکثیری استروئیدهای جنسی بر سلول‌های گلایوبلاستومای مغزی، سلول‌های آدنوکارسینومای کولورکتال و رویانی کلیوی به همراه بیان ژن‌های *Bax*، *Bcl-2* و *KAI-1/CD82* در سلول‌های سرطانی در محیط کشت سلولی" مصوب دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران می‌باشد. بدین وسیله از تمامی کسانی‌که در اجرای این تحقیق یاریگر محققان این پژوهش بوده‌اند، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

References:

1. Jemal A, Bray F, Center MM, Ferlay J, Ward E, Forman D, et al. Global cancer statistics. CA Cancer J Clin 2011;61(2):69-90. PubMed

2. Haghdoost AA, Chamani G, Zarei MR, Rad MB, Hashemipoor M, Marzban M. Low incidence of colorectal cancer in Kerman province, Iran. Iran J Cancer Prev 2011;4(1):33-7. Link

3. Kita Y, Mori S, Baba K, Uchikado Y, Arigami T, Idesako T, et al. Mucinous adenocarcinoma emerging in sigmoid colon neovagina 40 years after its creation: A case report. World J Surg Oncol 2015;13:213. PubMed

4. Dawe D, Greenspoon J, Ellis P. Brain metastases in non-small-cell lung cancer. Clin Lung Cancer 2014;15(4):249-57. PubMed

5. Akhavan A, Binesh F, Heidari S. Survival of brain metastatic patients in Yazd, Iran. Asian Pac J Cancer Prev 2014;15(8):3571-4. PubMed

6. Bleeker FE, Molenaar RJ, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. J Neurooncol 2012;108(1):11-27. PubMed

International License Creative Commons Attribution License 4.0

7. Westphal D, Kluck RM, Dewson G. Building blocks of the apoptotic pore: How Bax and Bak are activated and oligomerize during apoptosis. Cell Death Differ 2014;21(2):196-205. PubMed

8. Wang G, Jiang H, Xu H, Sun Q, Zhou Y, Xiang P, et al. Clinical significance of KAI1/CD82 protein expression in nasopharyngeal carcinoma. Oncol Lett 2015;9(4):1681-6. PubMed

9. Simes BM, Alferez DG, Howell SJ, Clarke RB. The role of steroid hormones in breast cancer stem cells. Endocr Relat Cancer 2015;22(6):T177-86. PubMed

10. Pecherski AV, Loran OB, Pecherski VI, Vonski MS, Mittenberg AG, Semiglazov VF. Testosterone s role in regulating expression of genes of several proliferation factors. Tsitologiia 2006;48(10):856-61. Link

11. Patman G. Colorectal cancer: Male hormones increase the incidence of colonic adenomas. Nat Rev Gastroenterol Hepatol 2015;12(1):4. PubMed

12. Glaser R, Dimitrakakis C. Testosterone and breast cancer prevention. Maturitas 2015;82(3):291-5. PubMed

13. Anagnostopoulou V, Pediaditakis I, Alkahtani S, Alarifi SA, Schmidt EM, Lang F, et al. Differential effects of dehydroepiandrosterone and testosterone in prostateand colon cancer cell apoptosis: The role of nerve growth factor (NGF) receptors. Endocrinology 2013;154(7):2446-56. PubMed

14. Merritt RL, Foran CM. Influence of persistent contaminants and steroid hormones on glioblastoma cell growth. J Toxicol Environ Health A 2007;70(1):19-27. PubMed

15. Kabat GC, Etgen AM, Rohan TE. Do steroid hormones play a role in the etiology of glioma? Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010;19(10):2421-7. PubMed

16. Finlay-Schultz J, Sartorius CA. Steroid hormones, steroid receptors, and breast cancer stem cells. J Mammary Gland Biol Neoplasia 2015;20(1-2):39-50. PubMed

17. Hao X, Li X, Li X. 17B- estradiol downregulated the expression of TASK-1 channels in mouse neuroblastoma N2A cells. J Membr Biol 2014;247(3):273-9. PubMed

18. Arem H, Park Y, Felix AS, Zervoudakis A, Brinton LA, Matthews CE, et al. Reproductive and hormonal factors and mortality among women with colorectal cancer in the NIH-AARP Diet and Health Study. Br J Cancer 2015;28;113(3):562-8. PubMed

19. Li X, Zhang J, Zhu X, Wang P, Wang X, Li D. Progesterone reduces inflammation and apoptosis in neonatal rats with hypoxic ischemic brain damage through the PI3K/Akt pathway. Int J Clin Exp Med 2015;8(5):8197-203. PubMed

20. Thomas L, Honnorat J. Brain metastases epidemiology, diagnosis and imagery. Rev Prat 2014;64(5):668-73. PubMed

21. Friesen C, Hormann I, Roscher M, Fichtner I, Alt A, Hilger R, et al. Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma. Cell Cycle 2014;13(10):1560-70. PubMed

22. Farahmandlou N, Oryan S, Ahmadi R, Eidi A. Association of Testosterone with Colorectal Cancer (HT29), Human Glicoblastoma (A172) and Human Embryonic Kidney (HEK293) Cells Proliferation. Acta Endo (Buc) 2017,13(2):144-9. Link

23. Slattery ML, Sweeney C, Murtaugh M, Ma KN, Wolff RK, Potter JD, et al. Associations between ERalpha, ERbeta, and AR genotypes and colon and rectal cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2005;14(12):2936-42. Link

24. Honda S, Loher P, Shigematsu M, Palazzo JP, Suzuki R, Imoto I, et al. Sex hormone-dependent tRNA halves enhance cell proliferation in breast and prostate cancers. Proc Natl Acad Sci U S A 2015;112(29):E3816-25. PubMed

25. Amirghofran Z, Monabati A, Gholijani N. Androgen receptor expression in relation to apoptosis and the expression of cell cycle related proteins in prostate cancer. Pathol Oncol Res 2004;10(1):37-41. PubMed

International License Creative Commons Attribution License 4.0

26. Yu X, Jiang Y, Wei W, Cong P, Ding Y, Xiang L, et al. Androgen receptor signaling regulates growth of glioblastoma multiforme in men. Tumour Biol 2015;36(2):967-72. PubMed

27. Kawana Y, Komiya A, Ueda T, Nihei N, Kuramochi H, Suzuki H, et al. Location of KAI1 on the short arm of human chromosome 11 and frequency of allelic loss in advanced human prostate cancer. Prostate 1997;32(3):205-13. PubMed

28. Guo J, Fan K, Xie L, Xiao J, Chen K, Hui L, et al. Effect and prognostic significance of the kai1 gene in human gastric carcinoma. Oncol Lett 2015;10:2035-42. PubMed

29. Uzawa K, Ono H, Suzuki H, Tanaka C, Yakushiji T, Yamamoto N. High prevalence of decreased expression of KAI-1 metastasis suppressor of human oral carcinogenesis. Clin Cancer Res 2002;8(3):828-35. PubMed

30. Wu DH, Liu L, Chen LH, Ding YQ. KAI1 gene expression in colonic carcinoma and its clinical significances. World J Gastroenterol 2004;10(15):2245-9. PubMed

31. Hu Z, Deng X. The effect of progesterone on proliferation and apoptosis in ovarian cancer cell. Zhonghua Fu Chan Ke Za Zhi 2000;35(7):423-6. PubMed

International License Creative Commons Attribution License 4.0