Original Article

The effects of cytotoxic concentration of testosterone, progesterone and estradiol on anti-metastasis CD82/KAI1 expression level in brain glioblastoma cancer cells

Farahmandlou N[1*], Sharifi S[2], Gomar S[3]

1- Department of Basic Sciences, Faculty of Pharmacy, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, I. R. Iran.
2- Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Qazvin University of Medical Sciences, Qazvin, I. R. Iran.
3- Department of Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, I. R. Iran.

Received: 2018/11/5 | Accepted: 2019/05/20

Abstract:

Background: Studies have shown that sexual steroids can affect metastasis in cancer cells of nervous system at cellular and molecular level; however, the cellular and molecular mechanism of sexual steroids action on metastasis in cancer cells of nervous system is unclear in many cases. This study aimed at investigating the effects of cytotoxic dose of testosterone, progesterone and estradiol on anti-metastasis CD82/KAI1 genes expression levels in brain glioblastoma cells (A172).
Materials and Methods: In this laboratory-experimental study, A172 cells were obtained from Pasteur institute and divided into control group and groups exposed to cytotoxic dose of testosterone, progesterone, and estradiol. Real time PCR also was used to evaluate CD82/KAI1 genes expression levels. The data were statistically analyzed between groups using ANOVA.
Results: CD82/KAI1 genes expression level significantly decreased in A172 cells exposed to cytotoxic dose of testosterone, progesterone and estradiol ($P<0.001$, $P<0.05$ and $P<0.001$, respectively).
Conclusion: The cytotoxic dose of testosterone, progesterone and estradiol can decrease the anti-metastatic CD82/KAI1 gene expression level and therefore may increase metastasis potential in brain cancer cells.

Keywords: Testosterone, Progesterone, Estradiol, Glioblastoma, CD82/KAI1

***Corresponding Author:**
Email: nfarahmandlou@yahoo.com
Tel: 0098 912 035 4749
Fax: 0098 811 449 4001

Conflict of Interests: ***No***

Feyz, Journal of Kashan University of Medical Sciences, August, 2019; Vol. 23, No 3, Pages 253-260

Please cite this article as: Farahmandlou N, Sharifi S, Gomar S. The effects of cytotoxic concentration of testosterone, progesterone and estradiol on anti-metastasis CD82/KAI1 expression level in brain glioblastoma cancer cells. ***Feyz*** 2019; 23(3): 253-60.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-15]

بررسی اثرات غلظت سیتوتوکسیک تستوسترون، پروژسترون و استرادیول بر بیان ژن ضدّ متاستازی CD82/KAI1 در سلول‌های سرطانی گلایوبلاستومای مغزی

نوشین فرهمندلو[۱*]، سحر شریفی[۲]، سجاد گمار[۳]

خلاصه:

سابقه و هدف: مطالعات نشان می‌دهند که هورمون‌های جنسی می‌توانند بر متاستاز سلول‌های سرطانی سیستم عصبی در سطح سلولی و مولکولی تأثیر بگذارند. با این حال مکانیسم سلولی و مولکولی عملکرد استروئیدهای جنسی بر متاستاز سلول‌های سرطانی سیستم عصبی در موارد زیادی واضح و آشکار نیست. هدف از این مطالعه بررسی اثرات غلظت سیتوتوکسیک تستوسترون، پروژسترون و استرادیول بر بیان ژن ضدّ متاستازی CD82/KAI1 در سلول‌های گلایوبلاستومای مغزی (A172) می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی- آزمایشگاهی، رده سلولی A172 از بانک سلولی انستیتو پاستور تهیه شده، به گروه‌های شاهد و در مواجهه با غلظت‌های سیتوتوکسیک هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون و استرادیول تقسیم‌بندی شدند. سطح نسبی بیان ژن CD82/KAI1 با استفاده از روش Real time PCR اندازه‌گیری شد. درنهایت داده‌ها با استفاده از روش آماری آزمون واریانس یک-طرفه مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت.

نتایج: سطح بیان نسبی ژن ضدّ متاستازی CD82/KAI1 در سلول‌های A172 در گروه‌های دریافت‌کننده دوزهای توکسیک تستوسترون و پروژسترون و استرادیول نسبت به گروه کنترل دچار کاهش معنادار شد (به‌ترتیب $P<۰/۰۰۱$، $P<۰/۰۵$ و $P<۰/۰۰۱$).

نتیجه‌گیری: تستوسترون و پروژسترون و استرادیول می‌توانند با دوز سیتوتوکسیک، سبب کاهش بیان نسبی ژن ضدّ متاستازی CD82/KAI1 شده، بدین‌ترتیب باعث افزایش متاستاز در سلول‌های سرطانی مغز شوند.

واژگان کلیدی: تستوسترون، پروژسترون، استرادیول، گلایوبلاستوما، CD82/KAI1

دو ماه‌نامه علمی- پژوهشی فیض، دوره بیست و سوم، شماره ۳، مرداد و شهریور ۹۸، صفحات ۲۶۰-۲۵۳

مقدمه

تستوسترون هورمون جنسی اصلی مردانه و یک هورمون استروئیدی آنابولیک است. در انسان و سایر مهره‌داران تستوسترون به‌طور اوّلیه توسط بیضه‌های نرها تولید می‌شود و به مقدار بسیار کم توسط تخمدان‌های ماده‌ها تولید می‌شود. به‌طور کلی آندروژن-هایی مانند تستوسترون در افزایش تولید پروتئین‌ها و بنابراین رشد بافت‌ها به‌وسیله رسپتورهای آندروژن نقش دارند. همچنین تستوسترون با سرطان‌هایی ازجمله پروستات و سینه در ارتباط است [۱]. پروژسترون یک هورمون استروئید جنسی است که به مقدار زیادی از تخمدان‌ها و به میزان اندکی از غدد آدرنال ترشح می‌شود. پروژسترون در تنظیم سیکل جنسی، بارداری و امبریوژنز و همچنین تقویت سیستم تولیدمثلی و عصبی نقش دارد. به‌علاوه پروژسترون با سرطان‌های مختلف از قبیل سرطان سینه و سرطان‌های سیستم گوارش در ارتباط می‌باشد [۲]. هورمون استرادیول، یک هورمون استروئیدی و هورمون جنسی اصلی زنانه است. استرادیول به‌طور خاص در فولیکول‌های تخمدان تولید می‌شود، از طرف دیگر در سایر بافت‌ها از جمله: بیضه‌ها، غدد فوقانی، بافت چربی، کبد، سینه و مغز نیز تولید می‌شود. استرادیول در تنظیم چرخه قاعدگی، تنظیم سیکل تولیدمثلی زنان نقش دارد. استرادیول اثرات حفاظتی بر سیستم عصبی، سلامت پوست و اثرات سودمندی بر استخوان‌ها دارد. همچنین استرادیول با سرطان‌هایی مثل: سرطان سینه، تخمدان و آندومتر ارتباط دارد [۳]. از آن‌جا که پروژسترون، استروژن و تستوسترون مشتق از کلسترول می‌باشند و لیپوفیل هستند، می‌توانند از غشای دو لایه سلول هدف عبور کنند. این هورمون‌ها پس از عبور از غشای پلاسمایی وارد فضای سیتوپلاسمی سلول هدف شده، به گیرنده خود متصل می‌شوند. در ادامه کمپلکس هورمون-گیرنده به عناصر پاسخ‌دهنده هورمونی در DNA متصل شده، بدین‌ترتیب مجموعه هورمون، گیرنده سیتوپلاسمی و پروتئین‌های غیر هیستونی در هسته، سبب افزایش رونویسی می‌شوند که این امر منجر به افزایش پروتئین‌سازی و پاسخ سلولی می‌شود [۷-۴]. ژن

۱. گروه علوم پایه، دانشکده داروسازی، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

۲. گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی قزوین، قزوین، ایران

۳. گروه زیست فناوری، دانشکده علوم دارویی، واحد پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

* **نشانی نویسنده مسؤول:**

گروه علوم پایه، دانشکده داروسازی، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

تلفن: ۰۹۱۲۰۳۵۴۷۴۹ **دورنویس:** ۰۸۱۱۴۴۹۴۰۰۱

پست الکترونیک: nfarahmandlou@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۷/۸/۱۴ **تاریخ پذیرش نهایی:** ۱۳۹۸/۲/۳۰

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-15]

82CD که به نام ژن 1KAI نیز شناخته می‌شود، ژن مهارکننده متاستاز است. این ژن اوّلین ژن مهار متاستازی است که در سرطان پروستات شناسایی شد و بر روی کروموزوم ۱۱ قرار دارد. این ژن دارای طولی برابر با kb ۸۰ بوده، دارای ۱۰ اگزون و ۹ اینترون است. این ژن به‌همراه برخی ژن‌های دیگر در مهاجرت سلولی، چسبیدن و سیگنالینگ سلولی ایفای نقش می‌نماید. بر این اساس، ژن CD82/KAI1 نقش مهاری در ایجاد تومورهای ثانویه دارد. کاهش بیان این ژن منجر به وخیم‌تر شدن پیشرفت سرطان می‌شود. بررسی تغییرات بیان این ژن در پیش‌آگهی سرطان، نقش مهمّی دارد. در مجموع، ژن CD82/KAI1 نقش حیاتی در رفتار سلول‌های درمانی داشته، همچنین از اهمیت بالینی و درمانی ویژه‌ای برخوردار است [۸]. مطالعات اخیر نشان می‌دهند که انواع مختلف سرطان‌ها در سال‌های اخیر دچار رشد فزاینده‌ای بوده، به‌ویژه در بزرگسالان از مهم‌ترین عوامل مرگ‌ومیر به شمار می‌آید [۱۰،۹]. براساس برآوردها، در ایران، سرطان به‌عنوان سومین عامل مرگ‌ومیر محسوب می‌شود [۱۱]. از طرف دیگر، تومورهای مغزی از مهم‌ترین سرطان‌ها محسوب می‌شوند. این دسته از سرطان‌ها دارای شیوع کمتری نسبت به سرطان‌های دیگر ازجمله سرطان‌های دستگاه گوارشی می‌باشند، اما به دلیل عوارض شدید و روش‌های درمانی سخت‌تر و نیز امکان متاستاز، بسیار خطرناک هستند [۱۳،۱۲]. همچنین، مطالعات بیانگر گسترش فزاینده تومورهای مغزی در ایران می‌باشند [۱۵،۱۴]. تومورهای مغزی بر دو نوع اوّلیه (با منشأ بافت مغزی) و متاستازی (با منشأ بافت‌های غیرمغزی)، تقسیم‌بندی می‌شوند. مطالعات نشان می‌دهند که نرخ بروز سالانه تومورهای مغزی نوع اوّلیه و نوع متاستازی به‌ترتیب برابر ۹ در ۱۰۰۰۰۰ و ۸/۳ در ۱۰۰۰۰۰ می‌باشد [۱۶]. در میان تومورهای مغزی نوع اوّلیه، گلایوبلاستوما از متداول‌ترین و تهاجمی‌ترین نوع تومورهای مغزی محسوب می‌شود که در ابعاد مختلف مورد بررسی‌های سلولی و مولکولی قرار گرفته است. نرخ میانگین بقا در این نوع از تومورهای مغزی بسیار کوتاه و حدود ۱۵-۱۰ ماه می‌باشد و تنها حدود سه درصد از مبتلایان از نرخ بقای بیش از ۵ سال برخوردار می‌باشند [۲۰-۱۷]. از سویی، ابتلا به گلایوبلاستوما دارای رشد قابل‌توجهی در جوامع مختلف می‌باشد. مطالعات نشان می‌دهند که هرساله در ایالات متحده حدود ۱۰۰۰۰ مورد جدید تشخیص داده می‌شوند [۲۱]. از سوی دیگر، در حال حاضر روش درمانی این تومور اساساً جراحی بوده، روش‌های دیگر چندان موفق نیستند [۲۲]. همچنین، بخش عمده‌ای از مکانیسم‌های سلولی و مولکولی مرتبط با بروز تومور نوع گلایوبلاستوما نامکشوف است و از همین‌رو مطالعات بسیاری در سطح سلولی و مولکولی به‌منظور کشف مبانی سلولی و مولکولی مرتبط با تکوین و یا مهار این نوع تومور، در حال اجرا می‌باشند [۲۴،۲۳]. در این راستا، و در مطالعات بررسی تومورهای مغزی، لاین سلولی A۱۷۲، که از مشهورترین سلول‌های گلایوبلاستومای انسانی است، به‌طور شایعی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این سلول‌ها از نوع سلول‌های چسبنده می‌باشند که برای اوّلین‌بار از تومور گلایوبلاستومای مرد ۵۳ ساله تهیه شدند و متعاقباً در مطالعات سلولی به‌صورت روتین، به‌ویژه در بررسی اثرات عوامل مختلف بر این سلول‌ها در محیط کشت سلولی، مورد استفاده قرار گرفتند [۲۵]. مطالعات نشان داده‌اند که بین هورمون‌ها به‌ویژه هورمون تنظیم‌کننده ترشح هورمون‌های جنسی با متاستاز ارتباط وجود دارد [۲۶]. از سویی، هورمون‌های استروئید جنسی، به‌ویژه تستوسترون می‌توانند سبب تحریک تکثیر سلول‌های سرطانی شده و یا موجب مهار رشد و تکثیر آن‌ها شوند. همچنین، این هورمون‌ها می‌توانند در پیشگیری از متاستاز و یا تحریک متاستاز در سلول‌های سرطانی ایفای نقش نمایند [۲۷]. یافته‌های پژوهشی نشان داده‌اند که بین هورمون‌های جنسی و ژن‌های متاستازی ارتباط وجود دارد [۳۲-۲۸]. گزارش‌ها حاکی از این است که بین تستوسترون و متاستاز در سرطان سینه ارتباط وجود دارد [۳۳]. همچنین نتایج تحقیقات بیانگر آنند که بین هورمون‌های استروئیدی زنانه به‌ویژه پروژسترون و استروژن و متاستاز در سرطان تخمدان و سینه ارتباط وجود دارد [۳۶-۳۴]. برخی یافته‌های پژوهشی نشان داده‌اند که استرادیول می‌تواند موجب مهار بیان ژن CD82/KAI1 در آندومتریوز شود [۳۷] و بدین‌ترتیب در القای پتانسیل متاستازی نقش داشته باشد. درمقابل، برخی مطالعات نشان داده‌اند که استروژن‌ها با افزایش بیان ژن Nm23-H1 می‌توانند متاستاز تومور را در بعضی سلول‌های سرطانی متوقف کنند [۳۸]. با توجه به اهمیت بررسی سرطان‌های مغزی و نیز با توجه به عوارض گسترده بالینی، اجتماعی و اقتصادی حاصل از ابتلا به سرطان مغز در مبتلایان [۳۹] و از آن‌جا که مطالعات انجام‌یافته در خصوص ارتباط هورمون‌های استروئیدی تستوسترون، پروژسترون و استرادیول با بیان ژن CD82/KAI1 در موارد قابل توجهی ضدّ و نقیض می‌باشد [۴۲-۳۸] و همچنین باتوجه به محدودیت مطالعات قبل درخصوص موضوع این پژوهش، تحقیق حاضر به بررسی اثرات غلظت سیتوتوکسیک تستوسترون، پروژسترون و استرادیول بر بیان ژن ضدّ متاستازی CD82/KAI1 در سلول‌های گلایوبلاستومای مغزی (A172) می‌پردازد.

مواد و روش‌ها

طی این تحقیق تجربی-آزمایشگاهی هورمون‌های

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-15]

تستوسترون، پروژسترون و استرادیول به‌صورت خالص از شرکت دارویی ابوریحان تهیه شد و جهت حل‌کردن پودر خالص هورمون‌ها، ۱ میلی‌گرم پودر هورمون، ۱ میلی‌لیتر محلول DMSO، ۱ میلی‌لیتر توبین ۸۰ به ۷ میلی‌لیتر محلول PBS اضافه شد. همچنین سلول‌های سرطانی مغز رده A از بانک سلولی انستیتو پاستور خریداری شده، نمونه‌ها در تانک ازت به محل آزمایشگاه انتقال یافته، در شرایط استاندارد نگهداری شدند. این سلول‌ها در محیط کشت رشد کامل (RPMI1640) دارای سرم گاوی جنینی (FBS) ده درصد و آنتی‌بیوتیک‌های (پنی-سیلین/ استرپتومایسین) یک‌درصد، نگهداری شدند. سلول‌ها در محیط کشت کامل تحت اتمسفر ۹۵ درصد هوا و دی‌اکسیدکربن ۵ درصد در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد رشد یافتند. سلول‌های گلایوبلاستومای مغزی به‌طور تصادفی به گروه‌های شاهد و دریافت‌کننده غلظت‌های سیتوتوکسیک هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون و استرادیول تقسیم‌بندی شدند. با توجه به مطالعات قبلی این محققان درخصوص بررسی اثرات سیتوتوکسیک هورمون‌های موردنظر بر سلول‌های گلایوبلاستومای مغزی به-روش MTT [۴۳]، تستوسترون با دوز ۰/۱ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر و پروژسترون با دوز ۰/۱ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر و استرادیول با دوز ۱ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر به‌عنوان دوزهای سیتوتوکسیک مورد استفاده قرار گرفتند. در این راستا، سلول‌های A۱۷۲ در دیش‌ها در تعداد ۵۰۰۰۰۰ سلول/ ۱۰ میلی‌لیتر/ ۷۵ سانتی‌متر مکعب کشت داده شدند. متعاقباً سلول‌ها به‌مدت ۱۲ ساعت انکوبه و سپس به‌مدت ۲۴ ساعت با غلظت‌های سیتوتوکسیک هورمون تیمار شدند. در ادامه، سلول‌ها مورد سانتریفیوژ قرار گرفتند و جمع‌آوری و توسط PBS مورد شستشو واقع شدند. RNA با استفاده از کیت جداسازی کیاژن (Qiagen, RNeasy plus Mini Kit 50, Valencia. CA) استخراج و سنتز cDNA با استفاده از کیت Takara, Tokyo, Japan طبق پروتکل موجود در کیت انجام شد. واکنش‌های Real-time PCR در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر بـه‌صورت تکرار سه‌تایی انجام شد. در هر واکنش ۱۰ میکرولیتر SYBR-Green PCR Master Mix، یک میکرولیتر (۱۵۰ نانومولار) از پرایمرها، ۱ میکرولیتر cDNA و مابقی آب‌مقطر دوبار تقطیر اضافه شد تا به حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر رسید. در این مطالعه از دستگاه ABI۷۳۰۰ استفاده شد. برنامه زمانی- گرمایی دستگاه در سه مرحله انجام شد. مرحله اوّل که منجر به واسرشت شدن مولکول‌های cDNA و فعال‌شدن آنزیم پلیمراز می‌شود، به‌صورت ۹۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱۰ دقیقه، مرحله دوم ۹۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱۵ ثانیه و درنهایت ۶۰ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱ دقیقه برای ۴۰ چرخه متوالی انجام یافت. جهت ارزیابی بیان ژنی، از پرایمرهای مخصوص ژن KAI1 و ژن Housekeeping (GAPDH) استفاده شد (جدول شماره ۱). طراحی پرایمر توسط نرم-افزار Oligo Primer Analysis Software v. 7 انجام گرفت و سپس توسط پایگاه داده‌ای NCB، Blast شد (جدول شماره ۱). در نهایت، جهت محاسبه بیان نسبی ژن‌ها از فرمول $RQ = 2^{-Delta\,Delta\,CT}$ استفاده شد [۱]. از هر نمونه سه تست گذاشته شد.

جدول شماره ۱- پرایمر ژن‌های KAI1 و GAPDH

Gene		Primer
KAI1	F	5' CTCAGCCTGTATCAAAGTCA-3'
	R	5' CCCACGCCGAAGACATA -3'
GAPDH	F	5'-CCCACTCCACCTTTGAC -3'
	R	5'-CATACCAGGAAATGAGCTTGACAA -3'

جهت بررسی آماری داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار تحلیل آماری SPSS و Excel، ابتدا داده‌ها از طریق آزمون کولموگورف-اسمیرنوف تجزیه و تحلیل و سپس توزیع طبیعی داده‌ها بررسی شد. پس از اطمینان از توزیع طبیعی داده‌ها، آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-Way ANOVA) و متعاقباً آزمون تعقیبی توکی مورد استفاده قرار گرفت. اختلاف بین گروه‌ها در سطح $P<۰/۰۵$ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

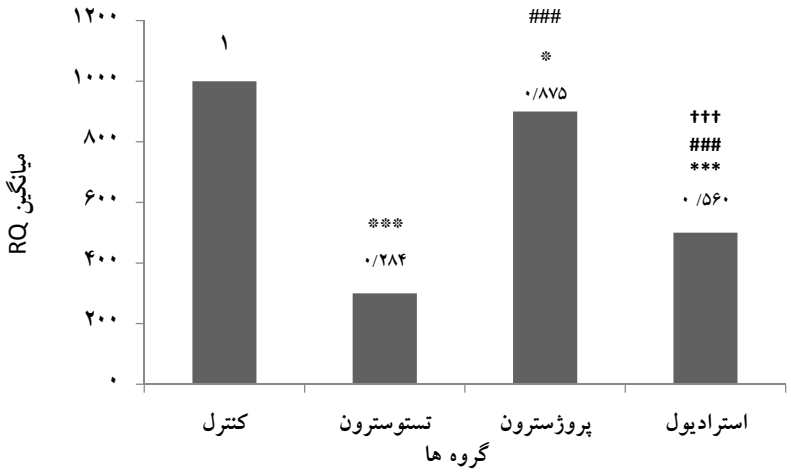
نتایج

جدول شماره ۲ و نمودار شماره ۱ نشانگر بیان ژن ضدّ متاستازی CD82/KAI1 در سلول‌های A172 در گروه‌های دریافت‌کننده دوز توکسیک تستوسترون (۰/۱ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر) و دوز توکسیک پروژسترون (۰/۱ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر و دوز بالای استرادیول (۱ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر) است.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-15]

جدول شماره ۲- بیان نسبی ژن ضدّ متاستازی CD82/KAI1 در سلول‌های A172 در گروه‌های دریافت‌کننده دوز توکسیک تستوسترون، پروژسترون و استرادیول است. P بیانگر مقایسه با گروه کنترل می‌باشد.

گروه	بیان نسبی ژن CD82/KAI1 (انحراف معیار±میانگین)	P
کنترل	۱	
دریافت‌کننده تستوسترون (۰/۱ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر)	۰/۲۸۴±۰/۰۰۳	۰/۰۰۱
دریافت‌کننده پروژسترون (۰/۱ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر)	۰/۸۷۵±۰/۰۱۶	۰/۰۵
دریافت‌کننده استرادیول (۱ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر)	۰/۵۶۰±۰/۰۱۸	۰/۰۰۱



نمودار شماره ۱- بیان نسبی ژن ضدّ متاستازی CD82/KAI1 در سلول‌های A172 در گروه‌های دریافت‌کننده دوز توکسیک تستوسترون (۰/۱ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر) و دوز توکسیک پروژسترون (۰/۱ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر و دوز بالای استرادیول (۱ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر) است. در نمودار فوق داده‌ها بیانگر میانگین حاصل از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه در هر گروه می‌باشد.

* بیانگر معناداری نسبت به گروه کنترل، #بیانگر معناداری نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی تستوسترون، †بیانگر معناداری نسبت به گروه دریافت‌کننده‌ی پروژسترون است. (*=P<۰/۰۵، ***=P<۰/۰۰۱)(### = P<۰/۰۰۱) (††† = P<۰/۰۰۱).

مطابق نمودار شماره ۱ بیان ژن ضدّ متاستازی CD82/KAI1 در سلول‌های A۱۷۲ در گروه‌های دریافت‌کننده دوز توکسیک تستوسترون، پروژسترون و استرادیول نسبت به گروه کنترل دچار کاهش معنادار شد (به‌ترتیب P<۰/۰۰۱، P<۰/۰۵ و P<۰/۰۰۱). همچنین، بیشترین کاهش بیان ژن در مواجهه با دوز سیتوتوکسیک هورمون تستوسترون رخ داده، کمترین کاهش بیان ژن در مواجهه با هورمون پروژسترون دیده شد.

بحث

مطابق نتایج این تحقیق پروژسترون و استرادیول می‌توانند با دوز سیتوتوکسیک سبب کاهش بیان ژن ضدّ متاستازی CD82/KAI1 شده، بدین‌ترتیب باعث افزایش متاستاز در سلول-های سرطانی مغز شوند. موافق با این یافته مطالعات دیگر نیز نشان می‌دهند که هورمون‌های جنسی زنانه می‌توانند سبب افزایش متاستاز در سلول‌های سرطانی شوند. در این راستا نتایج تحقیقات بیانگر آنند که بین هورمون‌های استروئیدی زنانه به‌ویژه پروژسترون و استروژن و متاستاز سرطان تخمدان و سینه ارتباط وجود دارد [۳۴]. نتایج تحقیقات بیانگر آنند که بین هورمون‌های استروئیدی زنانه به ویژه استرادیول و متاستاز نیز ارتباط وجود دارد [۳۶]. گزارش‌ها حاکی از آن است که هورمون‌های استروئیدی زنانه به ویژه استروژن سبب مهار ژن‌های ضدّ متاستازی می‌شوند [۳۱]. در این راستا نتایج پژوهش‌ها نشان داده‌اند که پروژسترون می‌تواند سبب مهار ژن ضدّ متاستاز CD82/KAI1 شود [۴۱]. همچنین، مطالعات نشان داده‌اند که استرادیول در تنظیم ژن‌های ضدّمتاستازی نقش دارد و مهاجرت سلول‌های سرطانی سینه را افزایش می‌دهد [۴۴]. از سویی، یافته‌های پژوهشی نشان می‌دهند

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-15]

که استرادیول نیز مانند پروژسترون می‌تواند سبب مهار ژن ضدّمتاستاز CD82/KAI1 شود [۴۵،۴۲]. در مقابل، مخالف با یافته‌های این پژوهش برخی گزارش‌ها حاکی از آن است که هورمون‌های استروئید جنسی، به‌ویژه پروژستین‌ها، می‌توانند سبب افزایش بیان ژن CD82/KAI1 شوند [۴۱]. از طرفی، موافق با یافته‌های این تحقیق مطالعات دیگر نشان داده‌اند که هورمون‌های جنسی مردانه نیز می‌توانند سبب افزایش متاستاز در سلول‌های سرطانی شوند. در این راستا نتایج مطالعات اثبات نموده‌اند که بین هورمون‌های استروئیدی مردانه و القای ژن‌های متاستازی ارتباط وجود دارد [۴۷،۴۶]. از نظر مکانیسم احتمالی، از آن‌جا که سلول-های سرطانی مغز دارای گیرنده‌های غشایی و سیتوزولی هورمون-های جنسی هستند که به نوبه خود با بیان ژن‌های متاستازی در ارتباط می‌باشند [۴۸]؛ بنابراین، احتمالاً در مطالعه حاضر هورمون-های جنسی با اثر بر گیرنده‌های غشایی یا سیتوزولی خود باعث القای فعال‌سازی پروتئین‌هایی از قبیل پروتئین‌های G شده و با فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ، سبب تأثیر بر DNA و کاهش بیان نسبی ژن CD82/KAI1 شده‌اند.

نتیجه‌گیری

مطابق نتایج این تحقیق پروژسترون، استرادیول و تستوسترون می‌توانند سبب کاهش بیان ژن ضدّ متاستازی CD82/KAI1 شده، بدین‌ترتیب باعث افزایش متاستاز در سلول-های سرطانی مغز شوند. در این میان، تستوسترون دارای اثر مهاری بیشتری بر بیان ژن ضدّ متاستازی CD82/KAI1 در مقایسه با پروژسترون و استرادیول می‌باشد. بر این اساس، درنظرگرفتن هورمون‌های تستوسترون، پروژسترون و استرادیول در پاتولوژی و بدخیمی گلایوبلاستومای مغزی در حوزه تشخیصات بالینی حائز اهمیت است.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از همکاران آزمایشگاه بیوتکنولوژی جاوید که در اجرای این پژوهش کمک نموده‌اند، تقدیر و تشکر به عمل می-آید.

References:

[1] Rodriguez KM, Pastuszak AW, Khera M. The Role of Testosterone Therapy in the Setting of Prostate Cancer. ***Curr Urol Rep*** 2018; 19(8): 67.
[2] Kim JJ, Kurita T, Bulun SE. Progesterone action in endometrial cancer, endometriosis, uterine fibroids, and breast cancer**.** ***Endocr Rev*** 2013; 34(1): 130-62.
[3] Del Pup L, Berretta M, Di Francia R, Cavaliere C, Di Napoli M, Facchini G, et al. Nomegestrol acetate/estradiol hormonal oral contraceptive and breast cancer risk. ***Anticancer Drugs*** 2014; 25(7): 745-50.
[4] Divekar SD, Tiek DM, Fernandez A, Riggins RB. Estrogen-related receptor β (ERRβ) - renaissance receptor or receptor renaissance? ***Nucl Recept Signal*** 2016; 21: 14.
[5] Wesołowska M, Pawlik P, Jagodziński PP. The clinicopathologic significance of estrogen receptors in human gastric carcinoma. ***Biomed Pharmacother*** 2016; 83: 314-22.
[6] Merritt RL, Foran CM. Influence of persistent contaminants and steroid hormones on glioblastoma cell growth. ***J Toxicol Environ Health*** 2007; 70(1): 19-27.
[7] Johann S, Beyer C. Neuroprotection by gonadal steroid hormones in acute brain damage requires cooperation with astroglia and microglia. ***J Steroid Biochem Mol Biol*** 2013, 137: 71-81.
[8] Li S, Hu Y, Zhao J, Zhao Y,Sun J,Yang Y, et al. MicroRNA-34a induces apoptosis in the human glioma cell line, A172, through enhanced ROS production and NOX2 expression. ***Biochem Biophys Res Commun*** 2014; 31: 444(1): 6-12.
[9] Ornstein KA, Liu B, Schwartz RM, Smith CB, Alpert N, Taioli E. Cancer in the context of aging: Health characteristics, function and caregiving needs prior to a new cancer diagnosis in a national sample of older adults. ***J Geriatr Oncol*** 2019; pii: S1879-4068(18): 30475-2.
[10] Rawla P, Barsouk A. Epidemiology of gastric cancer: global trends, risk factors and prevention. ***Prz Gastroenterol*** 2019; 14(1): 26-38.
[11] Ansari R, Mahdavinia M, Sadjadi A, Nouraie M, Kamangar F, Bishehsari F. Incidence and age distribution of colorectal cancer in Iran: results of a population-based cancer registry. ***Cancer Lett*** 2006; 240(1): 143–7.
[12] Dawe D, Greenspoon J, Ellis P. Brain Metastases in Non-Small-Cell Lung Cancer. ***Clin Lung Cancer*** 2014; 15(4): 249-57.
[13] Thomas L, Honnorat J. Brain metastases epidemiology, diagnosis and imagery. ***Rev Prat*** 2014; 64(5): 668-73.
[14] Jazayeri S, Rahimi-MovagharV, Shokraneh F, Saadat S,Ramezani R. Epidemiology of primary CNS tumors in Iran: a systematic review. ***Asian Pac J Cancer Prev*** 2013; 14(6): 3979-85.
[15] Akhavan A, Binesh F, Heidari S. Survival of brain metastatic patients in Yazd, Iran. ***Asian Pac J Cancer Prev*** 2014; 15(8): 3571- 4.
[16] Madhusoodanan S, Ting MB, Farah T, Ugur U.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-15]

Psychiatric aspects of brain tumors: A review. ***World J Psychiatry*** 2015; 5(3): 273-85.
[17] Galan-Moya EM, Le Guelte A, Lima Fernandes E, Thirant C, Dwyer J, Bidere N. Secreted factors from brain endothelial cells maintain glioblastoma stem-like cell expansion through the mTOR pathway. ***EMBO Rep*** 2011; 12(5): 470–6.
[18] Khasraw M, Lassman AB. Advances in the treatment of malignant gliomas. ***Curr Oncol Rep*** 2010; 12: 26–33.
[19] Robins HI, Chang S, Butowski N, Mehta M. Therapeutic advances for glioblastoma multiforme: current status and future prospects. ***Curr Oncol Rep*** 2007; 9: 66–70.
[20] Haque A, Banik NL, Ray SK. Molecular alterations in glioblastoma: potential targets for immunotherapy. ***Prog Mol Biol Transl Sci*** 2011; 98: 187-234.
[21] Dunn GP, Rinne ML, Wykosky J, Genovese G, Quayle SN, Dunn IF. Emerging insights into the molecular and cellular basis of glioblastoma. ***Genes Dev*** 2012; 26(8): 756-84.
[22] Fonnet E, Bleeker, Remco J, Molenaar, Sieger Leenstra. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. ***J Neurooncol*** 2012; 108(1): 11–27.
[23] Wick W, Weller M, Weiler M, Batchelor T, Yung AW, Platten M. Pathway inhibition: emerging molecular targets for treating glioblastoma. ***Neuro-Oncology*** 2011; 13(6): 566-79.
[24] Friesen C, Hormann I, Roscher M, Fichtner I, Alt A, Hilger R. Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma. ***Cell Cycle*** 2014; 13(10): 1560-70.
[25] Anderson KM, Ondrey F, Harris JE. ETYA, a pleotropic membrane-active arachidonic acid analogue affects multiple signal transduction pathways in cultured transformed mammalian cells. ***Clin Biochem*** 1992; 25(1): 1-9.
[26] Gründker C, Emons G. The role of gonadotropin-releasing hormone in cancer cell proliferation and metastasis. ***Front Endocrinol*** 2017; 8: 187.
[27] 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.
[28] Hill SM, Belancio VP, Dauchy RT, Xiang S, Brimer S, Mao L, et al. Melatonin: an inhibitor of breast cancer. ***Endocr Relat Cancer*** 2015: ERC-15.
[29] Blask DE, Hill SM, Dauchy RT, Xiang S, Yuan L, Duplessis T, et al. Circadian regulation of molecular, dietary, and metabolic signaling mechanisms of human breast cancer growth by the nocturnal melatonin signal and the consequences of its disruption by light at night. ***J Pineal Res*** 2011; 51(3): 259-69.
[30] Ramachandran B, Stell A, Maravigna L, Maggi A, Ciana P. Novel insights on imaging sex-hormone dependent tumourigenesis in vivo. ***Endocr Relat Cancer*** 2011: ERC-10.
[31] Cooper C, Guo J, Yan Y, Chooniedass-Kothari S, Hube F, Hamedani MK, et al. Increasing the relative expression of endogenous non-coding Steroid Receptor RNA Activator (SRA) in human breast cancer cells using modified oligonucleotides. ***Nucleic Acids Res*** 2009; 37(13): 4518-31.
[32] Moul JW. Hormone naïve prostate cancer: predicting and maximizing response intervals. ***Asian J Androl*** 2015; 17(6): 929.
[33] Secreto G. Urinary testosterone values in patients with ovarian metastases from breast cancer. ***Tumori J*** 1977; 63(5): 457-62.
[34] Jeon SY, Hwang KA, Choi KC. Effect of steroid hormones, estrogen and progesterone, on epithelial mesenchymal transition in ovarian cancer development. ***J Steroid Biochem Mol Biol*** 2016; 158: 1-8.
[35] Tania Hernandez-Hernandez O, Camacho-Arroyo I. Regulation of gene expression by progesterone in cancer cells: effects on cyclin D1, EGFR and VEGF. ***Mini-Rev Med Chem*** 2013; 13(5): 635-42.
[36] Yeung C, Hilton J, Clemons M, Mazzarello S, Hutton B, Haggar F, et al. Estrogen, progesterone, and HER2/neu receptor discordance between primary and metastatic breast tumours—a review. ***Cancer Metastasis Rev*** 2016; 35(3): 427-37.
[37] Li MQ, Hou XF, Lv SJ, Meng YH, Wang XQ, Tang CL, et al. CD82 gene suppression in endometrial stromal cells leads to increase of the cell invasiveness in the endometriotic milieu. ***J Mol Endocrinol*** 2011; 47(2): 195-208.
[38] Lin KH, Wang WJ, Wu YH, Cheng SY. Activation of antimetastatic Nm23-H1 gene expression by estrogen and its α-receptor. ***Endocrinology*** 2002; 143(2): 467-75.
[39] Jazayeri SB, Rahimi-Movaghar V, Shokraneh F, Saadat S, Ramezani R. Epidemiology of primary CNS tumors in Iran: a systematic. ***Asian Pac J Cancer Prev*** 2013; 14(6): 3979-85.
[40] Li MQ, Hou XF, Lv SJ, Meng YH, Wang XQ, Tang CL, et al. CD82 gene suppression in endometrial stromal cells leads to increase of the cell invasiveness in the endometriotic milieu. ***J Mol Endocrinol*** 2011; 47(2): 195-208.
[41] Gellersen B, Briese J, Oberndörfer M, Redlin K, Samalecos A, Richter DU, et al. Expression of the metastasis suppressor KAI1 in decidual cells at the human maternal-fetal interface: Regulation and functional implications. ***Am J Pathol*** 2007; 170(1): 126-39.
[42] Christgen M, Christgen H, Heil C, Krech T, Länger F, Kreipe H, et al. Expression of KAI1/CD82 in distant metastases from estrogen receptor-negative breast cancer. ***Cancer Sci*** 2009; 100(9): 1767-71.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-15]

[43] Farahmandlou N, Oryan S, Ahmadi R, Eidi A. Association of Testosteroen with colorectal cancer (HT29), Human Glioblastoma (A172) and Human Embryonic Kidney (Hek293) Cells Proliferation. ***Acta Endocrinol*** (1841-0987). 2017; 1: 13(2).
[44] Aka JA, Zerradi M, Houle F, Huot J, Lin SX. 17beta-hydroxysteroid dehydrogenase type 1 modulates breast cancer protein profile and impacts cell migration. ***Breast Cancer Res*** 2012; 14(3): R92.
[45] Bao J, Cao C, Zhang X, Jiang F, Nicosia SV, Bai W. Suppression of β-amyloid precursor protein signaling into the nucleus by estrogens mediated through complex formation between the estrogen receptor and Fe65. ***Mol Cell Biol*** 2007; 27(4): 1321-33.
[46] Kassi E, Moutsatsou P. Glucocorticoid receptor signaling and prostate cancer. ***Cancer Lett*** 2011; 302(1): 1-0.
[47] Li L, Yang G, Ebara S, Satoh T, Nasu Y, Timme TL, Ren C, Wang J, Tahir SA, Thompson TC. Caveolin-1 mediates testosterone-stimulated survival/clonal growth and promotes metastatic activities in prostate cancer cells. ***Clin Cancer Res*** 2001; 61(11): 4386-92.
[48] Bao J, Cao C, Zhang X, Jiang F, Nicosia SV, Bai W. Suppression of β-amyloid precursor protein signaling into the nucleus by estrogens mediated through complex formation between the estrogen receptor and Fe65. ***Mol Cell Biol*** 2007; 27(4): 1321-33.

[Downloaded from feyz.kaums.ac.ir on 2025-11-15]