Medical Science Journal of Islamic Azad University Vol. 34, No. 4, Winter 2024 ORIGINAL ARTICLE

Comparison of the effects of propranolol and norepinephrine on the toxicity of Caco-2 cancer cell lines at three times: 24, 48, and 96 hours

Mohammad Naderi [1], ***Najmeh Hadizadeh Shirazi*** [2], ***Zahra Tahmasebi Fard*** [2]
[1] *Department of Biology, Science and Research Branch, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.*
[2]*Department of Biology, Roudehen Branch, Islamic Azad of university, Roudehen, Iran*

Abstract

Background: Colorectal cancer is among the most common cancers in developed and developing societies. Studies have shown that lifestyle and especially stress can be effective in getting this condition. Considering the key role of norepinephrine in the occurrence of stress and the frequency of use of stress-suppressing drugs such as propranolol, this research aimed to investigate the cytotoxicity of norepinephrine and propranolol on colorectal cell lines by the MTT assay method.
Materials and methods: The Caco-2 cell line was purchased from the cell bank of the Pasteur Institute Research Center of Iran. After cell culture, it was treated with serial concentrations (0-100µg/mL) of propranolol and norepinephrine for 24, 48, and 96 hours, and the toxicity of the treatments was evaluated with the MTT assay test, compared to the control group.
Results: After 24 hours of cell culture with the treatments, there was no significant change in the growth rate of the cells. After 48 hours, only propranolol at a concentration of 30.11 µg/mL could lead to 50% mortality. After 96 hours, propranolol with a concentration of 3.42 µg/mL and norepinephrine with a concentration of 91.1 µg/mL showed 50% growth inhibition.
Conclusion: According to the data obtained from the research, it seems that although both additives had a toxic effect on the cells, propranolol had more toxicity on Caco-2 colorectal cancer cells than norepinephrine. Further studies are suggested in the field of new clinical applications for propranolol.
Keywords: *Colorectal cancer cell line Caco-2, Norepinephrine, Propranolol, MTT assay.*

Cited as: Naderi M, Hadizadeh Shirazi N, Tahmasebi Fard Z. Comparison of the effects of propranolol and norepinephrine on the toxicity of Caco-2 cancer cell lines at three times: 24, 48, and 96 hours. Medical Science Journal of Islamic Azad University, Tehran Medical Branch 2024; 34(4): **394-400.**

Correspondence to: Najmeh Hadizadeh Shirazi, Zahra Tahmasebi Fard
Tel: *+98 9123502987& 9122266686*
E-mail: Na.hadizade@iau.ac.ir, ztahmasebifard@iau.ac.ir
ORCID ID: 0000-0001-5946-4641, 0000-0002-9104-6308
Received: 19 Jan May 2024; **Accepted:** 7 Apr 2024

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-12-22]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.5.0]

مجله علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی
دوره ۳۴، شماره ۴، زمستان ۱۴۰۳، صفحات ۳۹۴ تا ۴۰۰

Original Article

مقایسه اثر پروپرانولول و نوراپی نفرین بر سمیت رده سلول سرطانی Caco-2 در سه زمان : ۲۴، ۴۸ و ۹۶ ساعت

محمد نادری[۱]، نجمه هادی زاده شیرازی[۲]، زهرا طهماسبی فرد[۲]

[۱] گروه زیست شناسی، واحد علوم و تحقیقات، دانشگاه آزاداسلامی، تهران، ایران
[۲]گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد رودهن، رودهن، ایران

چکیده

سابقه و هدف: *سرطان کولورکتال یکی از سرطان‌های شایع در جوامع توسعه یافته و در حال توسعه است. مطالعات نشان داده‌اند که سبک زندگی و به ویژه استرس می‌تواند در ابتلا به این عارضه موثر باشد. با توجه به نقش کلیدی نوراپی نفرین در بروز استرس و فراوانی استفاده از داروهای سرکوب کننده استرس مانند پروپرانولول، هدف از این تحقیق بررسی میزان سمیت سلولی نور اپی نفرین و پروپرانولول بر رده سلولی کلورکتال با روش MTT assay بود.*

روش بررسی: *رده سلولی Caco-2 از بانک سلولی مرکز تحقیقات انیستیتو پاستور ایران خریداری شد. بعد از کشت سلولی، تحت تیمار ۲۴، ۴۸ و ۹۶ ساعته با غلظت‌های سریالی (0-100µg/mL) پروپرانولول و نوراپی نفرین قرار گرفت و میزان سمیت تیمارها، نسبت به گروه کنترل، با تست MTT assay ارزیابی شد.*

یافته‌ها: *بعد از ۲۴ ساعت از کشت سلول‌ها با تیمارها، تغییر چندانی در میزان رشد سلول‌ها مشاهده نشد. بعد از ۴۸ ساعت، تنها پروپرانولول در غلظت ۳۰/۱۱ µg/mL می‌توانست مرگ و میر ۵۰ ٪ را منجر شود. بعد از گذشت ۹۶ ساعت، پروپرانولول با غلظت ۳/۴۲ µg/mL و نوراپی نفرین با غلظت ۹۱/۱ µg/mL مهار رشد ۵۰ درصدی را نشان دادند.*

نتیجه‌گیری: *با توجه به داده‌های حاصل از پژوهش، به نظر می‌رسد با اینکه هر دو افزودنی اثر سمیت بر روی سلول‌ها داشتند، پروپرانولول سمیت بیشتری بر روی سلول های سرطانی کلورکتال Caco-2 نسبت به نورآدرنالین داشت. مطالعات بیشتری، در زمینه کاربردهای بالینی جدید برای پروپرانولول، پیشنهاد می‌شود.*

واژگان کلیدی: *رده سلول سرطان کلورکتال Caco-2، نوراپی نفرین، پروپرانولول، MTT assay*

مقدمه

سرطان یکی از خطرناک‌ترین و پیچیده‌ترین بیماری‌ها است که با عوامل مختلفی از جمله محیطی، ژنتیکی، اجتماعی، فرهنگی، قومیتی، جغرافیایی و بسیاری عوامل ناشناخته دیگر در ارتباط است که باعث آسیب‌های جبران ناپذیر می‌شود. پیش بینی می‌شود که سرطان تا سال ۲۰۳۰ به مهم‌ترین و اصلی‌ترین علت مرگ انسان تبدیل شود (۱). سرطان کولورکتال (CRC) یا سرطان کولون بیماری است که در آن سلول‌های روده بزرگ یا رکتوم بدون کنترل رشد می‌کنند. CRC سومین سرطان شایع در جهان است و ده درصد تمامی موارد سرطان را در بر می‌گیرد. از دیدگاه اپیدمیولوژی، ۶۵ درصد موارد جهانی ابتلا به سرطان روده بزرگ در سالمندان کشورهای توسعه‌یافته رخ می‌دهد (۲).

اضطراب و استرس، یک احساس ناراحتی مانند نگرانی یا ترس است که می‌تواند خفیف یا شدید باشد. این احساس در

آدرس نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد رودهن، رودهن، ایران، هادی زاده شیرازی، زهرا طهماسبی فرد
(**email**: Na.hadizade@iau.ac.ir ztahmasebifard @iau.ac.ir &)
ORCID ID: 0000-0001-5946-4641& 0000-0002-9104-6308
تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۲۹
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱/۱۹

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-12-22]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.5.0]

بسیاری موارد می‌تواند برای حفظ بقا و سلامت انسان مفید باشد با این حال شکل مزمن و فراگیر آن عوارض مخربی بر هموستازی بدن دارد. نوراپی نفرین به عنوان یک انتقال دهنده عصبی در سیستم عصبی محیطی و مرکزی مسئول پاسخ-های"جنگ یا گریز" بوده و موجب افزایش فشار خون و ضربان قلب در واکنش به عوامل تهدید کننده بقا می‌شود. با این وجود نوراپی نفرین با مهار پاسخ‌های ایمنی ضد تومور، پیشرفت سرطان را افزایش می‌دهند. مطالعات اخیر نشان داده‌اند که افزایش هورمون‌های استرس‌زا در استرومای تومور، رفتار سلول‌های سرطانی را تهاجمی‌تر کرده و بر پیشرفت سرطان تأثیر می‌گذارد (۳). CRC به شدت توسط فیبرهای خودمختار از جمله فیبرهای آدرنرژیک و نورآدرنرژیک عصب دهی می‌شود که این امر با احتمال بقای پایین بیماران مرتبط است (۴). به علاوه نوراپی نفرین تکثیر سلولی، بقا و پیشرفت تومور را با فعال کردن مسیر گیرنده بتا آدرنرژیک - cAMP- پروتئین کیناز A در سلول‌های سرطانی مختلف تنظیم می‌کند (۵).

گیرنده‌های بتا آدرنرژیک یکی از گیرنده‌های مرتبط با سرطان و استرس است (۶، ۷). پیام رسانی بتا آدرنرژیک چندین فرایند بیولوژیکی را تنظیم می‌کند که مربوط به آغاز و پیشرفت سرطان است. نوروترانسمیترهای اپی‌نفرین و نوراپی نفرین، آگونیست های فیزیولوژیکی برای گیرنده‌های بتا آدرنرژیک هستند (۸). مقادیر بالای کاتکول-آمین‌ها در استرس مزمن، برای مدت طولانی، به عنوان یک عامل خطرناک برای سرطان محسوب می‌شوند (۹). بنابراین بلوکه کننده‌های گیرنده‌های بتا آدرنرژیک می‌توانند علیه پیشرفت انواع مختلفی از تومورها نقش مهارکنندگی داشته باشند (۱۰).

بتابلوکرها را می‌توان بر اساس میل آنها به گیرنده‌های مختلف بتا آدرنرژیک به دو دسته ß1 انتخابی و غیرانتخابی طبقه بندی کرد. برخی از مطالعات پیش بالینی نشان می‌دهند که به طور خاص فعال شدن گیرنده-ß2 آدرنرژیک ممکن است رگزایی، تکثیر و تهاجم را تعدیل کند. بتابلوکرهای غیرانتخابی مانند پروپرانولول با فعالیت در برابر گیرنده های-ß2 آدرنرژیک، می-تواند این اثرات را مسدود کرده، رشد سرطان را مهار کرده و حساسیت به گیرنده HER2 در پستان بازگرداند (۱۱).

برای کنترل استرس از داروهای مختلفی استفاده می‌شود که یکی از معمول‌ترین آنها داروهای بتا بلوکر مانند پروپرانولول است. پروپرانولول هیدروکلراید برای کنترل فشار خون بالا، فئوکروموسیتوم، انفارکتوس میوکارد و آریتمی‌های قلبی استفاده می‌شود (۱۲). همچنین بر اساس نتایج حاصل از مطالعات، اثرات ضد رگزایی و ضد توموری مواد شیمی درمانی را نیز افزایش می‌دهد. این دارو تکثیر سلول‌های سرطانی پانکراس را با بلوکه کردن مسیر پیام رسانی گیرنده بتا آدرنرژیک و القای آپوپتوز مهار می‌کند (۶).

رده سلولی اپیتلیال انسان Caco-2 (C139) به عنوان مدلی از سلول اپی تلیال روده، به طور گسترده در مطالعات سرطان شناسی استفاده می‌شود. این رده سلولی در اصل از سرطان روده بزرگ مشتق شده و از برتری‌های آن، داشتن توانایی تمایز خود به خود به تک لایه‌ای از سلول‌ها با بسیاری از خواص معمولی آنتروسیت‌های جذبی لایه رویی پرزهای روده کوچک است (۱۳). باتوجه به اهمیت و گسترش روز افزون سرطان کولورکتال، در این تحقیق با کمک تکنیکهای آزمایشگاهی، اثرات سمیت سلولی نورآدرنالین و پروپرانولول بر رده سلولی C139، بررسی شد.

مواد و روشها

رعایت اصول اخلاقی

پروپوزال روش انجام پژوهش در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم تحقیقات تهران مورد بررسی قرار گرفت و کد اخلاق IR.IAU.SRB.REC.1401.251 را دریافت کرد.

آماده سازی تیمارهای پژوهش

ویال پروپرانولول هیدروکلراید (۱ میلی گرم /۱میلی لیتر) از شرکت داروسازی تولید دارو تهران (ایران) و ویال نوراپی نفرین (۲ میلی گرم بر میلی لیتر) از شرکت رایان دارو ایرانیان (ایران) خریداری شد. برای بررسی اثر سمیت تیمارها، از استوک اصلی بصورت سریالی غلظت های ۵-۱۰-۲۰-۴۰-۶۰-۸۰-۱۰۰-۱۵۰-۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر اماده سازی شد. حلال تیمارها، آب مقطر دیونیزه بود و هر غلظت با سه بار تکرار بررسی شد.

کشت سلول و شمارش سلول‌ها

رده سلولی سرطانی کلورکتال Caco-2 (کد NCBI : C139) از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران خریداری شد و در محیط کشت DMEM/F12 (BioWest, France) حاوی ۱۰درصد FBS (Gibco, USA) و ۱ درصد پنیسیلین-استرپتومایسین (Sigma-Aldrich, USA) کشت داده شده و در انکوباتور با دمای ۳۷درجه سانتی‌گراد و ۵ درصد دی اکسید کربن نگهداری شدند.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-12-22]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.5.0]

جهت شمارش سلولهای سرطانی کولورکتال، پس از حذف محیط کشت، فلاسک حاوی سلول سرطانی کلورکتال با ۱ میلی لیتر PBS شستشو داده شد و پس از آن با محلول ۰/۰۵ درصد حجمی تریپسین/EDTA به مدت ۵ دقیقه در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، سلولها آنکوبه شدند. سپس از محیط کشت جمع آوری شد و با دور RPM ۱۲۰۰ به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ گردید. رسوب سلولی حاصل شده، با ۱ میلی لیتر محیط کشت پیپتاژ شد تا تعداد سلولها، با استفاده از محلول ۱:۱ تریپان بلو/PBS و با کمک لام نئوبار و میکروسکوپ نوری محاسبه شد. پس از حصول اطمینان از عدم آلودگی، از فلاسکهای با درصد بالای ۹۰درصد برای ادامه مطالعه استفاده شد.

تیمار سلولا و بررسی سمیت با تکنیک MTT assay (Multi -Table Tournamen)

برای بررسی سمیت پروپرانول و نوراپی نفرین بر سلول‌ها، ابتدا 10^4 سلول در هر چاهک پلیت ۹۶ خانه منتقل شدند. سپس سلول‌ها با غلظت‌های مختلف ۵-۱۰-۲۰-۴۰-۶۰-۸۰-۱۰۰-۱۵۰-۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر از نور اپی نفرین و پروپرانولول به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵ درصد دی اکسید کربن تیمار شدند. برای ارزیابی میزان سمیت تیمارها بر سلول‌ها از تکنیک assay MTT استفاده شد. این تکنیک یک روش رنگ سنجی، بر پایه تجزیه نمک‌های تترازولیوم (زرد رنگ) در میتوکندری سلول-های زنده و تبدیل این نمک به فورمازان است. ترکیبات نامحلول فورمازان در حضور EDTA به رنگ بنفش در می‌آیند. جذب نوری این ترکیب در طول موج ۵۷۰ نانومتر با استفاده از دستگاه الایزا قابل اندازه گیری است.

جهت انجام تست MTT، به مایع رویی سلول‌ها ۱۰ میکرولیتر محلول MTT (۵ میلی گرم بر میلی لیتر) اضافه و پلیت‌ها به مدت ۳ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد آنکوبه شدند. سپس محیط رویی سلول‌ها با احتیاط برداشته شده و به هر چاهک ۱۰۰ میکرولیتر DMSO اضافه شد. میزان جذب نوری توسط دستگاه ELISA-Reader (Biotech, Germany) در طول موج ۵۷۰ نانومتر خوانش شد. درصد بقای سلول با استفاده از رابطه (۱) و سمیت تیمارها از طریق رابطه (۲) محاسبه گردید.

رابطه ۱:

$$\frac{\text{میانگین جذب نمونه تیمار شده}}{\text{میانگین جذب نمونه کنترل منفی}} \times 100 = \text{درصد بقای سلول}$$

رابطه ۲:

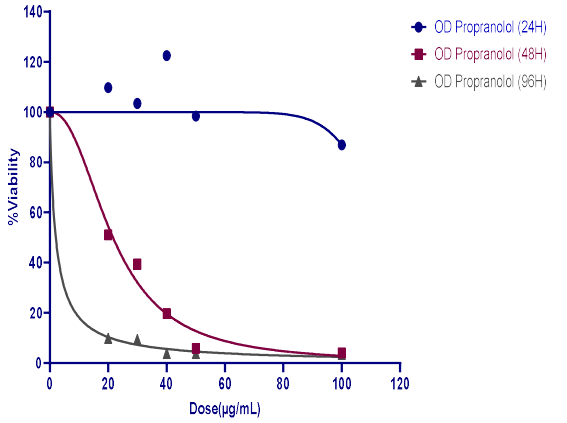
درصد بقای سلول- 100 = درصد سمیت سلولی

تحلیل آماری

تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار IBM SPSS 22 و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه (one way ANOVA) و تست Post HOC با ارزیابی واریانس‌ها با آزمونهای LSD و Tukey انجام شد.

یافته‌ها

به منظور بررسی اثر سمیت پروپرانولول و نوراپی نفرین بر بقا و رشد سلول‌های سرطان کلورکتال، میزان زنده مانی سلول‌های رده C139 در غلظت‌های تیمار شده مورد بررسی قرار گرفت. نتایج تاثیر پروپرانولول نشان داد که در ۲۴ ساعت غلظت‌های به کار رفته منجر به مرگ و میر ۵۰ درصدی در سلول‌ها نشد($p=۰/۰۱۵$). اما بعد از ۴۸ ساعت در غلظت ۳۰/۱۱ µg/mL به میزان۵۰ درصد سلول‌ها از بین رفتند($p=۰/۰۳$). بعد از گذشت ۹۶ ساعت غلظت ۳/۴۲ µg/mL منجر به مرگ و میر ۵۰ درصدی در سلول‌ها شد ($p<۰/۰۰۰۱$) (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه تاثیر غلظت‌های تیمار شده پروپرانولول بر زنده مانی رده سلولی Caco2 در سه زمان ۲۴، ۴۸ و ۹۶ ساعت. در مقایسه با نمونه کنترل IC50 در طی ۴۸ ساعت ۳۰/۱۱ µg/mL ($p=۰/۰۳$) و بعد ۹۶ ساعت ۳/۴۲ µg/mL ($p<۰/۰۰۰۱$) مشاهده شد.

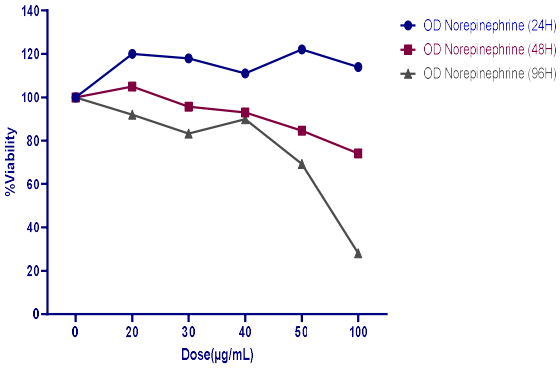
جهت تیمار سلول‌ها با نوراپی نفرین از غلظت‌های مشابه پروپرانول استفاده شد تا بین نتایج حاصله مقایسه‌ای انجام شود. نتایج نشان داد که غلظت‌های استفاده شده در زمان-های ۲۴ و ۴۸ ساعت خاصیت توکسیکی چندانی بر سلول‌ها نداشتند ($p>۰/۰۵$). اما بعد از ۹۶ ساعت در غلظت ۹۱/۱ µg/mL منجر به مرگ و میز ۵۰ درصدی در سلول‌ها شد ($p=۰/۰۰۱$) (نمودار ۲).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-12-22]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.5.0]

جدول ۱. درصد زنده مانی سلول‌های Caco2 تحت تاثیر تیمارهای پروپرانولول و نوراپی نفرین در سه زمان ۲۴، ۴۸ و ۹۶ ساعت

درصد زندمانی پروپرانول (۹۶ ساعت)			درصد زندمانی پروپرانول (۴۸ ساعت)			درصد زندمانی پروپرانول (۲۴ ساعت)			
تعداد	انحراف معیار	میانگین	تعداد	انحراف معیار	میانگین	تعداد	انحراف معیار	میانگین	دوز (میکروگرم/میلی لیتر)
۳	۱/۳۳۸	۱۰۰	۳	۱/۳۳۳	۱۰۰	۳	۱/۳۳۸	۱۰۰	۰
۳	۰/۱۲۲	۸/۳	۳	۳/۰۵۸	۷۹/۹	۳	۵/۴۶۰	۱۰۹/۷	۲۰
۳	۱/۷۸۵	۹/۴	۳	۴/۰۴۴	۵۵/۵	۳	۷/۱۴۹	۱۰۳/۴	۳۰
۳	۰/۰۸۳	۹/۲	۳	۴/۹۶۷	۳۰/۹۳	۳	۱/۱۹۶	۱۲۲/۵	۴۰
۳	۰/۳۰۲	۸/۵	۳	۱/۰۸۳	۲۰/۶	۳	۴/۶۴۱	۹۸/۴	۵۰
۳	۰/۰۰۶	۶/۴	۳	۰/۱۴۹	۶/۴	۳	۲/۵۰۱	۸۶/۹	۱۰۰
درصد زندمانی نوراپی نفرین (۹۶ ساعت)			درصد زندمانی نوراپی نفرین (۴۸ ساعت)			درصد زندمانی نوراپی نفرین (۲۴ ساعت)			دوز (میکروگرم/میلی لیتر)
۳	۱/۳۳۸	۱۰۰	۳	۱/۳۳۸	۱۰۰	۳	۱/۳۳۸	۱۰۰	۰
۳	۳/۱۳۵	۹۱/۹	۳	۸/۹۲۴	۱۰۵/۲	۳	۱/۹۰۵	۱۲۰/۱	۲۰
۳	۱/۳۰۳	۸۳/۳	۳	۵/۷۵۳	۹۵/۷	۳	۱/۴۱۰	۱۱۷/۹	۳۰
۳	۴/۷۰۳	۹۴/۵	۳	۴/۰۵۲	۸۹/۵	۳	۲/۰۹۰	۱۱۰/۹	۴۰
۳	۳/۶۶۱	۷۷/۱	۳	۳/۰۲۰	۸۲/۴	۳	۲/۴۰۹	۱۲۲/۱	۵۰
۳	۳/۷۳۴	۳۲/۱	۳	۱/۵۸۶	۷۸/۸	۳	۳/۳۴۴	۱۱۴/۱	۱۰۰

درصد زنده مانی سلول‌ها تحت تاثیر پروپرانولول و نوراپی نفرین در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۹۶ ساعت در جدول ۱ به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است.



نمودار ۲. مقایسه تاثیر غلظت‌های تیمار شده نوراپی نفرین بر زنده مانی رده سلولی Caco2 در سه زمان ۲۴، ۴۸ و ۹۶ ساعت. در مقایسه با نمونه کنترل IC50 در طی ۲۴ و ۴۸ ساعت تفاوت معنی دار نبود (p>۰/۰۵). اما بعد از ۹۶ ساعت ۹۱/۱ µg/mL (p=۰/۰۰۱) مشاهده شد.

بحث

در طول توسعه و شکل گیری بافت‌های توموری از جمله سرطان روده بزرگ، جهش‌های ژنتیکی متعددی در سلول‌های اپیتلیال روده بروز می‌کند که اغلب منجر به کاهش آپوپتوز سلول‌های اپیتلیالی می‌شوند. با وجود آنکه عوامل مسئول در بروز این جهش‌ها و نیز شکل‌گیری و توسعه و متاستاز بافت-های توموری همچنان سوال برانگیز است، اما به نظر می‌رسد استرس می‌تواند نقش مهمی در این زمینه داشته باشد. نوراپی نفرین به عنوان نوروترنسمیتر مسئول استرس در بدن، نقش-های فیزیولوژیک فراوانی دارد. با این حال ترشح مزمن آن می‌تواند هموستازی بسیاری از فرایندهای بیوشیمیایی بدن را مختل کند (۹).

در مقابل، پروپرانولول دارویی با هدف کاهش عملکرد گیرنده-های نورآدرنالین است و عوارض سطح بالای نوراپی نفرین در بدن مانند طپش قلب و یا افزایش فشار خون را کاهش می-دهد. مطالعه تیمار سلول‌های HepG2 و HepG2.2.15 به عنوان سلول‌های سرطان کبد با غلظت‌های مختلف پروپرانولول نشان داد تکثیر این سلول‌ها توسط غلظت‌های ۴۰ و ۸۰ میکرومول در لیتر پروپرانولول مهار می‌شود. بر اساس نتایج این تحقیق، پروپرانولول بیان گیرنده آدرنرژیک مانند β-2 و β-1 را کاهش داده و به این ترتیب باعث القای آپوپتوز در سلول-های سرطانی کبد می‌شود، با این حال پروپرانولول آپوپتوز را در سلول‌های سالم کبدی القا نمی‌کند (۱۴).

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-12-22]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.5.0]

در پژوهشی تأثیر نوراپی نفرین و آنتاگونیست‌های آن را در شرایط آزمایشگاهی، بر فعالیت مهاجرتی سلول‌های سرطان کولون SW 480 بررسی شد. نتیجه نشان داد که نوراپی نفرین توان مهاجرت در این سلول‌ها را افزایش داده و این توانمندی با غلظت نوراپی نفرین رابطه مستقیم داشت. درحالی که تیمار با غلظتهای مختلف پروپرانولول و آتنولول به عنوان آنتاگونیست‌های نوراپی نفرین این فرایند را متوقف می‌کرد (۱۵).

در مطالعات دیگر مشخص شده که نوراپی نفرین به طور قابل توجهی، رشد تومور متاستاتیک گوارش را افزایش داده و درمان با پروپرانولول رشد تومور متاستاتیک را به صورت معنی‌داری کاهش می‌دهد (۱۶). همچنین در پژوهش دیگری مشخص شد که غلظت ۱۰۰ میکرومولار پروپرانولول در شرایط آزمایشگاهی، اثر ضد تکثیری راپامایسین را بر سلول‌های PC3 سرطان پروستات انسانی تقویت می‌کند (۱۷).

با توجه به اهمیت نوراپی نفرین و داروهای سرکوب کننده آن مانند پروپرانولول در توسعه و یا درمان تومورها، هدف از این تحقیق بررسی اثر دو ماده نوراپی نفرین و پروپرانولول بر میزان مرگ و میر سلول‌های سرطان کولون بود. برای این منظور ابتدا سلول‌های سرطانی Caco2 تحت تیمار با غلظت‌های متفاوت نوراپی نفرین و پروپرانولول در سه زمان ۲۴، ۴۸ و ۹۶ ساعت قرار گرفتند. نتایج نشان داد که بعد از ۹۶ ساعت از تیمار سلول‌ها با نوراپی نفرین، در غلظت ۹۱/۱ µg/mL می‌تواند منجر به کاهش ۵۰ درصدی در رشد سلول‌های توموری شود، درحالی که پروپانولول در ۴۸ ساعت با غلظت ۳۰/۱۱ µg/mL و بعد از ۹۶ ساعت با غلظت ۳/۴۲ µg/mL توانست از رشد و تکثیر سلول‌های توموری جلوگیری کند. این داده‌ها با نتایج سایر مطالعات در حوزه بیوشیمی سلولی نیز منطبق است. بر اساس مطالعات لوتگندورف و همکارانش، اثرات پروتومور و پرومتاستاتیک اپی نفرین و نوراپی نفرین عمدتاً از طریق مسیر سیگنالینگ گیرنده β-آدرنرژیک انجام می‌شود.

مطالعات پیش بالینی آنها نشان داد که مهار سیگنالینگ β-AR توسط یک بتا بلوکر می‌تواند فرآیندهای سلولی متعددی را که در پیشرفت سرطان پستان نقش دارند، از جمله تکثیر سلول‌های تومور، توسعه متاستاز، آپوپتوز، تهاجم به ماتریکس خارج سلولی، فعال شدن متالوپروتئازهای ماتریکس، بیان پروتئینهای التهابی و کموتاکتیکی را مهار کند (۱۸).

در مطالعه مشابهی که Acevedo و همکارانش در سال ۲۰۲۲ بر روی سرطان تخمدان و داروی شیمی درمانی اولاپاریب انجام دادند، مشخص شد که این ماده شیمی درمانی در ۴۸ ساعت با غلظت ۱۹ میکرومولار ، در ۷۲ ساعت با ۲۸/۵ میکرومولار ، در ۹۶ ساعت با ۱۴/۵ میکرومولار و در ۱۲۰ ساعت با ۸ میکرومولار غلظت می تواند منجر به مرگ و میر ۵۰ درصدی در سلول‌ها شود (۱۹). این نتیجه هم راستای نتیجه به دست آمده از پروپرانولول بود که با طولانی شدن زمان تاثیر دارو، با غلظت کمتری IC50 را منجر می شود.

از آنجا که سرطان کولون یکی از انواع سرطان با بیشترین شیوع است و توسعه داروی جدید بر روی گیرنده های ضد فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) یا ضد فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) متمرکز شده است. به نظر می‌رسد رویکردهای درمانی جدید مانند ایمونوتراپی مهارکننده‌های ایست بازرسی چرخه سلولی، با نتایج ناامیدکننده‌ای در این نوع بیماری مواجه شده است، به ویژه در مقایسه با سایر انواع سرطان با شیوع بالا مانند سرطان ریه باشد. بیماران مبتلا به سرطان کولون اغلب دارای یک سری بیماری‌های مزمن همراه هستند که نیاز به درمان دارند. اخیراً، داروهایی که برای اولین بار در یک بیماری مورد استفاده قرار می‌گرفتند، ثابت شده‌اند که به همان اندازه در درمان سایر بیماری‌ها نیز می‌توانند مؤثر یا حتی موثرتر باشند. به عنوان مثال آمانتادین که به عنوان دارو برای درمان آنفولانزای نوع A استفاده می‌شد، برای درمان دیسکینزی ناشی از بیماری پارکینسون نیز موثر است؛ یا تالیدومید که برای درمان تهوع صبحگاهی و اضطراب در دوران بارداری استفاده می‌شد، اخیراً برای درمان مجموعه‌ای از شرایط مختلف مانند جذام و مولتیپل میلوما در انکولوژی بازکشف شده است (۲۰). اگر متوجه شویم داروهای قدیمی که قبلاً برای درمان سایر نشانه‌ها تأیید شده‌اند می‌توانند برای درمان بیماری‌های دیگر از جمله سرطان‌ها مفید باشند، از هزینه‌هایی که معمولاً برای کشف مولکول‌های جدید و آزمایش‌های مرتبط با آن صرف می‌شود، می‌توان کاملاً اجتناب کرد. لذا بر این اساس در مطالعه حاضر تاثیر پروپرانولول و نوراپی نفرین بر رده سلول سرطانی Caco2 مورد بررسی قرار گرفت.

استرس جزء جدایی ناپذیر زندگی مدرن است. از طرف دیگر پروپرانولول به طور گسترده از نظر بالینی استفاده می‌شود. با توجه به داده‌های نمودارهای مقایسه‌ای پروپرانولول و نوراپی نفرین در این تحقیق به نظر می‌رسد با اینکه هر دو افزودنی اثر سمیت بر روی سلول‌ها داشتند، پروپرانولول سمیت بیشتری بر روی سلول‌های سرطانی کلورکتال Caco2 نسبت به نوراپی نفرین دارد. نتایج این مطالعه تایید کننده آن است که بتا بلوکرها کاربردهای بالینی جدیدی را در پزشکی نشان

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-12-22]
[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.5.0]

می‌دهند که برای افزایش بازدهی درمان‌های دارویی سرطان-ها، به ویژه سرطان کولورکتال بسیار جذاب هستند. مطالعات بیشتر در زمینه بالینی می‌تواند نتایج امیدوارکننده‌ای را به همراه داشته باشد.

REFERENCES

1. Faroughi F, Fathnezhad-Kazemi A, Sarbakhsh P. Factors affecting quality of life in women with breast cancer: a path analysis. BMC Womens Health 2023;23:578.

2. Alzahrani SM, Al Doghaither HA, Al-Ghafari AB. General insight into cancer: An overview of colorectal cancer (Review). Mol Clin Oncol 2021;15:271.

3. Faulkner S, Jobling P, March B, Jiang CC, Hondermarck H. Tumor Neurobiology and the War of Nerves in Cancer. Cancer Discov 2019;9:702-710.

4. Ceyhan GO, Liebl F, Maak M, Schuster T, Becker K, Langer R, et al. The severity of neural invasion is a crucial prognostic factor in rectal cancer independent of neoadjuvant radiochemotherapy. Ann Surg 2010;252:797-804.

5. Cole SW, Sood AK. Molecular pathways: beta-adrenergic signaling in cancer. Clin Cancer Res 2012;18:1201-6.

6. Sharkawi FZ, Shemy HA, Khaled H. Anticancer activity of some commercial antihypertensive drugs by Neutral Red assay. Life Sci J 2013;10:609-613.

7. Thaker PH, Lutgendorf SK, Sood AK. The neuroendocrine impact of chronic stress on cancer. Cell cycle 2007;6:430-3. DOI: 10.4161/cc.6.4.3829

8. Barron TI, Sharp L, Visvanathan K. Beta-adrenergic blocking drugs in breast cancer: a perspective review. Ther Adv Med Oncol 2012;4:113-25.

9. Guo K, Ma Q, Wang L, Hu H, Li J, Zhang D. Norepinephrine-induced invasion by pancreatic cancer cells is inhibited by propranolol. Oncol Rep 2009;22:825-30.

10. Pimentel MA, Chai MG, Le CP, Cole SW, Sloan EK, Eds. Sympathetic nervous system regulation of metastasis. Madame Curie Bioscience Database: Landes Bioscience; 2013.

11. Caparica R, Bruzzone M, Agostinetto E, De Angelis C, Fêde Â, Ceppi M, de Azambuja E. Beta-blockers in early-stage breast cancer: a systematic review and meta-analysis. ESMO Open 2021;6:100066.

12. Al-Majed AA, Bakheit AHH, Abdel Aziz HA, Alajmi FM, AlRabiah H. Propranolol. Profiles Drug Subst Excip Relat Methodol 2017;42:287-338.

13. Verhoeckx K, Cotter P, López-Expósito I, Kleiveland C, Lea T, Mackie A, Requena T, Swiatecka D, Wichers H, Eds. The Impact of Food Bioactives on Health: in vitro and ex vivo models [Internet]. Cham (CH): Springer; 2015.

14. Wang F, Liu H, Wang F, Xu R, Wang P, Tang F, et al. Propranolol suppresses the proliferation and induces the apoptosis of liver cancer cells. Mol Med Rep 2018;17:5213-5221.

15. Masur K, Niggemann B, Zanker KS, Entschladen F. Norepinephrine-induced migration of SW 480 colon carcinoma cells is inhibited by beta-blockers. Cancer Res 2001;61:2866-9.

16. Hu Q, Liao P, Li W, Hu J, Chen C, Zhang Y. Clinical use of propranolol reduces biomarkers of proliferation in gastric cancer. Front Oncol 2021;11:613-628.

17. Brohée L, Demine S, Willems J, Arnould T, Colige AC, Deroanne CF. Lipin-1 regulates cancer cell phenotype and is a potential target to potentiate rapamycin treatment. Oncotarget 2011;1126:1-15.

18. Lutgendorf SK, Sood AK, Antoni MH. Host factors and cancer progression: biobehavioral signaling pathways and interventions. J Clin Oncol 2010;28:4094-4098.

19. Acevedo Santiago A, Cruz Robles M, Monteiro AN, Armaiz Pena GN. Characterizing the Contribution of Adrenergic Signaling to Olaparib Resistance in Ovarian Cancer Cells. The FASEB J 2022;S1:36-41.

20. Giampieri, R. Cantini, L. Giglio, E. Bittoni, A. Lanese, A. Crocetti, S. et al. Impact of Polypharmacy for Chronic Ailments in Colon Cancer Patients: A Review Focused on Drug Repurposing. Cancers 2020;12:2724.

[Downloaded from tmuj.iautmu.ac.ir on 2024-12-22]

[DOR: 20.1001.1.10235922.1403.34.4.5.0]