

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 Naderi¹, Najmeh Hadizadeh Shirazi², Zahra Tahmasebi Fard²

¹ Department of Biology, Science and Research Branch, Science and Research Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

²Department 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 (0-100 μ g/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 μ g/mL could lead to 50% mortality. After 96 hours, propranolol with a concentration of 3.42 μ g/mL and norepinephrine with a concentration of 91.1 μ g/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, ztahmasebfard@iau.ac.ir

ORCID ID: 0000-0001-5946-4641, 0000-0002-9104-6308

Received: 19 Jan May 2024; **Accepted:** 7 Apr 2024

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 آزاد اسلامی، 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 نوراپی نفرین و پروپرانولول بر رده سلولی کلورکتال با روش MTT assay بود.

روش بررسی: رده سلولی Caco-2 از بانک سلولی مرکز تحقیقات انسیستیتو پاستور ایران خریداری شد. بعد از کشت سلولی، تحت تیمار ۲۴، ۴۸ و ۹۶ ساعت با غلظت‌های سریالی (۰-۱۰۰ µg/mL) پروپرانولول و نوراپی نفرین قرار گرفت و میزان سمیت تیمارها، نسبت به گروه کنترل، با تست MTT assay رزیابی 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 افزونی اثر سمیت بر روی سلول‌ها داشتند، پروپرانولول سمیت بیشتری بر روی سلول‌های سرطانی کلورکتال Caco-2 نسبت به نورآدرنالین داشت. مطالعات بیشتری، در زمینه کاربردهای بالینی جدید برای پروپرانولول، پیشنهاد می‌شود.

وازگان کلیدی: رده سلول سرطان کلورکتال ۲- Caco-2، نوراپی نفرین، پروپرانولول، MTT assay

پیش‌بینی 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 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

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.

آدرس نویسنده مسئول: گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد رودهن، رودهن، ایران، هادی زاده شیرازی، زهرا طهماسبی فرد

(email: Na.hadizade@jau.ac.ir ztahmasebfard@jau.ac.ir &)

ORCID ID: 0000-0001-5946-4641 & 0000-0002-9104-6308

تاریخ دریافت مقاله: ۱۴۰۲/۱۰/۲۹

تاریخ پذیرش مقاله: ۱۴۰۳/۱/۱۹

استفاده می شود (۱۲). همچنین بر اساس نتایج حاصل از مطالعات، اثرات ضد رگزایی و ضد توموری مواد شیمی درمانی را نیز افزایش می دهد. این دارو تکثیر سلول های سرطانی پانکراس را با بلوکه کردن مسیر پیام رسانی گیرنده بتا آدرنرژیک و القای آپوپتوز مهار می کند (۶).

رده سلولی اپیتلیال انسان (Caco-2) به عنوان مدلی از سلول اپی تلیال روده، به طور گسترده در مطالعات سرطان شناسی استفاده می شود. این رده سلولی در اصل از سرطان روده بزرگ مشتق شده و از برتی های آن، داشتن توانایی تمایز خود به خود به تک لایه ای از سلول ها با بسیاری از خواص معمولی آنتروسیت های جذبی لایه رویی پرز های روده کوچک است (۱۳). با توجه به اهمیت و گسترش روز افزون سرطان کولورکتال، در این تحقیق با کمک تکنیک های آزمایشگاهی، اثرات سمیت سلولی نورآدرنالین و پروپرانولول بر رده سلولی C139، بررسی شد.

مواد و روشها

راعیت 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 / ۱ میلی 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 تیماره ها، از استوک اصلی بصورت سریالی غلظت های ۰-۵-۱۰-۲۰-۴۰-۶۰-۸۰-۱۰۰-۱۵۰-۲۵۰ و ۵۰۰ میکرو گرم بر میلی لیتر اماده شد. حلal تیماره ها، آب مقطر دیونیزه بود و هر غلظت با سه بار تکرار بررسی شد.

کشت سلول و شمارش سلول ها

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

بسیاری موارد می تواند 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 می شود. با این وجود نوراپی نفرین با مهار پاسخ های اینمی ضد تومور، پیشرفت سرطان را افزایش می دهد. مطالعات اخیر نشان داده اند که افزایش هورمون های استرس زا در استرومای تومور، رفتار سلول های سرطانی را تهاجمی تر کرده و بر پیشرفت سرطان تأثیر می گذارد (۳). CRC به شدت توسط فیبرهای خود مختار از جمله فیبرهای آدرنرژیک و نورآدرنرژیک عصب دهی می شود 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 سلول های سرطانی مختلف تنظیم می کند (۵).

گیرنده های بتا آدرنرژیک یکی از گیرنده های مرتبط با سرطان و استرس است (۶، ۷). بیام رسانی بتا آدرنرژیک چندین فرایند بیولوژیکی را تنظیم می کند که مربوط به آغاز و پیشرفت سرطان است. نوروترانسمیترهای اپی نفرین و نوراپی نفرین، آگونیست های فیزیولوژیکی برای گیرنده های بتا آدرنرژیک هستند (۸). مقادیر بالای کاتکول-آمین ها در استرس مزمن، برای مدت طولانی، به عنوان یک عامل خطرناک برای سرطان محسوب می شوند (۹). بنابراین بلوکه کننده های گیرنده های بتا آدرنرژیک می توانند علیه پیشرفت انواع مختلفی از تومورها نقش مهار کننده داشته باشند (۱۰).

بتابلوکرهای را می توان بر اساس میل آنها به گیرنده های مختلف بتا آدرنرژیک به دو دسته β_1 انتخابی و غیر انتخابی طبقه بندی کرد. برخی از مطالعات پیش بالینی نشان می دهند که به طور خاص فعل شدن گیرنده β_2 - آدرنرژیک ممکن است رگزایی، تکثیر و تهاجم را تعدیل کند. بتابلوکرهای غیر انتخابی مانند پروپرانولول با فعالیت در برابر گیرنده های β_2 - آدرنرژیک، می توانند این اثرات را مسدود کرده، رشد سرطان را مهار کرده و حساسیت به گیرنده HER2 در پستان بازگرداند (۱۱).

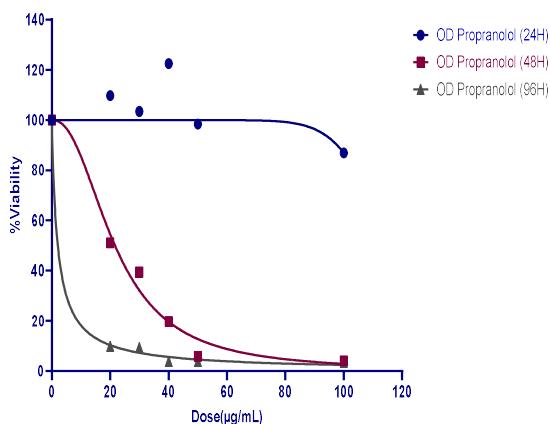
برای کنترل استرس از داروهای مختلفی استفاده می شود که یکی از معمول ترین آنها داروهای بتا بلوكر مانند پروپرانولول است. پروپرانولول هیدروکلراید برای کنترل فشار خون بالا، فتوکروموموسيتون، انفاركتوس ميوکارد و آريتمی های قلبی

تحلیل آماری

تحلیل آماری داده‌ها با استفاده از نرم افزار IBM SPSS 22 و آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه (one way HOC) و تست ANOVA با ارزیابی واریانس‌ها با آزمونهای Post Tukey و LSD 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 ($p=0.15$). اما بعد از ۴۸ ساعت در غلظت $30\text{ }\mu\text{g/mL}$ به میزان ۵۰ درصد سلول‌ها از بین رفتند ($p=0.03$). بعد از گذشت ۹۶ ساعت غلظت ارزیابی میزان سمتیت تیمارها بر سلول‌ها در سلول‌ها شد ($p<0.001$) (نمودار ۱).



نمودار ۱. مقایسه تاثیر غلظت‌های تیمار شده پروپرانولول بر زنده مانی رده سلولی Caco2 در سه زمان ۴۸، ۲۴ و ۹۶ ساعت. در مقایسه با نمونه کنترل IC50 در طی $48\text{ }\mu\text{g/mL}$ ساعت $30/11$ ($p=0.03$) و بعد ۹۶ ساعت $3/42$ ($p<0.001$) 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 زمان‌های ۲۴ و ۴۸ ساعت خاصیت توکسیکی چندانی بر سلول‌ها نداشتند ($p>0.5$). اما بعد از ۹۶ ساعت در غلظت $30\text{ }\mu\text{g/mL}$ منجر به مرگ و میر ۵۰ درصدی در سلول‌ها شد ($p=0.01$) (نمودار ۲).

جهت شمارش سلولهای سرطانی کلورکتال، پس از حذف محیط کشت، فلاسک حاوی سلول سرطانی کلورکتال با ۱ میلی لیتر PBS شستشو داده شد و پس از آن با محلول 0.5 mg/mL EDTA به مدت ۵ دقیقه در دمای 37°C 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 $1:1$ 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 ۹۰ درصد برای ادامه مطالعه استفاده شد.

تیمار سلولاً و بررسی سمتیت 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 $10-15-20-25-30-40-60-80-100\text{ }\mu\text{g/mL}$ پروپرانولول به مدت ۵ دقیقه اکسید کربن تیمار سلول‌ها از تکنیک assay MTT استفاده شد. این تکنیک یک روش رنگ سنجی، بر پایه تجزیه نمک‌های تترازولیوم (زرد رنگ) در میتوکندری سلول‌های 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 570 nm با استفاده از دستگاه الایزا قابل اندازه گیری است.

جهت انجام تست MTT، به مایع رویی سلول‌ها $10\text{ }\mu\text{l}$ میکرولیتر محلول MTT (5 mg/mL گرم بر میلی لیتر) اضافه و پلیت‌ها به مدت ۳ ساعت در دمای 37°C درجه سانتی‌گراد آنکوبه شدند. سپس محیط رویی سلول‌ها با احتیاط برداشته شده و به هر چاهک $100\text{ }\mu\text{l}$ میکرولیتر DMSO اضافه شد. میزان جذب نوری توسط دستگاه ELISA-Reader (Biotech, Germany) در طول موج 570 nm خوانش شد. درصد بقای سلول با استفاده از رابطه (۱) و سمتیت تیمارها از طریق رابطه (۲) محاسبه گردید.

رابطه ۱:

$$\frac{\text{میانگین جذب تمهیه تیمار شده}}{\text{میانگین جذب تمهیه کنترل منی}} \times 100$$

میانگین جذب تمهیه کنترل منی = درصد بقای سلول

رابطه ۲:

$$\text{درصد بقای سلول} - 100 = \text{درصد سمتیت سلولی}$$

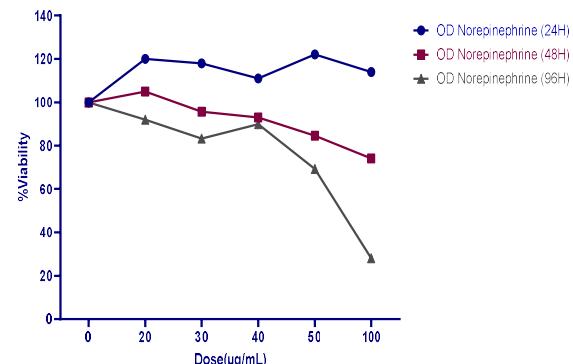
جدول ۱. درصد زنده مانی سلول های Caco2 تحت تأثیر تیمارهای پروپرانولول و نوراپی نفرین در سه زمان ۴۸، ۲۴ و ۹۶ ساعت

	درصد زنده مانی پروپرانولول			درصد زنده مانی پروپرانول			درصد زنده مانی پروپرانول		
	درصد زنده مانی پروپرانولول (۲۴ ساعت)	درصد زنده مانی پروپرانول (۴۸ ساعت)	درصد زنده مانی پروپرانول (۹۶ ساعت)	درصد زنده مانی پروپرانولول (۲۴ ساعت)	درصد زنده مانی پروپرانول (۴۸ ساعت)	درصد زنده مانی پروپرانول (۹۶ ساعت)	درصد زنده مانی نوراپی نفرین (۲۴ ساعت)	درصد زنده مانی نوراپی نفرین (۴۸ ساعت)	درصد زنده مانی نوراپی نفرین (۹۶ ساعت)
.	۱۰۰	۱/۳۳۸	۳	۱۰۰	۱/۳۳۳	۳	۱۰۰	۱/۳۳۸	۳
۲۰	۱۰۹/۷	۵/۴۶۰	۳	۷۹/۹	۳۰/۵۸	۳	۸/۳	۰/۱۲۲	۳
۳۰	۱۰۳/۴	۷/۱۴۹	۳	۵۵/۵	۴/۰۴۴	۳	۹/۴	۱/۷۸۵	۳
۴۰	۱۲۲/۵	۱/۱۹۶	۳	۳۰/۹۳	۴/۹۶۷	۳	۹/۲	۰/۰۸۳	۳
۵۰	۹۸/۴	۴/۶۴۱	۳	۲۰/۶	۱/۰۸۳	۳	۸/۵	۰/۳۰۲	۳
۱۰۰	۸۶/۹	۲/۵۰۱	۳	۶/۴	۰/۱۴۹	۳	۶/۴	۰/۰۰۶	۳
درصد زنده مانی نوراپی نفرین (میکروگرم/میلی لیتر)									
	درصد زنده مانی نوراپی نفرین (۲۴ ساعت)	درصد زنده مانی نوراپی نفرین (۴۸ ساعت)	درصد زنده مانی نوراپی نفرین (۹۶ ساعت)						
.	۱۰۰	۱/۳۳۸	۳	۱۰۰	۱/۳۳۸	۳	۱۰۰	۱/۳۳۸	۳
۲۰	۱۲۰/۱	۱/۹۰۵	۳	۱۰۵/۲	۸/۹۲۴	۳	۹۱/۹	۳/۱۳۵	۳
۳۰	۱۱۷/۹	۱/۴۱۰	۳	۹۵/۷	۵/۷۵۳	۳	۸۳/۳	۱/۳۰۳	۳
۴۰	۱۱۰/۹	۲/۰۹۰	۳	۸۹/۵	۴/۰۵۲	۳	۹۴/۵	۴/۷۰۳	۳
۵۰	۱۲۲/۱	۲/۴۰۹	۳	۸۲/۴	۳/۰۲۰	۳	۷۷/۱	۳/۶۶۱	۳
۱۰۰	۱۱۴/۱	۳/۳۴۴	۳	۷۸/۸	۱/۵۸۶	۳	۳۲/۱	۳/۷۳۴	۳

اپیتلیال روده بروز می کند که اغلب منجر به کاهش آپوپتوز سلول های اپیتلیالی می شوند. با وجود آنکه عوامل مسئول در بروز این جهش ها و نیز شکل گیری و توسعه و متاستاز بافت های توموری همچنان سوال برانگیز است، اما به نظر می رسد استرس می تواند نقش مهمی در این زمینه داشته باشد. نوراپی نفرین به عنوان نوروترنسمیتر مسئول استرس در بدن، نقش های فیربولوژیک فراوانی دارد. با این حال ترشح مزمن آن می تواند هموستازی بسیاری از فرایندهای بیوشیمیایی بدن را مختل کند (۹).

در مقابل، پروپرانولول دارویی با هدف کاهش عملکرد گیرنده های نورا آدرنالین است و عوارض سطح بالای نوراپی نفرین در بدن مانند طپش قلب و یا افزایش فشار خون را کاهش می دهد. مطالعه تیمار سلول های HepG2 و HepG2.15 به عنوان سلول های سرطان کبد با غلظت های مختلف پروپرانولول نشان داد تکثیر این سلول ها توسط غلظت های ۴۰ و ۸۰ میکرومول در لیتر پروپرانولول مهار می شود. بر اساس نتایج این تحقیق، پروپرانولول بیان گیرنده آدرنرژیک مانند β -۲ و β -۱ را کاهش داده و به این ترتیب باعث القای آپوپتوز در سلول های سلطانی کبد می شود، با این حال پروپرانولول آپوپتوز را در سلول های سالم کبدی القای نمی کند (۱۴).

درصد زنده مانی سلول ها تحت تأثیر پروپرانولول و نوراپی نفرین در زمان های ۴۸، ۲۴ و ۹۶ ساعت در جدول ۱ به صورت میانگین \pm انحراف معیار گزارش شده است.



نمودار ۲. مقایسه تأثیر غلظت های تیمار شده نوراپی نفرین بر زنده مانی رده سلولی Caco2 در سه زمان ۴۸، ۲۴ و ۹۶ ساعت. در مقایسه با نمونه کنترل IC50 در طی ۴۸ و ۲۴ ساعت تفاوت معنی دار نبود ($p > 0.05$). اما بعد از ۹۶ ساعت $91/1 \mu\text{g/mL}$ ($p = 0.001$) مشاهده شد.

بحث

در طول توسعه و شکل گیری بافت های توموری از جمله سرطان روده بزرگ، جهش های ژنتیکی متعددی در سلول های

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 سلول ها شود (۱۹). این نتیجه هم راستای نتیجه به دست آمده از پروپر انولول 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) متراکم شده است. به نظر می رسد رویکردهای درمانی جدید مانند ایمونوتراپی مهارکننده های ایست بازرسی چرخه سلوی، با نتایج نامیدکننده ای 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 بیماری های مزمن همراه هستند که نیاز به درمان دارند. اخیراً، داروهایی که برای اولین بار در یک بیماری مورد استفاده قرار می گرفتند، ثابت شده اند که به همان اندازه در درمان سایر بیماری ها نیز می توانند مؤثر یا حتی موثرتر باشند. به عنوان مثال آmantادین که به عنوان دارو برای درمان آنفولانزای نوع A استفاده می شد، برای درمان دیسکینزی ناشی از بیماری پارکینسون نیز موثر است؛ یا تالیدومید که برای درمان تهوع صبحگاهی و اضطراب در دوران بارداری استفاده می شد، اخیراً برای درمان مجموعه ای از شرایط مختلف مانند جذام و مولتیپل میلوما در انکولوژی باز کشف شده است (۲۰). اگر متوجه شویم داروهای قدیمی که قبل از درمان سایر نشانه ها تأیید شده اند می توانند برای درمان بیماری های دیگر از جمله سرطان ها مفید باشند، از آن زینه هایی که معمولاً برای کشف مولکول های جدید و آزمایش های مرتبط با آن صرف می شود، می توان کاملاً اجتناب کرد. لذا بر این اساس در مطالعه حاضر تاثیر پروپر انولول و نوراپی نفرین بر رده سلول سرطانی Caco2 مورد بررسی قرار گرفت.

استرس جزء جدایی ناپذیر زندگی مدرن است. از طرف دیگر پروپر انولول به طور گستره از نظر بالینی استفاده می شود. با توجه به داده های نمودارهای مقایسه ای پروپر انولول و نوراپی نفرین در این تحقیق به نظر می رسد با اینکه هر دو افزودنی اثر سمیت بر روی سلول ها داشتند، پروپر انولول سمیت بیشتری بر روی سلول های 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

در پژوهشی تأثیر نوراپی نفرین و آنتاگونویست های آن را در شرایط آزمایشگاهی، بر فعالیت مهاجرتی سلول های سرطان کولون SW 480 بررسی شد. نتیجه نشان داد که نوراپی نفرین توان مهاجرت در این سلول ها را افزایش داده و این توانمندی با غلظت نوراپی نفرین رابطه مستقیم داشت. در حالی که تیمار با غلظتهای مختلف پروپر انولول و آتنولول به عنوان آنتاگونویست های نوراپی نفرین این فرایند را متوقف می کرد (۱۵).

در مطالعات دیگر مشخص شده که نوراپی نفرین به طور قابل توجهی، رشد تومور متابستاتیک گوارش را افزایش داده و درمان با پروپر انولول رشد تومور متابستاتیک را به صورت معنی داری کاهش می دهد (۱۶). همچنین در پژوهش دیگری مشخص شد که غلظت ۱۰۰ میکرومولار پروپر انولول در شرایط آزمایشگاهی، اثر ضد تکثیری راپامایسین را بر سلول های PC3 سرطان پروستات انسانی تقویت می کند (۱۷).

با توجه به اهمیت نوراپی نفرین و داروهای سرکوب کننده آن مانند پروپر انولول در توسعه و یا درمان تومورها، هدف از این تحقیق بررسی اثر دو ماده نوراپی نفرین و پروپر انولول بر میزان مرگ و میر سلول های سرطان کولون بود. برای این منظور ابتدا سلول های سرطانی Caco2 تحت تیمار با غلظت های متفاوت نوراپی نفرین و پروپر انولول در سه زمان ۹۶، ۴۸ و ۲۴ ساعت تهوع گرفتند. نتایج نشان داد که بعد از ۹۶ ساعت از تیمار سلول ها با نوراپی نفرین، در غلظت $91/1 \mu\text{g/mL}$ می تواند منجر به کاهش ۵۰ درصدی در رشد سلول های توموری شود، در حالی که پروپر انولول در ۴۸ ساعت با غلظت $3/42 \mu\text{g/mL}$ و بعد از ۹۶ ساعت با غلظت $30/11 \mu\text{g/mL}$ توانست از رشد و تکثیر سلول های توموری جلوگیری کند. این داده ها با نتایج سایر مطالعات در حوزه بیوشیمی سلولی نیز منطبق است. بر اساس مطالعات لوتنگدورف و همکارانش، اثرات پروتومور و پرومتابستاتیک اپی نفرین و نوراپی نفرین عمده ای از طریق مسیر سیگنالینگ گیرنده β -آدرنرژیک انجام می شود.

مطالعات پیش بالینی آنها نشان داد که مهار سیگنالینگ β -AR توسط یک بتا بلوکر می تواند فرآیندهای سلولی متعددی را که در پیشرفت سرطان پستان نقش دارند، از جمله تکثیر سلول های تومور، توسعه متابستاز، آپوپتوز، تهاجم به ماتریکس خارج سلوی، فعل شدن ماتلوبروتئازهای ماتریکس، بیان پروتئینهای التهابی و کمotaکتیکی 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

می‌دهند که برای افزایش بازدهی درمان‌های دارویی سرطان-
بیشتر در زمینه بالینی می‌تواند نتایج امیدوارکننده‌ای را به
همراه داشته باشد.

ها، به ویژه سرطان کولورکتال بسیار جذاب هستند. مطالعات

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, Agostonetto 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, Wicher 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. Brohé 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.