Pejouhesh dar Pezeshki (i.e., Research in Medicine) **Original Article**

The Quarterly Journal of School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences 2022; Vol. 46; No. 2

Evaluation of anti-tumor and apoptotic effects of stigmasterol on MCL-1 and BCL-XL gene expression in animal models of breast cancer

Mandana Ameli-Mojarad[1], Shima Jahani[2], Hussein Jahan-Tighi[3], Shokoofe Noori[4*]

1- Department of Biology- Faculty of Basic Sciences –Kharazmi University of Tehran, Iran.
2- Department of Biochemistry, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
3- Department of Medicinal Plants, Agriculture- Jahad Organization of Sistan and Balouchestan Province, Zahedan, Iran.
4- Department of Biochemistry, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Received: September 18, 2021; Accepted: December 05, 2021

Abstract

Background and Aim: Breast cancer is the most common type of cancer in women. One of the causes of cancer mortality is the increased anti-apoptotic activity of cancer cells. Phytosterols are a group of natural compounds that inhibit the growth of various cancer cells through various mechanisms. Stigmasterol, as one of the compounds in the phytosterols group, has anti-cancer effects. In the present study, the anti-tumor and apoptotic effects of stigmasterol on the expression of MCL-1 and BCL-XL genes in animal models of breast cancer were investigated.

Methods: In our experimental study, 15 BALB/C mice in 3 groups were transplanted subcutaneously with a breast tumor. The first group received 6 mg/kg stigmasterol, the second group received 20 mg/kg cyclophosphamide, and the third group (control) received ethanol solution diluted with PBS (1:2) with intraperitoneal injection (IP). Tumor volume was measured for 10 days using digital caliper. Mice were then sacrificed and their tumor tissue was examined for changes in tumor size and the expression of BCL-XL and MCL-1 genes using real-time PCR.

Results: Treatment of tumor mice with stigmasterol reduced tumor size (*p<0.05) and also reduced the expression of anti-apoptotic genes (MCL-1, BCL-XL) with a significant difference as compared to the control group (***p <0.001).

Conclusion: Our findings indicate the anti-tumor and apoptotic properties of stigmasterol and introduces new insights into the production of effective natural compounds in the treatment of cancer.

Keywords: Stigmasterol; Breast Cancer; Anti-Apoptotic Genes (MCL-1, BCL-XL).

Please cite this article as: Ameli-Mojarad M, Jahani S, Jahan-Tighi H, Noori S. Evaluation of anti-tumor and apoptotic effects of stigmasterol on MCL-1 and BCL-XL gene expression in animal models of breast cancer. Pejouhesh dar Pezeshki. 2022;46(2):11-18.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.11.5]

*Corresponding Author: **Shokoofe Noori**; **Email:** shnoori@sbmu.ac.ir

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

پژوهش در پزشکی
مقاله پژوهشی
فصلنامه علمی-پژوهشی دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی-درمانی شهید بهشتی
دوره ٤٦، شماره ٢، سال ١٤٠١ شمسی، صفحات ١١ تا ١٨

بررسی اثر ضد توموری استیگماسترول بر بیان ژن‌های MCL-1 و BCL-XL در مدل‌های حیوانی سرطان پستان

ماندانا عاملی مجرد[1]، شیما جهانی[2]، حسین جهان‌تیغی[3]، شکوفه نوری[4*]

۱.-گروه بیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران.
۲- گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
۳- گروه گیاهان پزشکی، سازمان جهادکشاورزی سیستان و بلوچستان، زاهدان، ایران.
۴- گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۶/۲۷ تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۱۴

خلاصه

سابقه و هدف: سرطان پستان به عنوان شایع‌ترین نوع سرطان در زنان است. یکی از عوامل مرگ‌ومیر ناشی از سرطان افزایش فعالیت ضدآپوپتوزی سلول‌های سرطانی است. فیتوسترول‌ها گروهی از ترکیب‌های طبیعی هستند که از طریق مکانیسم‌های مختلفی سبب مهار رشد انواع سلول‌های سرطانی می‌شوند. استیگماسترول به عنوان یکی از ترکیب‌های گروه فیتواسترول‌ها دارای آثار ضدسرطانی است. در این تحقیق اثر ضد توموری استیگماسترول بر بیان ژن‌های MCL-1 و BCL-XL در مدل‌های حیوانی سرطان سینه بررسی شد.

روش کار: در این مطالعه تجربی، ۱۵سر موش BALB/C در سه گروه با تومور پستان به صورت زیرپوستی پیوند زده شدند. به گروه اول دوز۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم استیگماسترول و گروه دوم ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سیکلوفسفامید و گروه سوم (کنترل) محلول اتانول رقیق‌شده با PBS(1:2) به صورت داخل صفاقی (IP) تیمار شدند. حجم تومور به مدت ۱۰ روز توسط کولیس‌ورنیه دیجیتال اندازه‌گیری شد. سپس موش‌ها کشته و بافت تومور آنها برای انجام و تغییرهای بیان ژن‌های MCL-1 و BCL-XL با روش (Real-time PCR) بررسی شد.

یافته‌ها: طبق نتایج به‌دست‌آمده، تیمار موش‌های توموری با استیگماسترول در مقایسه با گروه کنترل، رشد تومور را مهار می‌کند. همچنین تیمار موش‌های توموری با استیگماسترول سبب کاهش بیان ژن‌های ضد آپوپتوزی (MCL-1, BCL-XL) با اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل شد ($p<0.001$).

نتیجه‌گیری: به نظر می‌رسد که استیگماسترول با تحقیق‌های بیشتر درباره خواص ضدسرطانی آن می‌تواند به عنوان یک مکمل دارویی در درمان سرطان در کنار سایر روش‌های درمانی رایج بهره ببرد.

واژگان کلیدی: استیگماسترول؛ سرطان پستان؛ ژن‌های ضدآپوپتوزی (MCL-1, BCL-XL).

به این مقاله، به صورت زیر استناد کنید:

Ameli-Mojarad M, Jahani S, Jahan-Tighi H, Noori S. Evaluation of anti-tumor and apoptotic effects of stigmasterol on MCL-1 and BCL-XL gene expression in animal models of breast cancer. Pejouhesh dar Pezeshki. 2022;46(2):11-18.

نویسنده مسئول مکاتبات: شکوفه نوری؛ **آدرس پست الکترونیکی:** shnoori@sbmu.ac.ir

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.11.5]
This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

مقدمه

با توجه به اینکه میزان مرگ‌ومیر در اثر بیماری‌های عفونی در قرن گذشته کاهش یافته، سرطان به یکی از عوامل اصلی مرگ در جهان تبدیل شده که جایگاه دوم را بعد از بیماری‌های قلبی به خود اختصاص داده است (۱).

طبق آمار منتشر شده از سوی وزارت بهداشت و درمان، در حال حاضر سرطان پستان شایع‌ترین سرطان در میان زنان کشور به شمار می‌رود و دومین سرطان کشنده پس از سرطان ریه است (۲). در حال حاضر روش‌های درمانی متعددی برای مبتلایان به سرطان وجود دارد؛ از جمله این روش‌ها می‌توان به جراحی، پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، ژن‌درمانی و ... اشاره کرد. ولی مهم‌ترین روش مبارزه با سرطان، شیمی‌درمانی است که عوارض جانبی زیادی از جمله خستگی، حالت تهوع، ریزش مو و ... را برای بیمار ایجاد می‌کند. این عوارض می‌تواند روی کیفیت زندگی بیمار تاثیر زیادی داشته باشد. بنابراین پیدا کردن داروی‌های ضد سرطانی با کمترین اثر جانبی ضروری است. بالا بودن آمار مبتلایان به این نوع سرطان در کشورمان ضرورت انجام تحقیق‌های بیشتر برای ابداع روش‌های درمانی مؤثرتر را آشکار می‌سازد. با توجه به پیچیدگی مکانیسم و وجود عوامل متعدد در ایجاد سرطان، تا کنون درمان قطعی برای این بیماری یافت نشده است (۴ و ۳).

فیتوکمیکال‌هایی که دارای خواص ضدسرطانی هستند، به تازگی مورد توجه محققان قرار گرفته است. از جمله این ترکیب‌ها می‌توان به فیتواسترول‌ها اشاره کرد (۵و ۶). فیتواسترول‌ها که به استرول‌های گیاهی نیز معروف هستند، به طور طبیعی در گیاهان یافت می‌شوند. در تحقیق‌ها، بیان شده است که فیتواسترول‌ها با افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و جلوگیری از استرس اکسیداتیو از بروز سرطان جلوگیری می‌کنند (۷ و ۸) و همچنین از طریق خواص ضد تکثیری, ضد رگ‌زایی وپروآپوپتوز مانع ایجاد سرطان می‌شوند (۹). طبق مطالعه‌های انجام گرفته، فیتواسترول‌ها سبب کاهش خطر ایجاد سرطان معده، ریه، کبد، سینه، پروستات و تخمدان می‌شوند (۱۰ و ۱۱). از اعضای خانواده فیتواسترول‌ها می‌توان به استیگماسترول اشاره کرد که مطالعه‌ها نشان داده است دارای اثر سایتوتوکسیک در سرطان‌های مختلف نظیر معده، ریه، کبد، سینه، پروستات و تخمدان است (۱۲,۱۳). نتایج تحقیق‌های ملکولی در باره مکانیسم آپوپتوز در سلول‌های نرمال و سرطانی سبب شده تا با استفاده از تفاوت‌های مکانیسم آپوپتوزی در بین این دو بافت، افق جدیدی از تحقیق‌های بیوشیمیایی، فارماکولوژی و ژنتیکی در مسیر طراحی داروها و روش‌های درمانی جدید گشوده شود (۱۴ و ۱۵).

ژن‌های مختلفی در آپوپتوز نقش دارند که از جمله آن‌ها می‌توان به اعضای خانواده BCL-2 اشاره کرد (۱۶,۱۷). پروتئین‌های خانواده BCL2 ، یک گروه از تنظیم‌کننده‌های داخل سلولی آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول هستند. تعدادی از پروتئین‌های خانواده BCL2، آنتی‌آپوپتوتیک هستند؛ مانند MCL-1 و BCL-XL که در انواع مختلف سرطان از جمله سرطان پستان افزایش بیان دارند (۱۸). با این حال، مکانیسم ضد توموری استیگماسترول به طور دقیق روشن نشده است. به همین دلیل باید تحقیق‌های بیشتری در این زمینه انجام شود.

در این تحقیق بر آن شدیم که ابتدا اثر ضدتوموری استیگماسترول در موش‌های BALB/c با تومور پستان، بررسی و همچنین ژن‌های ضدآپوپتوزی (MCL-1 و BCL-XL) با استفاده از روش Real-time PCR در بافت توموری موش‌های BALB/c با تومور پستان بررسی شود.

روش کار

استیگماسترول به صورت پودر خشک ۲۰۰ میلی‌گرم از شرکت Exim Pharm Co تهیه شد که دارای خلوص ۹۸ درصد است. استیگماسترول هنگام مصرف در حداقل میزان اتانول خالص (Merck) حل و با اضافه کردن PBS و اتانول به حجم مورد نظر رسانده شد (نسبت نهایی PBS/اتانول برابر ۱:۲). ۱۵ سر موش BALB/c از انسیتو پاستور ایران تهیه شدند.

آماده‌سازی موش‌ها

در این مطالعه، SMMT یک کارسینوم مجرای مهاجم است که به طور خود به خود در موش ماده BALB/c ایجاد می‌شود (۲۳). بافت‌های SMMT از موش‌های BALB/c با تومور پستان موشی تهیه شده از دانشگاه شاهد جدا شد و به قطعه‌هایی درحدود ۲۵۰ mm3 برش داده شد. هر قطعه به صورت زیرجلدی به موش ماده BALB/c پیوند زده شد. پس از

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.11.5]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

ظاهر شدن بافت‌های تومور، موش‌ها به سه گروه پنج‌تایی تقسیم شدند. حجم تومور در هر گروه با استفاده از کولیس‌ورنیه اندازه‌گیری و با فرمول زیر محاسبه شد:

$$V = \pi/6 \times LW2$$

در فرمول فوق: π= ۳/۱۴؛ V: حجم؛ L: طول؛ و W: عرض

تیمار موش‌های توموری با استیگماسترول

زمانی که اندازه تومورها به ۱۵۰۰ میلی‌متر مکعب رسید، به گروه اول دوز شش‌میلی‌گرم بر کیلوگرم استیگماسترول و گروه دوم ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم سیکلوفسفامید و گروه سوم (کنترل) محلول اتانول رقیق شده با محلول PBS (1:2) به صورت داخل صفاقی (IP) تیمار شدند. سایز تومور به مدت ۱۰ روز، روزانه توسط کولیس‌ورنیه اندازه‌گیری شد. سپس موش‌ها کشته و بافت تومور آن‌ها برای انجام و تغییرهای بیان ژن‌های BCL-XL و MCL-1 با روش (Real-time PCR) بررسی شد.

استخراج RNA

استخراج RNA با کمیت و کیفیت مناسب در انجام واکنش Real-Time PCR، از اهمیت خاصی برخوردار است. خلوص و انسجام RNA برای انجام واکنش real time PCR از اهمیت خاصی برخوردار است.

RNA از بافت توموری موش‌های BALB/c تیمار شده با استیگماسترول با کیت RNeasy (Qiagen) استخراج شد. بعد از استخراج‌کردن محلول حاوی RNA با استفاده از نانودراپ، از لحاظ کمی‌بررسی شد. کیفیت RNA با ژل آگارز یک درصد ارزیابی شد.

سنتز cDNA

چون ملکول RNA نیمه عمر کوتاهی دارد و سریع تجزیه می‌شود؛ برای رفع این مشکل جهت بررسی‌های بعدی به سنتز cDNA می‌پردازیم که رشته مکمل RNA است، با این تفاوت که پایدارتر است و به عنوان رشته الگو در PCR استفاده می‌شود. برای این منظور از RevertAid First Strand cDNA Synthesis Kit ساخت شرکت Thermo Scientific استفاده شد.

بررسی بیان ژن

الف) طراحی پرایمرها

پرایمرهای انتخاب شده برای ژن‌های هدف در این مطالعه باید یکی از دو ویژگی زیر را داشته باشند: در مرز بین دو اگزون به mRNA متصل می‌شدند (که این دو اگزون در DNA با حضور اینترون از یکدیگر جدا می‌شوند تا احتمال تکثیر آلودگی DNA وجود نداشته باشد.

در صورتی که امکان انتخاب پرایمر به روش بالا نبود، پرایمرهایی انتخاب می‌شود که با قطعه DNA محصول بزرگ‌تری را به دلیل حضور اینترون در داخل آن ایجاد کند تا در سیکل‌های PCR زمان کافی برای تکثیر آن وجود نداشته باشد.

MCL-1, BCL-XL با استفاده از سایت NCBI و طراحی و Oligo Analyzer از لحاظ امپلیکونی که تکثیر خواهد شد، امکان تکثیر محصول‌های غیرآمپلیکون موردنظر، اندازه محصول، دمای ذوب، خواص ترمودینامیکی پرایمر بررسی شد. پرایمرها توسط شرکت پیشگام سنتز شدند.

پرایمرهای لیوفیلیزه در غلظت ۱۰۰ پیکومول بر میکرولیتر به عنوان استوک تهیه شد و سپس غلظت ۱۰ پیکومول بر میکرولیتر از پرایمرها با مقدار لازم از آب مقطر استریل برای انجام مراحل بعدی آماده شدند و در نهایت پرایمرها برای استفاده بعدی در فریز ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شدند.

ب) استفاده از روش Real-time PCR

روش Real-time PCR روی نمونه‌های cDNA با استفاده از ABI در شرایط حرارتی به شرح زیر به کار گرفته شد:

یک مرحله گرمایش اولیه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه و به دنبال ۴۰ سیکل ۹۵ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱۵ دقیقه (مرحله دناتوراسیون) و ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه انجام شد.

تجزیه و تحلیل منحنی ذوب نیز برای هر ژن، برای بررسی ویژگی‌های Primer و نبود محصول‌های غیر اختصاصی انجام شد. نتایج نهایی با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$, GAPDH به عنوان نرمال‌کننده بررسی شد. برای طراحی Primer از نرم‌افزار OLIGO 7 استفاده شد. توالی‌های Primer در جدول ۱ نشان داده شده است. منحنی ذوب نیز برای هر ژن برای بررسی ویژگی‌های Primer و نبود محصول‌های غیراختصاصی بررسی شد. نتایج نهایی با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$, GAPDH به عنوان نرمال‌کننده بررسی شد.

آنالیز آماری داده‌ها

داده‌های به دست‌آمده، توسط نرم‌افزارهای GraphPad Prism و SPSS v. 16 و با استفاده از آزمون‌های آماری One-Way

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.11.5]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

ANOVA و t-test، تحت تجزیه و تحلیل آماری قرار گرفتند. نتایج به صورت (Mean+SD) گزارش شدند. میانگین، حاصل حداقل سه بار تکرار آزمایش است.

اختلاف‌ها زمانی معنادار تلقی شد که مقدار p (p-value)، کمتر از ۰/۰۵ بود.

جدول ۱- توالی پرایمرهای طراحی‌شده برای واکنش Real-time PCR

عنوان پرایمر	توالی
GAPDH	F=5 ACGGATTTGGTCGTATTGGG 3
	R=5 TGATTTTGGAGGGATCTCGC 3
BCL-XL	F= GCTCTAAAATCCATCCAG 3
	R=5 CCTCTCCATCATCAACTT 3
MCL-1	F= 5GGGCAGGATTGTGACTCTCATT 3
	R= 5GATGCAGCTTTCTTGGTTTATGG 3

یافته‌ها

اثر تزریق داخل صفاقی استیگماسترول بر حجم تومور

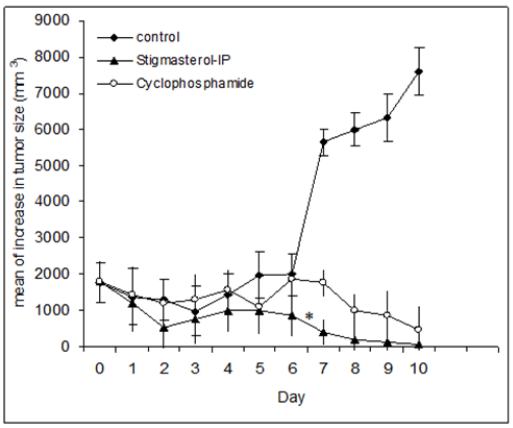
برای ارزیابی حجم تومور در موش‌های توموری، از ۱۵ سر موش BALB/c استفاده شد. گروه اول دوز ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم استیگماسترول و گروه دوم ۲۰ میلیگرم بر کیلوگرم سیکلوفسفامید و گروه سوم (کنترل) محلول اتانول رقیق شده با فسفات بافر PBS (۱:۲) هر روز به صورت داخل صفاقی (IP) تزریق، و حجم تومور روزانه اندازه‌گیری می‌شد.

نتایج نشان داد که استیگماسترول سرعت رشد تومور را به طور معناداری در مقایسه با گروه کنترل کاهش داده است (نمودار ۱).

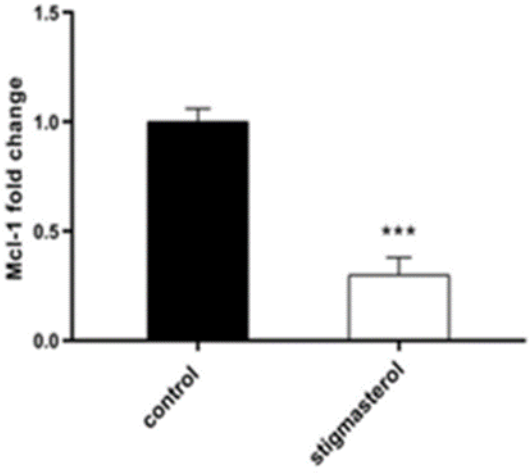
اثر تزریق داخل صفاقی استیگماسترول بر بیان نسبی ژن MCL-1

بافت توموری موش‌های BALB/c با تومور پستان برای تغییرهای بیان ژن MCL-1 بررسی شد. پس از انجام Real-time PCR برای نمونه‌های کنترل و تیمار، میزان تغییر بیان ژن MCL-1 با استفاده از مقادیر (Ct) و بر اساس روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$ میزان تغییر بیان ژن MCL-1 در هر گروه نسبت به کنترل محاسبه شد.

تیمار موش‌های توموری با استیگماسترول سبب کاهش بیان ژن ضد آپوپتوزی MCL-1 با اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل شد ($p<0.001$). نتایج به دست‌آمده با استفاده از آزمون آماری t-test تجزیه و تحلیل شد (نمودار ۲).



نمودار ۱- گروه اول، دوز ۶ میلی‌گرم بر کیلوگرم استیگماسترول و گروه دوم، ۲۰ میلیگرم بر کیلوگرم سیکلوفسفامید و گروه سوم (کنترل)، محلول اتانول رقیق‌شده با فسفات بافر PBS (۱:۲) هر روز به صورت داخل صفاقی (IP) تزریق می‌شد و حجم تومور روزانه اندازه‌گیری می‌شد. کاهش حجم تومور در گروه استیگماسترول در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معناداری مشاهده شد. همچنین حجم تومور در گروه سیکلوفسفامید در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری کاهش یافته است.



نمودار ۲- بیان نسبی ژن MCL-1 در بافت توموری موش‌های BALB/c با تومور پستان، در تیمار داخل صفاقی استیگماسترول نسبت به گروه کنترل.

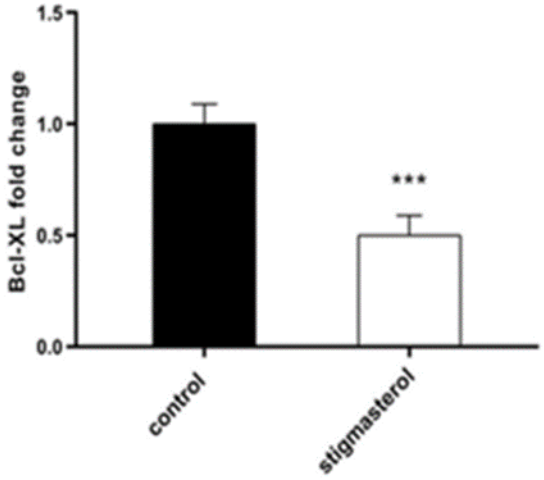
اختلاف معنادار p-value<0.001 با *، نشان داده شده است. داده‌های مشاهده‌شده حاصل میانگین حداقل سه بار تکرار آزمایش است.**

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.11.5]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

اثر تزریق داخل صفاقی استیگماسترول بر بیان نسبی ژن BCL-XL

بافت توموری موش‌های BALB/c با تومور پستان برای تغییرهای بیان ژن Bcl-XL بررسی شد. پس از انجام Real-time PCR برای نمونه‌های کنترل و تیمار، میزان تغییر بیان ژن MCL-1 با استفاده از مقادیر (Ct) و بر اساس روش $2^{-\Delta\Delta Ct}$ میزان تغییر بیان ژن Bcl-XL در هر گروه نسبت به کنترل محاسبه شد. تیمار موش‌های توموری با استیگماسترول سبب کاهش بیان ژن ضد آپوپتوزی Bcl-XL با اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل شد ($p < 0.001$). نتایج به دست آمده با استفاده از آزمون آماری t-test تجزیه و تحلیل شد (نمودار ۳).



نمودار ۳- بیان نسبی ژن Bcl-XL در بافت توموری موش‌های BALB/c با تومور پستان، در تیمار داخل صفاقی استیگماسترول نسبت به گروه کنترل. اختلاف معنادار p-value< 0.001 با * نشان داده شده است. داده‌های مشاهده‌شده حاصل میانگین حداقل سه بار تکرار آزمایش است.**

بحث

سرطان در ایران پس از بیماری‌های قلبی و تصادف، سومین عامل مرگ‌ومیر افراد است. طبق آخرین تحقیق‌ها، شایع‌ترین بدخیمی‌ها در ایران سرطان سینه در بین زنان (۲۴ مورد در هر ۱۰۰۰۰۰نفر) و سرطان مثانه در بین مردان (۱۲مورد در هر۱۰۰۰۰۰نفر) است که با تغییر در شیوه زندگی روز به روز بر میزان بروز آن‌ها افزوده می‌شود. از نظر سن ابتلا در ایران، زنان نسبت به کشورهای اروپایی و آمریکایی یک دهه زودتر به سرطان سینه دچار می‌شوند. به علاوه سرطان سینه فقط اختصاص به زنان نداشته و به میزان کمتر مردان را نیز درگیر می‌کند. این آمارها نیاز جامعه به تحقیق‌های گسترده در زمینه شناسایی و توسعه روش‌های نوین تشخیصی و درمانی سرطان را به خوبی روشن می‌کند (۲). بالا بودن آمار مبتلایان به این نوع سرطان در کشورمان ضرورت انجام تحقیق‌های بیشتر برای ابداع روش‌های درمانی مؤثرتر را آشکار می‌کند. به طور کلی، سرطان بعد از بروز یکسری تغییرها از جمله تغییر بیان ژن‌های مختلف و مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با آن‌ها اتفاق می‌افتد که ویژگی‌های جدیدی را در سلول به وجود می‌آورد (۶, ۵). با توجه به پیچیدگی مکانیسم و وجود عوامل متعدد در ایجاد سرطان، تا کنون درمان قطعی برای این بیماری یافت نشده است (۱,۲). فیتوکمیکال‌هایی که دارای خواص ضدسرطانی هستند، به تازگی مورد توجه محققان قرار گرفته‌اند (۱۶). از جمله این ترکیب‌ها می‌توان به فیتواسترول‌ها اشاره کرد که به طور طبیعی در گیاهان یافت می‌شوند (۱۹). استیگماسترول به عنوان یکی از اصلی‌ترین استرول‌های گیاهی، ترکیبی ارزان‌قیمت با خواص ضد سرطانی است. مطالعه‌های زیادی در مورد نقش دارویی و ضدسرطانی استیگماسترول به عنوان یک نمونه از فیتواسترول‌های گیاهی انجام شده است (۲۰). در تحقیق‌ها، بیان شده است که فیتواسترول‌ها سبب افزایش فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی و جلوگیری از استرس اکسیداتیو و همچنین با اثر ضدتکثیری، ضد رگ‌زایی و پروآپوپتوز مانع ایجاد سرطان می‌شوند (۱۹). در این مطالعه اثر ضد توموری استیگماسترول در vivo روی مدل موشی سرطان سینه برای نخستین بار انجام شده است. طبق نتایج مشاهده شده، کاهش حجم تومور در گروه استیگماسترول در مقایسه با گروه کنترل اختلاف معناداری مشاهده شد. همچنین حجم تومور در گروه سیکلوفسفامید در مقایسه با گروه کنترل به طور معناداری کاهش یافته است. از آنجا که هر سلول به طور ژنتیکی دارای عواملی است که می‌تواند خود را به طرف مرگ برنامه‌ریزی شده هدایت کند و این تعادل بین تکثیر و آپوپتوز در سلول‌های سرطانی به هم خورده است، سلول‌های سرطانی برای رشد و تکثیر بی رویه خود نیاز به مهار آپوپتوز دارند؛ بنابراین تغییر بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز در سلول‌های سرطانی از بروز آپوپتوز جلوگیری می‌کند (۱۶). در سیستم‌های مدل، ثابت شده است که آپوپتوز نقش مهمی را در

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]
[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.11.5]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

پاسخ به درمان ایفا می‌کند و از این رو تعیین میزان آپوپتوز می‌تواند یک مارکر پیش‌بینی‌کننده خوب در ارزیابی درمان سرطان باشد. مطالعه‌ها نشان می‌دهد که ارتباط مستقیمی میان بیان ژن‌های ضد آپوپتوزی خانواده BCL-2 و فرآیند سرطانی شدن وجود دارد (۲۲).

مطالعه‌ها نشان داده است MCL-1 BCL-XL که دو عضو از ژن‌های ضد آپوپتوزی خانواده BCL-2 هستند، در انواع مختلف سرطان ازجمله سرطان پستان افزایش بیان پیدا می‌کنند. اثر آنتی‌اپوپتوتیک BCL-2 از طریق جلوگیری از رها شدن سیتوکروم C از میتوکندری القا می‌شود (۱۷).

مطالعه‌ها نشان داده است که افزایش بیان ژن BCl-2 در سرطان پستان با خطر عود دوباره و مقاومت به داروهای شیمی درمانی مرتبط هستند و از آن برای پیش‌بینی خطر عود دوباره در بیماران مبتلا به سرطان پستان استفاده می‌شود (۲۲). بنابراین بررسی تغییرهای بیانی این ژن‌ها و نتایج تحقیق‌های ملکولی در باره مکانیسم آپوپتوز در سلول‌های نرمال و سرطانی سبب شده تا با استفاده از تفاوت‌های مکانیسم آپوپتوزی در بین این دو بافت، افق جدیدی ازتحقیق‌های بیوشیمیایی، فارماکولوژی و ژنتیکی در مسیر طراحی داروها وروش‌های درمانی جدید گشوده شود.

نتایج نشان داده است که به دنبال تیمار سلول‌ها با استیگماسترول سبب کاهش بیان ژن BCL-XL در رده سلولی سرطان پستان MCF-7,MDA-MB231 می‌شود(۲۲). بنابراین در گام بعدی برای ارزیابی مکانیسم القای آپوپتوز توسط استیگماسترول در vivo روی مدل موشی سرطان سینه برای نخستین بار تغییر بیان ژن آنتی‌آپوپتوزی BCL-XL بررسی شد. طبق نتایج مشاهده‌شده در این مطالعه، تیمار موش‌های توموری با استیگماسترول سبب کاهش بیان ژن ضد آپوپتوزی BCL-XL با اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل شد.

برهم خوردن تعادل میان پروتئین‌های اعضای خانواده BCL-2 ,MCL-1 نقش اساسی در شروع سرطان دارد. مطالعه‌ها نشان داده‌اند MCL-1, BCL-2 که در سرطان پستان افزایش بیان دارند (۲۳). در مطالعه‌های دیگر Young و همکاران بیان کردند که در ۳۱ درصد از موارد سرطان پستان افزایش ژن MCL-1 مشاهده می‌شود (۲۳).

مطالعه‌ها نشان داده است که استیگماسترول سبب کاهش بیان ژن MCL-1 در رده سلولی سرطان پستان MCF-7,MDA-MB231 می‌شود (۲۲). نتایج مطالعه حاضر برای نخستین بار نشان داد که تیمار موش‌های توموری با استیگماسترول سبب کاهش بیان ژن ضد آپوپتوزی MCL-1 با اختلاف معناداری نسبت به گروه کنترل شد.

نتیجه‌گیری

به نظر می‌رسد که استیگماسترول با اثر ضد توموری و القاآپوپتوز در موش‌های توموری را می‌توان گامی دانست تا از آن به عنوان یک مکمل دارویی در درمان سرطان در کنار سایر روش‌های درمانی رایج بهره برد. اگرچه تحقیق‌های بیشتر در باره مکانیسم اثر این ترکیب نیاز است.

تعارض منافع

نویسندگان، تعارض منافعی را گزارش نکرده‌اند.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.11.5]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.

References

1- Thun MJ, DeLancey JO, Center MM, Jemal A, Ward EM. The global burden of cancer: priorities for prevention. Journal of Carcinogenesis. 2010; 31(1):100-10.

2- Ameli M, Ameli M, Noourbakhsh M. Vitamin D has synergistic effect on the expression levels of SIRT1 and CYP24A1 in human breast cancer. Precis Med Res 2021 (6):950-61.

3- Mehta RG, Murillo G, and Naithani R, Peng X. Cancer chemoprevention by natural products: how far have we come? Journal of Pharmaceutical research. 2010; 27(6):950-61.

4- Ziech D, Anestopoulos I, Hanafi R, Voulgaridou GP, Franco R, Georgakilas AG, et al. Pleiotrophic effects of natural products in ROS-induced carcinogenesis: the role of plant-derived natural products in oral cancer chemoprevention. The Journal of Cancer letters. 2012;327(1-2):16-25.

5- Kim Y, Stolarska MA, Othmer HG. The role of the microenvironment in tumor growth and invasion. Journal of Progress in biophysics and molecular biology. 2011; 106(2):353-79.

6- Taddei ML, Giannoni E, Comito G, Chiarugi P. Microenvironment and tumor cell plasticity: an easy way out Journal of .Cancer letters. 2013; 341(1):80-96.

7- Whiteside TL. Clinical Impact of regulatory T cells (Treg) in cancer and HIV. Journal of Cancer Microenvironment. 2015; 8(3):201-7.

8- Salgado OC, Carretero R, Li X, Sektioglu IM, Garbi N, Hämmerling GJ. Abstract B79: Tumor rejection driven by efficient Treg depletion is associated with a strong change in the tumor Microenvironment. Journal of Carcinogenesis 2013; 185(4): 1132-44.

9-Tanchot C, Terme M, Pere H, Tran T, Benhamouda N, Strioga M, et al. Tumor-infiltrating regulatory T cells: phenotype, role, mechanism of expansion in situ and clinical significance. The Journal of Cancer Microenvironment. 2013; 6(2):147-57.

10- Regairaz A, Laheurte C, Bonnefoy N, Eliaou J-F, Alberici G, Bensussan A, et al. CD39+ cancer cells mediate immunosuppression reverted by CD39-blocking antibodies. The Journal of Carcinogenesis. 2013; 67(15):7487-94.

11- Zhou AX, Kozhaya L, Fujii H, Unutmaz D. GARP–TGF-β Complexes Negatively Regulate Regulatory T Cell Development and Maintenance of Peripheral CD4+ T Cells In Vivo. The Journal of Immunology. 2013; 190(10):5057-64.

12- Wei S ,Kryczek I, Edwards RP, Zou L, Szeliga W, Banerjee M, et al. Interleukin-2 administration alters the CD4+ FOXP3+ T-cell pool and tumor trafficking in patients with ovarian carcinoma.The Journal of Cancer Research. 2007; 67(15):7487-94.

13- Bradford PG, Awad AB. Modulation of signal transduction in cancer cells by phytosterols. The Journal of Biofactor. 2010; 36(4):241-7.

14- Llaverias G, Escolà-Gil JC, Lerma E, Julve J, Pons C, Cabré A, et al. Phytosterols inhibit the tumor growth and lipoprotein oxidizability induced by a high-fat diet in mice with inherited breast cancer. The Journal of nutritional biochemistry. 2013; 24(1):39-48.

15- Raja S, Kathiresan P, Sahu KS. Insilico docking analysis of mangrove-derived compounds against breast cancer protein (BRCA1). Journal of International Multidisciplinary Research 2011; 185(4): 1132-44.

16- Gerl R, Vaux DL. Apoptosis in the development and treatment of cancer. Journal of Carcinogenesis 2005; 26(2): 263-70.

17- Hsia JY, Chen CY, Hsu CP, Shai SE, Yang SS, Chuang CY, Wang PY, Chen JT. Expression of apoptosis-regulating proteins p53, Bcl2, and Bax in primary resected esophageal squamous cell carcinoma. Journal of Carcinogenesis 2015; 8(3): 201-7.

18- Campbell KJ, Dhayade S, Ferrari N, Sims AH, Johnson E, Mason SM, et al. MCL-1 is a prognostic indicator and drug target in breast cancer. Journal of Cell Death 2018; 9(2): 10-195.

19-Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. Journal of natural products. 2012; 75(3):311-35.

20- Shahzad N, Khan W, Md S, Ali A, Saluja SS, Sharma S, et al. Phytosterols as a natural anticancer agent: Current status and future perspective. Journal of Biomed Pharmacotherapy 2017; 88(3):786–94.

21- Ali H, Dixit S, Ali D, Alqahtani SM, Alkahtani S, Alarifi S. Isolation and evaluation of anticancer efficacy of stigmasterol in a mouse model of DMBA-induced skin carcinoma. Journal of Drug Development Therapy 2015; 2(3); 786–94.

22- Zarella MD, Heintzelman RC, Popnikolov NK, Garcia FU. BCL-2 expression aids in the immunohistochemical prediction of the Oncotype DX breast cancer recurrence score. Journal of BMC Clinical Pathology 2018; 2(2)18- 114.

23-
Z.M. Hassan, R. Yaraee, N. Zare, T. Ghazanfari, A. Sarra f Nejad, B. Nazori Immunomodulatory effect of R10 fraction of garlic extract on natural killer activity Int. Immunopharmacol., 3 (2003), 1483-1489.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2026-10-14]

[DOR: 20.1001.1.17355311.1401.46.2.11.5]

This work is licensed under a Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License.