پژوهش درپزشکی (مجله پژوهشی دانشکده پزشکی)
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شهید بهشتی
دوره ۳۱، شماره ۲، تابستان ۱۳۸۶، صفحات ۱۷۷ تا ۱۸۶

مقاله مروری
(Review Article)

مکانیسم بیوشیمی التهاب در سرطان کولورکتال

فائزه فاطمی*، ابوالفضل دادخواه*، مریم هنردوست، سید مهدی ابراهیمی***، دکترمهدی هدایتی *****

* گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس
** گروه ویروس شناسی، دانشکده پزشکی ، دانشگاه تربیت مدرس
***گروه بیوشیمی بالینی، دانشکده علوم، دانشگاه تربیت مدرس
**** مرکز تحقیقات چاقی، پژوهشکده علوم غدد درون ریز، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

تحریک‌کننده‌های بیولوژیکی و شیمیایی، موجب آسیب انواع مختلفی از بافت‌های بدن می‌شوند. بسیاری از مطالعات اپیدمیولوژیکی دلالت بر این نکته دارند که تحریک مزمن بافتی با خطر ابتلا به سرطان در عضو مربوطه، در ارتباط است. یکی از مهم‌ترین شاخص‌های تحریک مزمن بافتی، افزایش فعالیت مسیر متابولیسمی آراشیدونیک اسید و تولید بسیاری از واسطه‌های بیوشیمیایی التهاب می‌باشد. مسیر سیلکواکسیژناز (COX) از متابولیسم آراشیدونیک اسید منجر به تولید انواع مختلفی از پروستاگلاندین ها و ترمبوکسان‌ها می‌گردد. این عوامل التهابی، اثرات بیولوژیک خود را در بافت مربوطه اعمال و موجب پیشرفت سرطان‌های انسانی می‌گردند. امروزه، تعداد زیادی از داروهای سنتتیک و محصولات طبیعی نیز شناخته شده‌اند که از تولید این عوامل التهابی توسط آراشیدونیک اسید و در نتیجه ایجاد و پیشرفت سرطان جلوگیری می‌کنند. یکی از شناخته‌شده‌ترین داروها، داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDS) می‌باشد. در این مقاله، نقش عوامل التهابی دخیل در ایجاد سرطان کولورکتال و نیز مکانیسم مهار آن‌ها، به اختصار توضیح داده می‌شوند.

واژگان کلیدی: *داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی- سرطان- سیلکواکسیژناز.*

مقدمه

التهاب مزمن توسط عفونت‌های باکتریایی، ویروسی، انگلی، ذرات غیرقابل هضم، مواد شیمیایی و عوامل دیگر ایجاد شده و به طور مستقیم با فعال‌سازی سیستم ایمنی و نیز غیرمستقیم، با واسطه سیلکواکسیژناز-۲ (COX-2) در بروز بیماری‌های بدخیم دخالت می‌کند (شکل ۱) (۱).

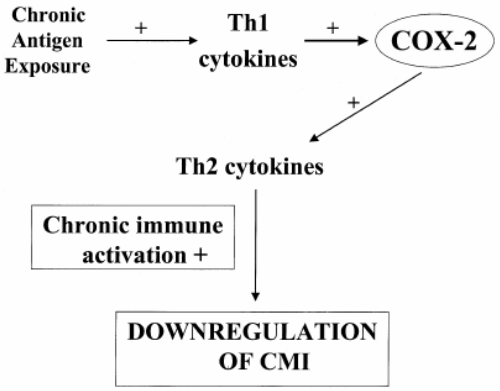
همانطور که در شکل ۱ نیز نشان داده شده است، قرار گرفتن در معرض آنتی‌ژن به صورت مزمن موجب ایجاد یک سیکل متوالی شده که در آن سایتوکین‌های پیش التهابی و سایتوکین‌های Th1 (T helper1) از جمله اینترلوکین ـ ۲ (IL-2)، اینترفرون گاما (IFN-γ)، فاکتور نکروز تومور α (TNF-α) القاء شده و موجب افزایش بیان COX-2 و نیز تولید مزمن سایتوکین‌های Th2 (T helper 2) مانند اینترلوکین ـ ۴ (IL-4)، اینترلوکین ـ ۶ (IL-6) و اینترلوکین ـ ۱۰ (IL-10) و در نتیجه کاهش عملکرد پاسخ ایمنی سلولی (CMI) می‌گردند (۱).

فرآیند التهاب مزمن، با افزایش در متابولیسم آراشیدونیک اسید (سوبسترای COX-2) شروع می‌شود. بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که مسیر متابولیسم آراشیدونیک اسید (AA) (شکل۲) و سنتز پروستاگلاندین‌ها (PGs)، با پیشرفت سرطان ارتباط داشته، بطوریکه پولیپ‌های بافت کولونی در اثر التهاب افزایش می‌یابند (۲).

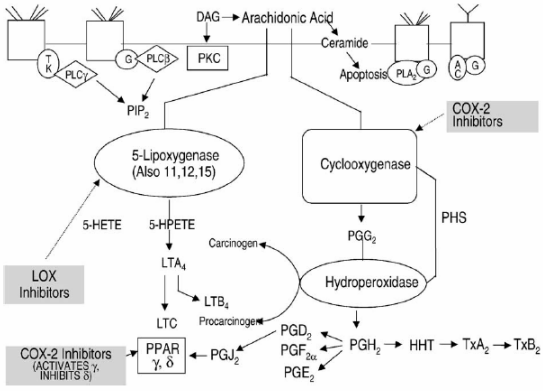
آدرس نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، مرکز تحقیقات غدد درون ریز و متابولیسم، دکتر مهدی هدایتی **(email:** Hedayati@erc.ac.ir)
تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۸۵/۱۱/۱۹
تاریخ پذیرش مقاله: ۱۳۸۶/٤/۱۹

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]

همانطور که در شکل نیز نشان داده شده است، هر دو مسیر اصلی [سیلکواکسیژناز (COX) و لیپواکسیژناز (LOX)] در فرآیندهای التهابی بسیار مهم می‌باشند. محصولات حاصل از LOX [لوکوترین‌ها (LTs) و هیدروکسی ایکوزاتترانوئیک (HETES)] اثرات بیولوژیک برجسته‌ای را روی رشد و نمو سلول‌های سرطانی انسان ایفا می‌کنند. بیان ژن LOX_۱۲ در سرطان‌هایی از قبیل کولون و پروستات افزایش می‌یابد (۳). هم‌چنین بعضی از سلول‌های توموری، HETE_۱۲بیشتری تولید می‌کنند (۴). پروستاگلاندین‌ها و سایتوکین‌های تولید شده در التهاب، تکثیر سلولی را افزایش داده و حمله نوتروفیل‌ها و ماکروفاژها را نیز تسریع می‌کنند. در این هنگام، برای افزایش جریان خون و دسترسی به آنتی‌بادی، آنژیوژنز تحریک و آپوپتوز مهار می‌شود (۵).



شکل ۱- سیکل تولید سایتوکینهای پیش‌التهابی که در اثر در معرض قرار گرفتن مزمن آنتی‌ژن ایجاد شده و باعث توقف سیستم ایمنی سلولی می‌شوند (۱).

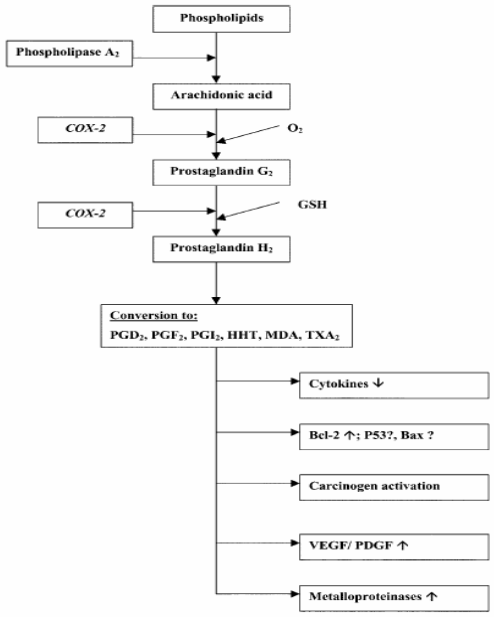


شکل ۲- مسیر متابولیسم آراشیدونیک اسید (۳).

نقش سیلکواکسیژناز ـ ۲ (COX-2) درایجاد سرطان

بیش از ۲۰ سال قبل، غلظت بالای پروستاگلاندین‌ها در بافت‌های توموری انسان و حیوان یافت شدند. از آن زمان به بعد، تحقیقات بسیاری در این زمینه صورت گرفت. نتایج نشان داد که داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (NSAIDS)، با مهار سنتزپروستاگلاندین و پروستانوئیدها از آراشیدونیک اسید، خطر ابتلا به سرطان کولورکتال را کاهش می‌دهند (۶).

آراشیدونیک اسید (AA) یک اسید چرب با چند باند غیراشباع بوده که توسط یک پیوند استری به موقعیت ۲ اکثر فسفولیپیدهای غشایی متصل می‌شود. مرحله اول در سنتز پروستاگلاندین‌ها (PGs)، هیدرولیزفسفولیپیدها و آزادسازی AA توسط فسفولیپاز A2 می‌باشد (شکل ۳). مرحله بعدی در این مسیر، توسط COX-2 یا COX-1، کاتالیز می‌شود که مولکول O2 را وارد ساختمان AA می‌کند. محصول این واکنش، پروستاگلاندین G2 (PGG2) می‌باشد که بسیار ناپایدار بوده و سریعاً توسط فعالیت پراکسیدازی COX، تبدیل به پروستاگلاندین H2 (PGH2) می‌شود. PGH2، پیش‌ساز معمول تمام پروستانوئیدها می‌باشد که هر کدام فعالیت بیولوژیکی خاص خود را انجام می‌هند (۷).



شکل ۳- مسیر بیوشیمیایی کاتالیز شده توسط COX-2 (۷).

همانطور که ذکر شد، آنزیمی که مرحله اول سنتز پروستانوئیدها از آراشیدونیک اسید (AA) را کاتالیز می‌کند، سیلکواکسیژناز (COX)، پروستاگلاندین H سنتاز و یا

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]

پروستاگلاندین اندوپراکسید سنتاز نام دارد. دو ایزوآنزیم از COX در بدن پستانداران یافت شده است: COX-1 که در همه بافت‌ها و بطور مداوم بیان شده و در هموستاز عملکردهای مختلف فیزیولوژیکی مانند پایداری ساختمان موکوس معده و تنظیم جریان خون کلیوی نقش ایفا می‌کنند و COX-2 که در اکثر بافت‌های نرمال بیان نشده، القاءپذیر بوده و در فرآیند التهاب نقش ایفا می‌کند. خصوصیات و مشخصات COX-1 و COX-2 در جدول ۱ با یکدیگر مقایسه شده‌اند (۸).

جدول ۱- مقایسه COX-1 و COX-2 (۷).

	COX-1	COX- 2
تنظیم	بیان مداوم	القاء شونده
میزان بیان	دو تا چهار برابر افزایش	ده تا هشتاد برابر افزایش
وزن ملکولی	۷۲ کیلو دالتون (یک باند)	۷۲ و۷۴ کیلو دالتون (دو باند)
اندازه ژن	۲۲ کیلو باز	۸/۳ کیلو باز
کروموزوم در انسان	کروموزوم ۹	کروموزوم ۱
اندازه mRNA	۲/۷ کیلو باز	۴/۵ کیلو باز
جایگاه	شبکه آندوپلاسمی، غشاء هسته	شبکه آندوپلاسمی، غشاء هسته
بیان در بافت	در تمام بافتها	کلیه، کولون، مغز
موتیف TATA (انتهای 5')	ندارد	دارد
پروموتر	؟	NF-IL6 ،NF- κB، TCF ،CRE

تنظیم مولکولی ژن COX-2

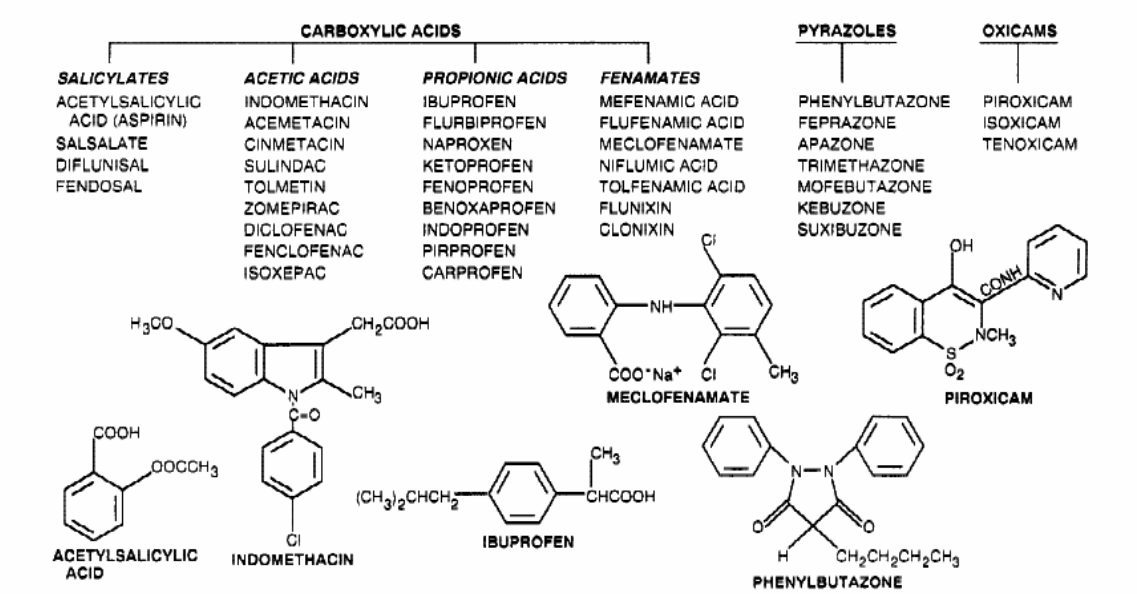
سنتز پروستاگلاندین‌ها توسط COX-2، در بافت‌های بدخیم و متورم با عوامل مختلفی نظیر فاکتورهای رشد، تومور پروموتورها، میتوژن‌ها، سایتوکسین‌ها و انکوژن‌ها تنظیم می‌شود. این اثرات در نتیجه فعال شدن فسفولیپازها می‌باشد که آراشیدونیک اسید بیشتری را برای فعالیت COX فراهم می‌کنند. دو ایزوآنزیم COX (COX-1 و COX-2) مستقل از هم تنظیم می شوِند. COX-1، همیشه و در همه جا بیان می‌شود، در صورتی که COX-2 فقط در پاسخ به یک تحریک خاص بیان می‌شود (۹).

COX-2 در بافت‌های طبیعی موکوسی کولون در سطح بسیار پایینی بیان می‌شود. ولی در ۵۰٪ آدنوماها و ۸۰٪ کارسینوماهای کولورکتال انسان، بیان بالای COX-2 (در سطح پروتئین و mRNA) دیده می‌شود. در محیط کشت سلول‌های سرطانی کولورکتال نیز سطح COX-2 mRNA و PGG2، در سلول‌های در حال تکثیر و متمایز نشده در مقایسه با سلول‌های متمایز بیشتر است (۱۰).

مکانیسم معمول افزایش بیان COX-2 در سرطان کولورکتال (CRC) هنوز شناخته نشده است. القاءکننده‌های شناخته شده بیان COX-2، فاکتورهای رشد، سایتوکین‌ها، هورمون‌ها، انکوژن‌ها یا تومور پروموتورها می‌باشند (۱۱). در مطالعه‌ای ثابت شده که IGF-II (فاکتور رشد شبه انسولین-II) از طریق مسیر PI3 Kinase/AKT/ NF-kB در القاء COX-2 مؤثر است. آسپرین نیز با کاهش IGF-II و در نتیجه NF-kB (فاکتور هسته‌ای kB)، در کاهش فعالیت COX-2 و افزایش آپوپتوز در رده سلولی سرطانی کولورکتال مؤثر می‌باشد (۱۰). هم‌چنین سایتوکین‌های التهابی مثل TNF- α و IL-1 با فعال‌سازی NF-kB و MAPK (پروتئین کیناز فعال‌کننده میتوژن) در افزایش بیان COX-2، در بسیاری از بافت‌ها نقش دارند (۱۲). محرک‌های خارج سلولی، از طریق یک مسیر وابسته به MAPK ، بیان COX-2 را تنظیم می‌کنند. به عنوان مثال TNF- α، IFN-γ و PDGF (فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت) از طریق فعال ساختن مسیر پیام بیولوژیک ERK (کیناز تنظیم کننده پیام خارج سلولی) باعث افزایش بیان COX-2 در سلول‌های سرطانی می‌شوند (۱۳).

اکثر عوامل مذکور، در سطح بالایی در CRC بیان شده و در نتیجه باعث القاء COX-2 می‌گردند. همچنین ثابت شده است که در طول مراحل سرطان‌زایی CRC، القاء بیان COX-2 هم‌زمان یا بعد از موتاسیون ژن APC روی می‌دهد و این امر دلالت‌کننده نقش مستقیم موتاسیون APC در بیان COX-2 می‌باشد. بیان APC بطور طبیعی باعث کاهش بیان پروتئین COX-2 می‌شود. با جهش APC، این تنظیم منفی از بین رفته و بیان COX-2 افزایش می‌یابد. همانطور که گفته شد، COX-2 در سطح رونویسی تنظیم می‌شود، ولی با توجه به تغییر بیان پروتئین COX-2 و نه mRNA آن، این احتمال می‌رود که شاید تنظیم COX-2 توسط APC، در سطح ترجمه باشد. از طرف دیگر، APC طبیعی به β-کاتنین متصل می‌شود و این پروتئین نیز مسیر LCF/TCF4 را غیرفعال کرده و آن نیز بیان پروتئین COX-2 را کاهش می‌دهد. این نکته قابل ذکر است که موتاسیون APC از یک طرف باعث افزایش بیان COX-2 و از طرف دیگر افزایش آپوپتوز می‌شود. این احتمال می‌رود که کاهش بیان COX-2 در نتیجه موتاسیون APC، مستقل از اثر APC روی آپوپتوز باشد (۱۴). هم‌چنین استفاده از مهارکننده‌های انتخابی و غیر انتخابی COX، باعث کاهش رشد آدنوماها در موش‌های دارای ژن APC موتانت می‌شوند (۱۴). COX-2/PGE2 طی مکانیسم‌هایی باعث افزایش فعالیت انکوژنی مسیر APC/b-catenin/TGF در رده

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]



شکل ۴- انواع داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی (۶).

سلولی سرطانی CRC و در نتیجه بروز سرطان کولورکتال می‌شوند (۱۵). انکوژن Ras نیز مانند APC در تنظیم COX-2 نقش دارد. PGG2 با فعال کردن انکوژن Ras، طی یک مکانیسم فیدبک مثبت باعث فعال کردن COX-2 و در نتیجه تداوم التهاب می‌گردد (۱۳). α ـTNF نیز با واسطهٔ EGFR (گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال) باعث جابه‌جایی COX-2 به هسته و تولید PGE2 می‌گردد (۱۰).

مطالعات in vitro نشان داده‌اند که سدیم بوتیرات نیز باعث القاء بیان COX-2 می‌شود. همچنین ژن COX-2 ممکن است توسط هیپوکسی سلولی تنظیم شود. هیپوکسی از طریق افزایش فاکتور رونویسی NF-kB در اندوتلیال عروق انسان، باعث افزایش بیان COX-2 می‌شود. عنصر پاسخ به NF-kB در پروموتور ژن COX-2 قرار داشته و بدین ترتیب NF-kB با کنترل بیان COX-2 در آنژیوژنز القاء شده توسط هیپوکسی (hypoxia-induced angiogenesis) دخالت می‌کند (۷).

ترکیبات آندوژن نظیر کمواکسی‌کولات موجود در صفرا نیز در القاء COX-2 نقش دارند (۱). همچنین یکی از ژن‌هایی که با بیان بالای COX-2 افزایش می‌یابد، mRNA ژن MDR1 یا P-gp (گلیکوپروتئین- P، پروتئین دخیل در مقاومت دارویی) می باشد(۱۶). فیبروبلاست‌ها یا فاکتورهای پاراکراین ترشح شده توسط آنها نیز نقش خیلی مهمی را در تغییر رفتار سلول‌های سرطانی ایفا می‌کنند. فاکتور رشد هپاتوسیتی (HGF) ترشح شده از فیبروبلاست بافت کولون، از طریق گیرنده خود به نام c-met باعث رشد و نیز متاستاز تومورهای کولونی می‌گردد. پروستاگلاندین‌های ساخته شده در فرآیند التهاب در سلول‌های توموری کولون نیز از طریق گیرنده EP2 و EP4 و سپس cAMP باعث افزایش ساخت HGF از فیبروبلاست‌های کولونی می‌گردند. NSAIDها با مهار COX-2 و سپس PGE2، سنتز و تولید HGF و در نتیجه رشد سلول‌های توموری را کاهش می‌دهند (۱۷).

NSAIDs و مهار COX-2

در اوایل دهۀ ۹۰، آسپرین به عنوان اولین داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی با اثرات کاهش تب، بی‌حسی، کاهش درد و التهاب شناخته شد. هم اکنون بسیاری دیگر از داروها نیز کشف شده‌اند که اثراتی مشابه با آسپرین دارند. این داروها «داروهای شبه ـ آسپرین» یا داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAIDs) نامیده شدند (شکل ۴) (۶). برخلاف ساختمان شیمیایی متفاوت، این داروها خصوصیات درمانی مشابهی دارند. آنها تب، التهاب، قرمزی ، سر درد و درد ناشی از تورم را کاهش می‌دهند. با این وجود، مصرف NSAIDS به صورت وابسته به دوز باعث ناراحتی‌های معده، تأخیر در زمان زایمان و حتی تخریب کلیه می‌گردد (۶).

براساس کینتیک اتصال NSAIDها با COX، آن‌ها را به سه دسته تقسیم‌بندی می‌کنند (جدول ۲) (۹). ترکیبات کلاس I از لحاظ ساختمانی ساده بوده و به عنوان مهارکننده‌های

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]

رقابتی، با آراشیدونیک اسید برای اتصال به جایگاه فعال COX (سیلکواکسیژناز و نه پراکسیداز) بطور برگشت‌پذیر رقابت می‌کنند. ترکیبات کلاس II مهارکننده‌های رقابتی وابسته به زمان و برگشت‌پذیر می‌باشند. مهارکننده‌های کلاس III مانند آسپرین با پیوند کوالان به COX-1 و COX-2 متصل می‌شوند.

جدول ۲- تقسیم بندی داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی بر اساس کینتیک مهار کنندگی آنها (۹،۶)

کلاس NSAID Iها(ساده، رقابتی)

ایبوپروفن ، مفنامیک اسید، پیروکسیکام، سولینداک سولفید (متابولیت فعال سولینداک)، ناپروکسن،

6-MNA (متابولیت فعال nabumetone) ، فنیل بوتازون، فلوفنامیک اسید، BL-2365

کلاس NSAID IIها(رقابتی، وابسته به زمان، برگشت پذیر)

ایندومتاسین، Flurbiprofen، مکلوفنامیک اسید، دیکلوفناک، BL-2338

BF 389†

DuP 697†

NS-398†

کلاس NSAID IIIها(رقابتی، وابسته به زمان، برگشت نا پذیر)

آسپیرین، والریل سالسیلات

† مهار کننده های انتخابیCOX-2

همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده است، NSAIDها از لحاظ ساختمان بسیار متفاوت هستند. تفاوت بین کلاس I و II، نه در ساختمان اصلی بلکه در زنجیره جانبی آنهاست (۸). استیلاسیون COX-1 توسط آسپرین، فعالیت COX و نه فعالیت پراکسیدازی را مهار می‌کند (۶). همچنین استیلاسیون COX-2 توسط آسپرین، فعالیت COX آن را تغییر داده و متابولیت ۱۵R- هیدروکسی ایکوزاتترانوئیک اسید (۱۵R_HETE) را تولید می‌کند (۶).

آقای Paik و همکاران در سال ۲۰۰۰، گزارش کردند که اسید Flufemanic در صورتی باعث مهار COX-2 می‌شود که COX-2 قبلاً توسط فعال‌کننده‌هایی مانند سایتوکین‌ها، فعال شده باشد. در غیر این‌صورت، باعث افزایش بیان COX-2 می‌شوند. مکانیسم مهار مذکور، احتمالاً از طریق مهار فعال‌سازی NF-kB و TGF-α توسط NSAID می‌باشد، ولی مکانیسم فعال شدن COX-2 توسط NSAIDS، مستقل از فعال‌سازی NF-kB است. احتمالاً فعال شدن COX-2، توسط NSAIDS، از طریق فعال شدن PPARγ (Peroxisome proliferator-activated receptor) می‌باشد. همچنین Flufenamic acid، باعث مهار فعال شدن نیتریک اکسید سنتاز (iNOS) و اینترلوکین ۱-آلفا القاء شده توسط لیپوپلی‌ساکاریدها (LPS)، در رده سلولی ماکروفاژها می‌شود (۱۸). همان‌طور که ذکر شد با توجه به نقش COX-2 در افزایش ژن مقاومت به دارو (MDR1)، استفاده از NSAIDها می‌تواند در کاهش مقاومت به دارو نیز تأثیر داشته باشد (۱۶).

مهارکننده‌های اختصاصی COX-2

انواع گوناگون NSAIDs، فعالیت هر دو ایزوآنزیم سیلکواکسیژناز ـ COX-1 و COX-2 را مهار می‌کنند و همین خصوصیت باعث ایجاد اثرات درمانی و جانبی مشترک این داروها می‌شود (۶). مهار COX-2 توسط NSAIDها باعث ایجاد اثرات درمانی این داروها شده، ولی مهار COX-1 در بروز عوارض جانبی این داروها مثل تخریب دیواره معده و کلیه دخالت دارد. پروستاگلاندین‌های دستگاه گوارش عمدتاً از COX-1 مشتق شده‌اند و نقش اصلی آن‌ها محافظت موکوس معدی با مهار ترشح اسید، افزایش دفع بی‌کربنات و ترشح موکوس و نیز پایداری جریان خون موکوس می‌باشد (۱۹). به همین دلیل مهار COX-1 توسط NSAIDs باعث بروز عوارض مختلف معدی و کلیوی می‌گردد. در مصرف NSAIDها، عوامل مختلفی از جمله شدت تحریک‌پذیری موضعی، افزایش بازگشت اسید به موکوس معده، جریان آنتروهپاتیک، جدا کردن اکسیداسیون از فسفریلاسیون و مهار سنتز پروستاگلاندین‌های محافظت‌کننده سلولی، در عدم تحمل دستگاه گوارش دخالت دارند. به دلیل بروز عوارض جانبی این داروها امروزه، NSAIDهایی که فقط COX-2 را مهار می‌کنند، بیشتر مورد توجه قرار دارند. از لحاظ کینتیکی نیز، مهارکننده‌های COX-2 با این ایزوآنزیم کمپلکس‌های اتصالی محکمی را تشکیل می‌دهند که بسیار آهسته نیز جدا می‌گردند. در صورتی که مهار COX-1 توسط NSAIDها، به صورت رقابتی و کاملاً برگشت‌پذیر انجام می‌شود (۲۰).

براساس مهار نسبی COX-1 در مقابل COX-2، NSAIDها به سه دسته تقسیم می‌شوند:

۱) مهارکننده‌های قوی COX-1 که فقط COX-1 را مهار می‌کنند مانند آسپرین، ایندومتاسین و ایبوپروفن. ۲) مهارکننده‌هایی که COX-1 و COX-2 را به یک اندازه مهار می‌کنند مانند دیکلوفناک و ناپروکسن ۳) مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 که فقط COX-2 را مهار می‌کنند مانند BF-389 و NS-398 (۶).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]

مطالعات نشان داده‌اند که مهارکننده‌های اختصاصی COX-2، اثرات ضدسرطان‌زایی مختلفی را به شرح زیر اعمال می‌کنند (جدول ۳) (۲۲):

۱ـ کاهش تعداد آدنوماهای کولورکتال در بیماران FAP

۲ـ کاهش عدد نئوپلازی CRC

۳ـ کاهش پارامترهای رشد و مرگ سلولی در بیماران CRC

۴ـ کاهش neovascularization در بیماران CRC

۵ـ کاهش دانسیته microvessel

۶ـ کاهش سنتز PGE2

جدول ۳- اثرات مهارکننده‌های انتخابی COX-2 در مدلهای حیوانی سرطان کولورکتال (۲۲)

نوع حیوان	تیمار با NSAIDs	نتیجه
موش APC^{min}	Celecoxib	کاهش گوناگونی پولیپ
موش $APC^{\Delta 716}$	Rofecoxib	کاهش گوناگونی پولیپ
رت تیمار شده با آزوکسی متان	Celecoxib	کاهش شیوع تومور کاهش گوناگونی
	NS- 398	کاهش شیوع تومور کاهش گوناگونی
	Nimesulide	کاهش شیوع تومور کاهش گوناگونی
Nude mouse xenograft	SC- 58125	کاهش رشد سلولی کارسینومای کولون
	Celecoxib	کاهش رشد سلولی کارسینومای کولون

NSAIDs در سرطان کولورکتال

بررسی بافت‌های سرطانی کولون نشان می‌دهد که سطح پروستاگلاندین‌ها (PGs) در بافت توموری و حتی پولیپ‌های آدنومایی افزایش می‌یابد. به همین دلیل استفاده از NSAIDها در درمان CRC، مورد توجه قرار گرفت. آزمایشات مختلف نشان دادند که NSAIDها تشکیل تومور را در جوندگان، هم در مرحله آغاز و هم در مرحله پیشرفت، مهار می‌کنند (۲۱). استفاده منظم از آسپرین یا دیگر NSAIDها، باعث کاهش ۵۰ـ۴۰ درصدی خطر ابتلا به CRC می‌شود. در تحقیقی نشان داده شد که استفاده از NSAIDها، مانند Sulindac و آسپرین، تعداد و اندازه پولیپ‌های کولونی را در بیماران FAP کاهش داده و موجب کاهش درد در بیماران می‌شود (۲۲).

هم‌چنین استفاده از ایندومتاسین (نوعی NSAID)، باعث افزایش بیان APC، کاهش بیان β- کاتنین و القاء بیان E - کادهرین در رده سلولی سرطان کولورکتال (HT-29) می‌گردد (۲۳). مطالعات نشان داده‌اند که آسپرین با افزایش کاتابولیسم پلی آمین‌ها نیز از بروز سرطان کولورکتال جلوگیری می‌کند(۲۴).

مکانیسم اثر NSAIDها در جلوگیری از سرطان کولون

نقش COX-2 و PGE2

همانطور که گفته شد، مکانیسم اصلی اثر NSAIDها در جلوگیری از سرطان کولون مهار COX-2 می‌باشد. PGها، در بسیاری از فعالیت‌های بیولوژیک از جمله انقباض و انبساط عروق، تحریک یا مهار تجمع پلاکت‌ها، مهار سیستم ایمنی، تسریع رشد و نمو تومورهای بدخیم و دخالت در پاسخ بافت‌های طبیعی و توموری به عوامل سایتوتوکسیک نقش مهمی را ایفا می‌کنند.

بیان بالای COX-2، با افزایش سطح پروتئین آنتی‌آپوپتوتیک BCL-2 باعث مقاومت رده سلول‌های اپتلیال روده به آپوپتوز می‌گردد (۲۲). هم‌چنین افزایش بالای COX-2، منجر به افزایش مهاجرت سلولی و تهاجم سلول‌ها به بافت‌های اطراف می‌شود که این امر با افزایش بیان انواع مختلفی از متالوپروتئینازهای ماتریکس همراه است (۲۲). تشکیل تیوب‌های اندوتلیال که با افزایش سطح فاکتورهای آنژیوژنیک ارتباط دارد نیز توسط بیان بالای COX-2 تسریع می‌شود (۲۲).

مطالعات نشان داده‌اند که با مهار COX-2، رگ‌سازی جدید (neovascularization) در پاسخ به فاکتورهای رشد اگزوژن نیز متوقف می‌شود (۲۲) که در این رابطه احتمالا COX-2 توانایی فیبروبلاست‌ها برای تحریک neovascularization را تغییر می‌دهد. همچنین ثابت شده که IL-10 و IL-4 نیز با افزایش بیان COX-2 افزایش می‌یابند (۱).

متابولیت PGE2، با اتصال به گیرنده‌های پروتئین G، در سطح سلول (EP1-4) و تغییر سطح سیتوزولی cAMP، اثرات خود را روی سلول اعمال می‌کنند. داده‌های معتبری وجود دارد که نشان می‌دهند، متابولیت‌های PGI2 و PGD2، گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیر پراکسیزومی (PPAR)، را فعال کرده و بدین ترتیب در تنظیم بیان ژن دخالت می‌کنند. سطح PGE2 در بافت‌های سرطان CRC، بیشتر از بافت طبیعی است و همین PGE2 باعث ایجاد اثرات پروکارسینوژنی می‌شود. به عنوان مثال همان‌طور که گفته شد، PGE2 باعث کاهش آپوپتوز در سلول CRC می‌گردد (۲۲).

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]

سلول‌های سرطانی ترانسفورم شده در مواجهه با PGE2، تکثیر بیشتری پیدا کرده و سریع‌تر مهاجرت می‌کنند که این عمل، احتمالاً توسط اتصال به گیرنده PGE2 (SubtypeEp4) انجام می‌شود. PGE2 هم‌چنین باعث القاء B۱ ـ hereregulin می‌شود که در مهاجرت سلولی و متاستاز دخالت دارد (۲۲). افزایش بیان COX-2 در سرطان، با کاهش آراشیدونیک اسید همراه است. آراشیدونیک اسید (AA) یک پیامبر ثانویه بوده و باعث تحریک آپوپتوز می‌شود. بنابراین کاهش AA در سرطان، منجر به مهار آپوپتوز می‌شود (۲۵).

نقش دیگر عوامل مستقل از PGE2

بعضی از NSAIDها، می‌توانند رشد و مرگ سلولی را مستقل از توانایی آن‌ها در مهار COX-2 ـ البته در دوزهای بالا- به صورت‌های تغییر دهند (۷):

الف ـ آپوپتوز و رشد سلولی

بطور کلی تنظیم آپوپتوز در سلول‌ها به نوع سلول و تعادل بین فاکتورهای تحریک‌کننده و مهارکننده آپوپتوز بستگی دارد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که بیان بالای COX-2 باعث مهار آپوپتوز و افزایش رشد سلولی می‌شود. هنوز مکانیسم دقیق مولکولی رابطهٔ بین بیان COX-2 و مهار آپوپتوز مشخص نشده است. افزایش بیان COX-2 ابعاد سلول‌های سرطانی را افزایش داده و باعث تجمع تغییرات ژنتیکی متوالی که در ایجاد سرطان دخالت دارند، می‌گردد. در ذیل، به اختصار چند مکانیسم عمل COX-2 در آپوپتوز بیان شده است:

بیان بالای ژن Bcl-2 و نه Bax یا Bcl-x

افزایش در پروتئین کیناز فعال کننده میتوژن (MAPK)

افزایش فعالیت توموروژنیستی پروتئین H-ras

کاهش فعالیت پروتئاز فعال کننده آپوپتوز (caspase-3)

افزایش فاکتورهای رشد سلولی مثل HGF

تولید Ros و فعال کردن c-fos، c-myc و c-jun

غلظتی از NSAIDها که برای مهار رشد سلولی مورد نیاز است، در حدود ۱۰۰-۱۰ برابر غلظتی است که برای مهارCOX-2 نیاز می‌باشد (۲۶). در مطالعه‌ای ثابت شده است که تیمار رده سلول‌های سرطانی کولورکتال با ایندومتاسین و NS-398، باعث افزایش بیان تومور ساپرسورژن MAP،PTEN کیناز فسفاتاز ـ 3 (MKP- 3) و پروتئین تیروزین فسفاتاز (SHP2) می‌گردد. به علاوه تیمار این سلول‌ها با NS-398، افزایش بیان ژن‌های آپوپتوتیک مثل CASP3, STAT1 را نشان داده است (۲۷). celecoxib که نوعی NSAID است می‌تواند سیکل سلولی را در مرحله G1/Go متوقف کرده و از ورود سلول به مرحله S جلوگیری کند (۲۸). سولینداک و سولینداک سولفید نیز با کاهش میزان cdk_s ($P34^{cdc1}$,$P33^{cdc2}$,$P34^{cdc2}$) و هم‌چنین کاهش فعالیت کینازی $P33^{cdc2}$ و $P34^{cdc2}$، باعث متوقف کردن سیکل سلولی در فاز Go/G1 می‌گردند (۲۹).

COX-2/PGE2 با فعال کردن مسیر پیام بیولوژیک EGFR (گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی) و نیز آنژیوژنز در رشد سلول‌های توموری کولون دخالت می‌کنند (۱۵). هم‌چنین COX-2/PGE2، با فعال‌سازی فعالیت انکوژنی مسیر APC/b-catenin/TCF و نیز مسیر EP_4-PI_3K-AKT و انکوژن RAS باعث افزایش رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی کولون می‌گردند (۱۳).

سیتوکروم C نیز نقش مهمی را در فرآیند آپوپتوز توسط NS-398 در ردهٔ سلولی سرطان کولون بازی می‌کند. بدین صورت که NS-398 با رها سازی سیتوکروم C از میتوکندری و فعال سازی Caspase-9 و Caspase-3 و نیز شکستن Poly (ADP-ribose) Polymerase، باعث آپوپتوز سلول‌های سرطانی کولون می‌گردد. هم‌چنین NS-398 با مهار کاتابولیسم پروتئین مهارکننده چرخهٔ سلولی به نام P27Kip1، از تکثیر سلول‌های سرطانی ریه نیز جلوگیری می‌کند (۳۰).

یکی از مهم‌ترین مکانیسم‌های مهار آپوپتوز توسط NSAIDها افزایش پیش‌ساز پروستاگلاندین (آراشیدونیک اسید (AA) در نتیجهٔ مهار COX-2 می‌باشد. با افزایش AA، مسیر تبدیل اسفنگومیلین به سرامید تحریک شده و سرامید بیشتری تولید می‌شود. سرامید یکی از واسطه‌های مهم در مسیر آپوپتوز می‌باشد (شکل ۵) (۳۱). کاهش جابه‌جایی فاکتور هسته‌ای NF-kB و نیز فعال کردن گیرنده فعال‌کننده تکثیر پراکسیزمی (PPAR) نیز از دیگر اعمال NSAIDها در جلوگیری از رشد سلولی می‌باشد (۷).

ب ـ آنژیوژنز

رشد تومورهای جامد و متاستاز آن‌ها، به ایجاد رگ خونی جدید بستگی دارد. مطالعات ثابت کرده‌اند که سلول‌های توموری با ترشح فاکتورهای رشد عروقی مثل فاکتور رشد اندوتلیال عروق (VEGF) و فاکتور رشد فیبروبلاست پایه (bFGF)، فاکتور رشد مشتق شده از پلاکت (PDGF)، رشد خود را تضمین می‌کنند. در بین فاکتورهای ذکر شده VEGF، مهمترین فاکتور برای آنژیوژنز تومورها و در نتیجه متاستاز آنها می‌باشد. به نظر می‌رسد که COX-2 در کنترل فاکتورهای

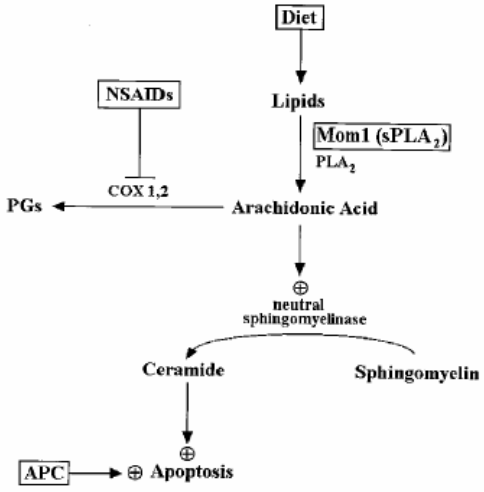
[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]

رشد و ماشین تنظیمی آنژیوژنز دخالت می‌کند. محصول TXA2-COX-2 نیز ممکن است به عنوان یک فعال‌کننده قوی آنژیوژنز عمل کند (۷). محصولات متابولیکی COX-2، باعث neovascularization و متاستاز می‌شوند. همچنین مهارکننده‌های انتخابی COX-2 با مهاربیان bFGF و VEGF، آنژیوژنز را مهار می‌کنند.

ج ـ تهاجم به بافت‌های اطراف و متاستاز

یک اتفاق کلیدی در پیشرفت تومورهای جامد، توانایی سلول‌های ترانسفورم شده به بافت‌های دور و نزدیک می‌باشد. امروزه مطالعات کمی ثابت کرده‌اند که COX-2 ممکن است در خصوصیات تهاجمی سلول‌های سرطان انسانی دخیل باشد. تهاجم به بافت‌ها با فعال شدن ماتریکس متالوپروتئیناز ـ۲ (MMP-2) وماتریکس متالوپروتئیناز ـ۷ (MMP-7) در ارتباط است. COX-2 در تولید و ترشح MMPها نقش مهمی را ایفا می‌کند. استفاده از مهارکننده‌های COX-2، باعث مهار فعال شدن MMPها و در نتیجه مهار متاستاز می‌شود (۹). در مطالعه‌ای نشان داده شده است که NS-398، با کاهش آزادسازی MMP-2 و MMP-9، باعث مهار متاستاز سلول‌های سرطانی پروستات می‌گردد. همچنین NS-398، ساخت MMP-2 و نیز فعالیت پروموتور آن‌را مهار کرده و باعث افزایش کاتابولیسم آن می‌شود (۳۰).

د ـ التهاب و مهار سیستم ایمنی



شکل ۵- ارتباط بین مسیر متابولیسم آراشیدونیک اسید و سرامید و پیشگیری از سرطان کولورکتال (۳۱).

التهاب مزمن یک عامل خطر شناخته شده در سرطان سلول‌های اپتلیال می‌باشد. التهاب هم به عنوان علت و هم به عنوان معلول سرطان است. التهاب با افزایش سایتوکین‌ها در القاء سنتز PG مؤثر است. رشد تومور نیز غالباً با توقف سیستم ایمنی در ارتباط است. فاکتورهای تحریک‌کننده کولونی (CSF) که از سلول‌های توموری رها می‌شوند، منوسیت‌ها و ماکروفاژها را تحریک کرده تا PGE2 را بسازند و در نتیجه از تولید لمفوکین‌های تنظیم‌کننده ایمنی، تکثیر سلول های B و T و فعالیت سایتوتوکسیسیتی سلول‌های NK (کشنده طبیعی) جلوگیری کنند. همچنین PGE2، باعث مهار تولید فاکتور نکروز توموری و افزایش تولید IL-10 گشته که این دو با هم باعث مهار سیستم ایمنی می‌گردند. NSAIDها با مهار COX-2 و PGG2 از بروز حالات فوق جلوگیری می‌کنند (۷).

استفاده از عصاره‌های گیاهی می‌تواند در جلوگیری از رشد تومور موثر باشد. آقای دکتر هدایتی و همکاران در سال ۲۰۰۵ طی مطالعه‌ای نشان دادند که عصاره گیاه دافنه ماکروناتا باعث افزایش رهایی TNF-α از مونوسیت‌های انسانی و در نتیجه کاهش حجم و حذف تومورهای پستانی در رت‌های ماده می‌گردد (۳۳،۳۲). در طی مطالعه‌ای دیگر، محققین مذکور نشان دادند که عصاره آب الکلی (۵۰:۵۰) برگ گیاه Dendrostellera lessertii (سیاه گینه) نیز با تاثیر بر رهایی فاکتور نکروز دهنده بافتی آلفا و تعداد گیرنده‌های این فاکتور بروی مونوسیت‌های انسانی در محیط کشت، در کاهش اندازه و تعداد تومورهای آدنوکارسینوم روده بزرگ و پستان در رت موثر می‌باشد (۳۴). هم‌چنین روشی سریع و موثر برای اندازه‌گیری TNF-α و نیز نیتریک اکسید توسط محققین مذکور با روش ایمونواسی ارائه گردیده است (۳۶،۳۵)

ه ـ متابولیسم گزنوبیوتیک‌ها

همانطور که گفته شد آنزیم COX-2، دارای دو عملکرد مجزا از هم است. فعالیت اکسیژناز COX-2 که آراشیدونیک اسید را به PGG2 اکسید کرده و فعالیت پراکسیدزای COX-2 که PGG2 را به PGH2 تبدیل می‌کند. هم‌چنین فعالیت پراکسیدازی COX-2، باعث تغییر پروکارسینوژن‌ها به کارسینوژن‌ها و گزنوبیوتیک‌ها به موتاژن‌ها می‌شود. فعالیت پراکسیدازی COX-2 به خصوص در سرطان کولون بسیار اهمیت دارد، زیرا کولون همیشه در معرض انواع مختلفی از گزنوبیوتیک‌ها می‌باشد. بعلاوه متابولیسم AA، در اثر فعالیت پراکسیدازی COX-2 در تولید موتاژن‌ها دخیل است. محصولات فرعی اکسیداسیون AA، مثل MDA (مالون‌دی‌آلدهید)، از نظر شیمیایی بسیار فعال بوده و با DNA اتصال برقرار می‌کنند. به دلیل اینکه نقش NSAIDها در جلوگیری از CRC، به صورت مستقل از PGE2، در صورت مصرف دوزهای بالا امکان‌پذیر است، بنابراین اثرات دوزهای

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]

درمانی NSAIDها بیشتر از طریق تاثیر بر COX-2 اعمال می‌شود. (۲۲).

نتیجه‌گیری

التهاب در نتیجه تأثیر انواع گسترده‌ای از عوامل خارجی روی بافت‌های مختلف به وجود آمده و پیشرفت می‌کند. ارتباط نزدیکی بین بیماری‌های التهابی و بروز سرطان در بافت‌های مربوطه وجود دارد. سایتوکین‌های التهابی مثل پروستاگلاندین‌ها و لوکوترین‌ها در فرآیند التهاب بسیار دخیل هستند بطوری‌که مهار سنتز این سایتوکین‌ها در جلوگیری از بروز سرطان یا تأخیر آن مؤثر می‌باشد. داروهای خاصی که آنزیم‌های کلیدی مسیر متابولیسمی تشکیل سایتوکین‌های التهابی را هدف قرار می‌دهند، در درمان سرطان بسیار مؤثر هستند. امروزه استفاده از NSAIDها و مهارکننده‌های اختصاصی COX-2 در درمان التهاب بسیار رایج است و تحقیقات گسترده‌ای نیز در این زمینه صورت می‌گیرد. امید است با کشف و شناخت انواع جدیدتری از داروها بتوان راهی مفید و مؤثر در درمان التهاب و جلوگیری از سرطان پیشنهاد کرد.

REFERENCES

1. Sharma RA, Dalgleish AG, Steward WP, O'byrne KJ. Angiogenesis and the immune response as targets for the prevention and treatment of colorectal cancer. Oncol Rep 2003;10:1625-31.
2. Lupulescu A. Enhancement of carcinogenesis by prostaglandins in male albino Swiss mice. J Natl Cancer Inst 1987;61:97–106.
3. Steele VE, Hawk ET, Viner JL, Lubet RA. Mechanisms and applications of non-steroidal anti-inflammatory drugs in the chemoprevention of cancer. Mut Res 2003;523:137–44.
4. Gao X, Gringnon D.J, Chbihi T, Zacharek A, Chen YQ, Sakr W, et al. Elevated 12-lipoxygenase mRNA expression correlates with advanced stage and poor differentiation of human prostate cancer. Urology 1995;46:223–27.
5. Tsujii M, Kawano S, Tsuji S, Sawaoka H, Hori M, Dubois RN. Cyclooxygenase regulates angiogenesis induced by colon cancer cells. Cell 1995;93:705–16.
6. Taketo MM. Cyclooxygenase-2 Inhibitors in Tumorigenesis (Part I). J Nat Cancer Inst 1998;90:1529-36.
7. Dempke W, Rie C, Grothey a, Schmoll HJ. Cyclooxygenase-2: a novel target for cancer chemotherapy? J Cancer Res Clin Oncol 2001;127:411-17.
8. Fosslien E. Molecular pathology of cyclooxygenase-2 in neoplasia. Ann Clin Lab Sci 2000;30:3-21.
9. Smith WL, DeWitt DL. Biochemistry of prostaglandin endoperoxide H synthase-1 and synthase-2 and their differential susceptibility to nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Semin Nephrol 1995;15:179–94.
10. Di Popolo A, Annamaria Memoli1, Apicella A, Tuccillo C, Palma1 AD, Ricchi P, Acquaviva AM, Zarrilli R. IGF-II/IGF-I receptor pathway up-regulates COX-2 mRNA expression and PGE2 synthesis in Caco-2 human colon carcinoma cells. Oncogene 2000; 19: 5517 – 5524.
11. Grau R, Iniguez MA, Fresno M. Inhibition of activator protein 1 activation, vascular endothelial growth factor, and cyclooxygenase-2 expression by 15-deoxy-$\Delta^{12,14}$-prostaglandin J_2 in colon carcinoma cells: evidence for a redox-sensitive peroxisome proliferator-activated receptor-g independent mechanism. Cancer Research 2004;64:5162–71.
12. Paik JH, Ju JH, Lee JY, Boudreau MD, Hwang DH. Two opposing effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the expression of the inducible cyclooxygenase. J Biol Chem 2000;275:28173–79.
13. Wang D, Buchanan FG, Wang H, K. Dey S, DuBois RN. Prostaglandin E2 enhances intestinal adenoma growth via activation of the ras-mitogen–activated protein kinase cascade. Cancer Res 2005;65:1822-22.
14. Sunayama K, Konno H, Nakamura T, Kashiwabara H, Shoji T, Tsuneyoshi T, et al. The role of cyclooxygenase-2 (COX-2) in two different morphological stages of intestinal polyps in APC ($^{Min/+}$474) knockout mice. Carcinogenesis (Lond.) 2002;23:1351-59.
15. Shao J, Jung S, Liu C, Sheng H. Prostaglandin E2 Stimulates the b-Catenin/T Cell Factor-dependent Transcription in Colon Cancer. J Biol Chem 2005;280:26565–72.
16. Patel VA, Dunn MJ, Sorokin A. Regulation of MDR-1 (P-glycoprotein) by cyclooxygenase-2. J Biol Chem 2002;277:38915–20.
17. Ota S, Tanaka Y, Bamba H, Kato A, Matsuzaki F. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs may prevent colon cancer through suppression of hepatocyte growth factor expression. Euro J Pharmacol 1999;367:131–38.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]

18. Paik JH, Ju JH, Lee JY, Boudreau MD, Hwang DH. Two opposing effects of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the expression of the inducible cyclooxygenase. J biol chem 2000;275:28173–79.

19. Riendeau D, Charleson S, Cromlish W, Mancini JA, Wong E, Guay J. Comparison of the cyclooxygenase-1 inhibitory properties of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and selective COX-2 inhibitors, using sensitive microsomal and platelet assays. Can J Physiol Pharmacol 1997;75:1088-95.

20. Dewitt DL. Cox-2-selective inhibitors: the new super aspirins. Mol pharmacol 1999;55:625–31.

21. Taketo MM. Cyclooxygenase-2 inhibitors in tumorigenesis (Part II). J Nat Cancer Inst 1998;90:1609-20.

22. Peek Jr RM. Prevention of colorectal cancer through the use of COX-2 selective inhibitors. Cancer Chemother Pharmacol 2004;54:S50–S56.

23. Kapitanovic S, ČaČev T, Anticaa M, Kralja M, Cavric´G, Pavelic´ k, et al. Effect of indomethacin on E-cadherin and b-catenin expression in HT-29 colon cancer cells. Exp Mol Pathol 2006;80:91–96.

24. Turchanowa L, Dauletbaev N, Milovic V, Stein J. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs stimulate spermidine/spermine acetyltransferase and deplete polyamine content in colon cancer cells. Eur J Clin Invest 2001;31:887-93.

25. Cao Y, Pearman AT, Zimmerman GA, McIntyre TM, Prescott SM. Intracellular unesterified arachidonic acid signals apoptosis. PNAS 2000;97:11280–85.

26. Dihlmann S, Siermann A, Magnus von Knebel Doeberitz M. The nonsteroidal anti-inflammatory drugs aspirin and indomethacin attenuate b-catenin/TCF-4 signaling. Oncogene 2001;20:645-53.

27. Chu EC, Chai J, Tarnawski AS. NSAIDs activate PTEN and other phosphatases in human colon cancer cells: novel mechanism for chemopreventive action of NSAIDs. Biochem Biophys Res Commun 2004;320:875–79.

28. Gro¨sch S, Tegeder I, Niederberger E, Bra¨utigam L, Geisslinger G. COX-2 independent induction of cell cycle arrest and apoptosis in colon cancer cells by the selective COX-2 inhibitor celecoxib. FASEB 2001;15:2742-44.

29. Shiff SJ, Qiao L, Tsai LL, Rigas B. Sulindac sulfide, an aspirin-like compound, inhibits proliferation, causes cell cycle quiescence, and induces apoptosis in HT-29 colon adenocarcinoma cells. J Clin Invest 1995;96: 491-503.

30. Gao XQ, Han JX, Huang HY, Song B, Zhu B, Song CZ. Effect of NS-398 on metastasis-associated gene expression in a human colon cancer cell line. World J Gastroenterol 2005;11:4337-43.

31. Chan TA, Morin PJ, Vogelstein B, Kinzler KW. Mechanisms underlying nonsteroidal anti-inflammatory drug-mediated apoptosis. Proc Nat Acad Sci USA 1998;95:681–86.

۳۲. هدایت م، یزدان پرست ر، عزیزی ف. تاثیر عصاره Daphne Mucronata بـر down regulationگیرنـده‌هـای TNF-α منوسـیت هـای کـشت شـده انسانی. یاخته، ۱۳۸۴؛ دوره ۷، صفحات ۱۵۲ تا ۱۵۷.

33. Hedayati M, Yazdanparast R, Fasihi.H, Azizi.F. Anti-tumor Activity of Daphane mucronata Extract and its Effect on TNF-α Receptors and TFN-α Release in Cultured Human Monocytes. Pharmaceut Biol 2003;41:194-98.

۳۴. هدایتی م، یزدان پرست ر، جعفری ب، عزیزی ف. تاثیر عصاره Dendrostellera lessertii بر آزادسازی و down regulation گیرنده هـای TNF-α منوسیت های کشت شده انسانی. پژوهش در پزشکی، ۱۳۸۵؛ دوره ۲۹، صفحات ۳۳۷ تا ۳۴۲.

35. Hedayati M, Yazdanparast R, Azizi, F. Determination of human tumor necrosis factor alpha (TNF-α) by a highly sensitive enzyme immunoassay. Biochem Biophys Res Comm 2001;289:295-98.

36. Ghasemi A, Hedayati M, and Khoshbaten A. Evaluation of a simple and rapid method for serum nitric oxide determination in microplate. Inter J Endocrinol Metab 2006;7:433-439.

[Downloaded from pejouhesh.sbmu.ac.ir on 2025-07-18]