

## بررسی اثرات سیتوتوکسیک هورمون تیروئیدی T<sub>4</sub> بر سلول‌های گلیو بلاستوما مغزی (A172) در محیط کشت سلولی

رحیم احمدی: استادیار و متخصص فیزیولوژی، گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، همدان، ایران.  
\*مرتضی سقرجوقی فراهانی: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد اسلامشهر، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، اسلامشهر، ایران (\*نویسنده مسئول). m.farahani@iaups.ac.ir  
بابک خدادادی: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد خرم‌آباد، باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان، خرم‌آباد، ایران.

تاریخ پذیرش: ۹۶/۱۱/۹

تاریخ دریافت: ۹۶/۸/۲۲

### چکیده

**زمینه و هدف:** مطالعات نشان می‌دهد که هورمون تیروئیدی بر روی سلول‌های سرطانی تاثیر دارند. هدف اصلی این تحقیق، بررسی اثرات سیتوتوکسیک هورمون تیروئیدی T<sub>4</sub> بر سلول‌های گلیو بلاستوما مغزی (A172) در محیط کشت سلولی می‌باشد.

**روش کار:** در این مطالعه تجربی-آزمایشگاهی سلول‌های A172 به طور تصادفی به گروه شاهد و گروه‌های تحت تاثیر دوزهای ۰/۱، ۰/۵، ۱، ۵، ۱۰، ۲۰، ۴۰ و ۵۰ لاندا (λ) هورمون تیروئیدی T<sub>4</sub>، تقسیم شدند. سپس مقدار اثر سمیت هورمون با استفاده از سنجش MTT مورد سنجش قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از روش آماری آزمون واریانس یک طرفه بین گروه‌ها مقایسه شدند.

**یافته‌ها:** نتایج مطالعه نشان می‌دهد که میزان توکسیسیتی هورمون تیروئیدی T<sub>4</sub> بر رده سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی A172 در دوزهای ۱ لاندا (λ) دارای بیشترین میزان توکسیسیتی می‌باشد و در دوزهای ۰/۱ و ۴۰ لاندا (λ) دارای کمترین اثر توکسیسیتی می‌باشد.

**نتیجه‌گیری:** توکسیسیتی سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی وابسته و یا غیر وابسته به هورمون تیروئیدی T<sub>4</sub> می‌باشد.

**کلیدواژه‌ها:** سیتوتوکسیک، هورمون تیروئیدی T<sub>4</sub>، سلول‌های A172

### مقدمه

هورمون‌های تیروئیدی ۲ نوع هستند که عبارت‌اند از: T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> که نقش مهمی در تنظیم متابولیسم بدن را دارا می‌باشند. کمبود ید باعث کاهش هورمون‌های تیروئیدی T<sub>3</sub>، T<sub>4</sub> می‌شود که این عامل باعث ایجاد بیماری گواتر می‌شود. شکل اصلی هورمون تیروئیدی در خون به صورت T<sub>4</sub> می‌باشد (۱). خروج هورمون TRH از هیپوتالاموس منجر به تولید هورمون TSH می‌شود که این هورمون منجر به تولید هورمون‌های تیروئیدی می‌شود. غده تیروئید دو هورمون T<sub>3</sub> و T<sub>4</sub> را آزاد می‌کند (۲-۵).

گلیوبلاستوما از متداول‌ترین و تهاجمی‌ترین تومور مغزی نوع اولیه با منشأ بافت عصبی مغز است. نرخ میانگین بقا در این تومور بسیار کوتاه و حدود ۱۳ تا ۱۴ ماه می‌باشد و تنها حدود سه درصد از مبتلایان از نرخ بقای بیش از ۴ سال را برخوردار می‌باشند (۶-۹). لاین سلولی A172 از مشهورترین سلول‌های گلیوبلاستوما انسانی است. این سلول‌ها از نوع

سلول‌های چسبیده می‌باشند که برای اولین بار از تومور گلیوبلاستوما مرد ۴۳ ساله تهیه شدند و متعاقباً در مطالعات سلولی به صورت روتین، به‌ویژه در بررسی اثرات عوامل مختلف بر این سلول‌ها در محیط کشت سلولی، مورد استفاده قرار گرفتند (۱۰). بر اساس نتایج مطالعات گذشته، تومورهای مغزی از مهم‌ترین سرطان‌ها محسوب می‌شود. این دسته از سرطان‌ها دارای شیوع کمتری نسبت به سرطان‌های دیگر من جمله سرطان‌های دستگاه گوارشی می‌باشد. اما به دلیل عوارض شدید و روش‌های درمانی سخت‌تر و نیز امکان متاستاز بسیار خطرناک هستند (۱۱-۱۳). همچنین مطالعات بیانگر گسترش تومورهای مغزی در ایران می‌باشد (۱۴ و ۱۵).

رایج‌ترین انواع تومورهای مغزی در بزرگسالان مننژیوم (معمولاً خوش‌خیم) و آستروساتیوما مانند: گلیوبلاستوما می‌باشد (۱۶) و نیز رایج‌ترین نوع تومورهای مغزی در کودکان مدولوبلاستوما بدخیم است (۱۷). گلیوبلاستوما همان‌طور که در قسمت بالا

جلوگیری از سرطان و در مقدار بالا باعث گسترش سرطان می‌شوند (۲۷).

با توجه به گسترش مواد شیمیایی و محیطی مضر در جوامع مختلف و با توجه به شیوع سرطان در جوامع امروز و روند فزاینده مرگومیر آن در جوامع جهانی و با توجه به روند افزایشی تومورهای مغزی در جوامع جهانی و علاوه بر تحمیل عوارض پیکری دارای عوارض روانی و هزینه‌های درمانی بالا برای جامعه و فرد مبتلا به تومور مغزی می‌باشد (۱۳-۱۱، ۲۸، ۲۹). از سویی، متاسفانه آمارها بیانگر آن هستند که ابتلا به تومورهای مغزی در کشور ما رو به فزونی است. همچنین، درمان این تومورها بسیار ناامیدکننده بوده، و موجبات تحمیل هزینه‌های سنگین به افراد مبتلا و خانواده‌های آنان می‌شود (۳۰ و ۳۱).

همچنین، علی‌رغم طیف وسیعی از مطالعات سلولی و مولکولی در زمینه سرطان، به‌ویژه سرطان‌های مغزی، هنوز هم مکانیسم‌های درگیر در پیدایش و یا مهار این سرطان‌ها کاملاً واضح و آشکار نیست. در این راستا، طبیعی است که به دلیل نامکشوف بودن بخش عمده‌ای از مکانیسم‌های درگیر در این سرطان‌ها، روش‌های درمان دارویی نیز از نقصان قابل ملاحظه‌ای برخوردار است.

بدین ترتیب، مطالعه درباره این سرطان‌ها، خاصه در سطح سلولی و مولکولی، و به‌منظور کشف مکانیسم‌های درگیر، از اهمیت و ضرورت چشمگیری برخوردار خواهد بود. و نیز با توجه به محدودیت در نمونه و محدودیت شاخص‌ها این پژوهش به بررسی اثرات سیتوتوکسیک هورمون تیروئیدی T<sub>4</sub> بر روی سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی A172 می‌پردازد. این مطالعه از دیدگاه سلولی برای پیشگیری از شیوع سرطان در افراد جامعه حائز اهمیت است. این مطالعه می‌تواند به توده دانش‌های قبلی بیافزاید و همچنین می‌تواند از نتایج این پژوهش در بررسی شیوع سرطان در جوامع و برای برنامه‌ریزی و کنترل سرطان استفاده نمود. هدف از این پژوهش تعیین اثرات سیتوتوکسیک هورمون تیروئیدی T<sub>4</sub> بر روی سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی A172 می‌باشد.

## روش کار

گفته شده رایج‌ترین و تهاجمی‌ترین تومور مغزی می‌باشد (۱۸) و در بیشتر موارد علت تومورهای مغزی ناشناخته است (۱۷). بر اساس مشاهدات گذشته، گلیوبلاستوما ۱۵ درصد از تومورهای مغزی را شامل می‌شود (۱۷).

در حال حاضر هیچ راه جلوگیری برای این نوع از تومورهای مغزی وجود ندارد و تنها راه درمان آن‌ها به‌وسیله جراحی و سپس شیمی‌درمانی و اشعه درمانی می‌باشد (۱۷). نرخ میانگین بقا در این نوع از تومورهای مغزی بسیار کوتاه و در حدود ۱۵-۱۰ ماه می‌باشد و تنها حدود ۳ درصد از مبتلایان از نرخ بقای بیش از ۵ سال برخوردار هستند همچنین تومورهای مغزی معمولاً در ۶۴ سالگی آغاز می‌شوند و ابتلا مردان بیشتر از زنان می‌باشد (۱۷ و ۱۹). بدون درمان بقا حدوداً ۳ ماه می‌باشد (۲۰) و همچنین به دلیل این که بخش عمده‌ای از مکانیسم سلولی و مولکولی آن کشف نشده است از این رو مطالعات بسیاری به‌منظور کشف مبانی سلولی و مولکولی مرتبط با مهار تومور در حال انجام می‌باشند (۲۱ و ۲۲). در پژوهش انجام یافته، در بررسی اثرات هورمون‌های تیروئیدی بر روس سرطان تخمدان، نتایج نشانگر آن هستند که هورمون‌های تیروئیدی باعث جلوگیری از گسترش سرطان تخمدان می‌شود (۲۳). در مطالعه دیگر، که به بررسی اثرات کم‌کاری تیروئید بر روی سرطان ملانوما بوده است، نتایج تحقیقات بیانگر آن است که کم‌کاری تیروئید بر روی سرطان ملانوم تأثیر دارد (۲۴). در تحقیق انجام یافته، در خصوص اثرات هورمون‌های تیروئیدی بر روی سرطان تیروئید، نتایج این تحقیق نشانگر آن هستند که هورمون‌های تیروئیدی بر روی سرطان تیروئید تأثیر دارند (۲۵). در مطالعه‌ی، که به بررسی هورمون‌های تیروئیدی در سرطان پستان پرداخته است، نتایج نشانگر آن هستند که هورمون‌های تیروئیدی از بروز سرطان پستان جلوگیری می‌کنند (۲۵). در مطالعه دیگری، در خصوص اثرات

هورمون‌های تیروئیدی بر روی سرطان کلیه، نتایج بیانگر آن هستند که هورمون‌های تیروئیدی باعث جلوگیری از سرطان کلیه می‌شوند (۲۶). همچنین در پژوهش انجام‌یافته‌ی دیگری، در خصوص اثرات هورمون تیروئیدی بر روی سرطان‌ها، نتایج بیانگر آن هستند که هورمون‌های تیروئیدی در مقدار کم باعث

استفاده از دستگاه الیزا ریدر با طول موج ۵۷۰ نانومتر خوانده شد. در نهایت جهت بررسی آماری، ابتدا با استفاده از مون کولموگروف - اسمیرونوف توزیع طبیعی داده ها مورد بررسی قرار گرفت و پس از حصول طبیعی بودن داده ها، آزمون آنالیز واریانس یک طرفه ANOVA با استفاده از نرم افزار SPSS انجام گرفت. اختلاف بین گروه ها در سطح  $P < 0/05$  معنا دار در نظر گرفته شد.

### یافته‌ها

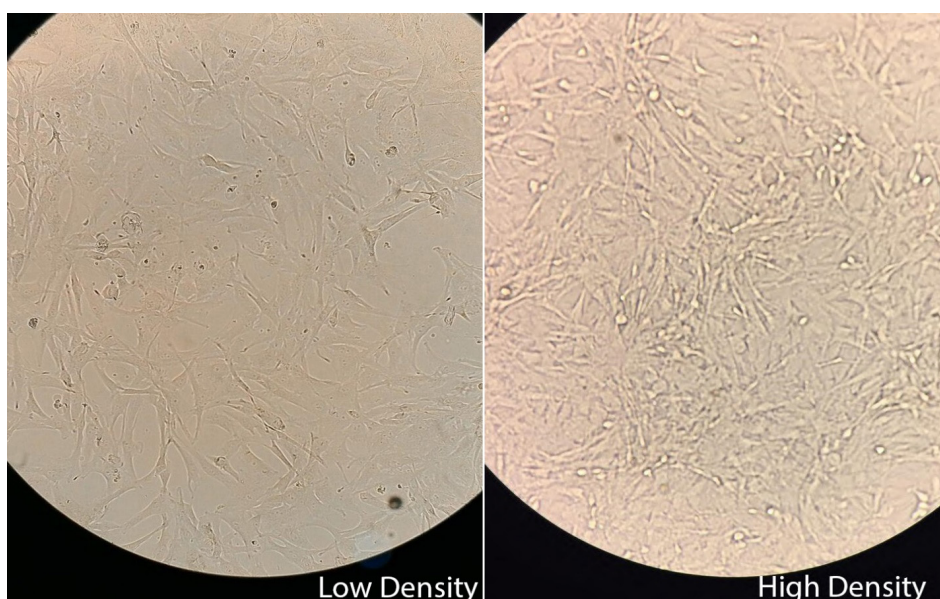
تصویر ۱ مورفولوژی سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی A172 در محیط کشت حاوی سرم جنین گاوی ۱۰ درصد را نشان می‌دهد.

همان‌طور که مشاهده می‌شود دو عکس مربوط به مورفولوژی سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی A172 در دانسیته بالا و پایین در حضور سرم جنین گاوی ۱۰ درصد را نشان می‌دهد.

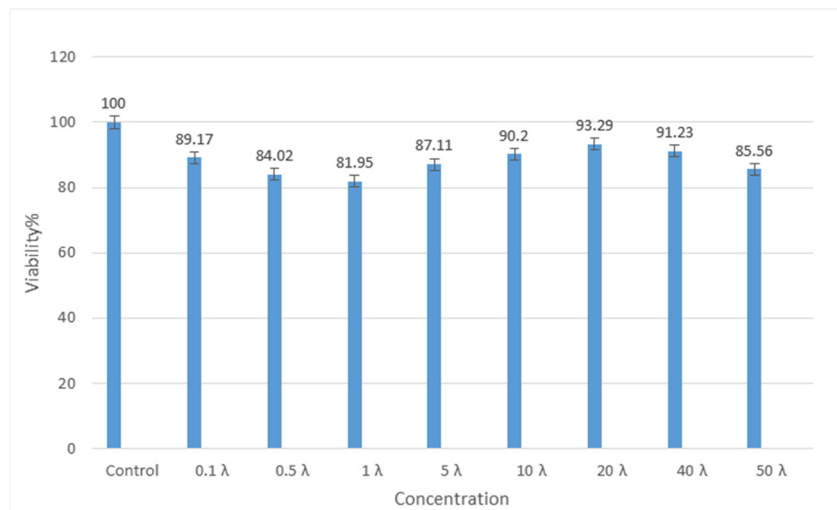
نمودار ۱ نشان دهنده داده‌های به دست آمده از جذب نوری تست MTT در دستگاه الیزا ریدر در ۲۴ ساعت بر اساس اثرات غلظت‌های مختلف هورمون تیروئیدی T4 بر روی سلول‌های A172 می‌باشد.

نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که، زنده ماندن سلول‌های A172 در دوزهای ۰،۵، ۱ و ۵۰  $\mu$ g از هورمون تیروئیدی T4 در مقایسه با گروه‌ها در دوزهای مختلف داراری بیشترین اثر توکسیسیته می‌باشد، و

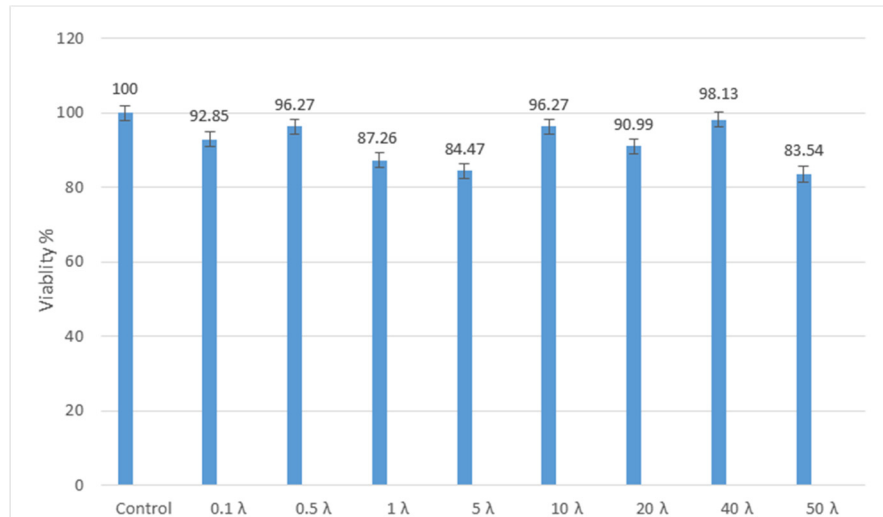
این مطالعه تجربی-آزمایشگاهی به منظور بررسی اثرات سیتوتوکسیک هورمون تیروئیدی T4 بر سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی (A172) در محیط کشت سلولی انجام شده است. در این تحقیق هورمون تیروئیدی T4 از شرکت سیگما آلدریج خریداری شد. بر اساس مطالعات قبلی (۳۸) غلظت‌های ۰،۱، ۰،۵، ۱، ۵، ۱۰، ۲۰، ۴۰، و ۵۰  $\mu$ g از هورمون به ترتیب به عنوان غلظت پایین، غلظت متوسط و غلظت بالا مورد استفاده قرار گرفت. سلول‌های گلیوبلاستوما (A172) از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه شده، متعاقباً در شرایط استاندارد و استریل در محیط کشت با ۱۰٪ سرم جنین گاوی کشت داده خواهند شد. در برنامه مطالعاتی، رده سلولی A172 به طور تصادفی به گروه شاهد و گروه‌های تحت تأثیر دوزهای ۰،۱، ۰،۵، ۱، ۵، ۱۰، ۲۰، ۴۰ و ۵۰  $\mu$ g از هورمون تیروئیدی T4، تقسیم شدند. گروه شاهد تحت تأثیر هیچ گونه تیماری قرار نگرفت. متعاقباً با در نظر گرفتن کشت کافی برای سلول‌ها و همچنین در نظر گرفتن حداقل ۶ بار تکرار آزمایش، دوزهای مشخص هورمون تیروئیدی به چاهک‌ها اضافه شدند و پلیت‌ها درون انکوباتور به مدت ۲۴، ۴۸، ۷۲ ساعت نگهداری شدند. به دنبال سپری شدن زمان مورد نیاز، مایع موجود از پلیت تخلیه شد و جهت بررسی اثرات سیتوتوکسیک رنگ MTT اضافه گردید. ماده ایزوپروپانول اضافه شد و پس از حل شدن کامل میزان جذب نوری محلول‌ها با



تصویر ۱- مورفولوژی سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی A172 در محیط کشت حاوی سرم جنین گاوی ۱۰ درصد



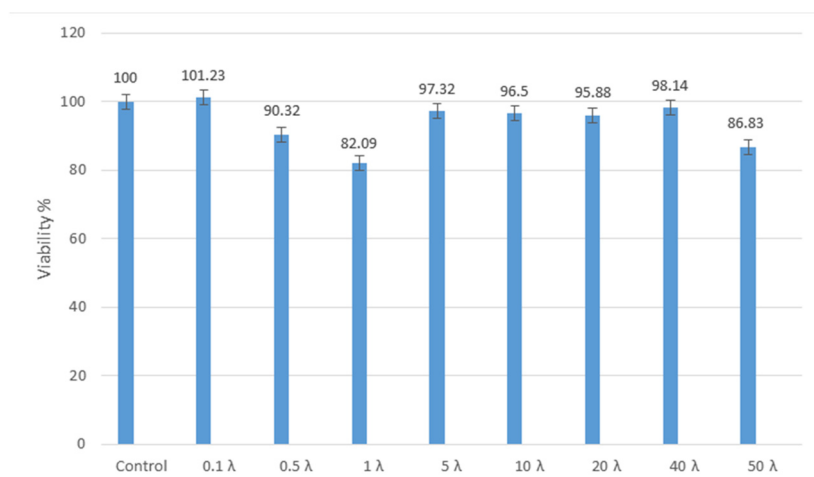
نمودار ۱- نشان دهنده زنده مانی رده سلولی A172 در مواجهه با غلظت‌های مختلف از هورمون تیروئیدی T<sub>4</sub> در ۲۴ ساعت



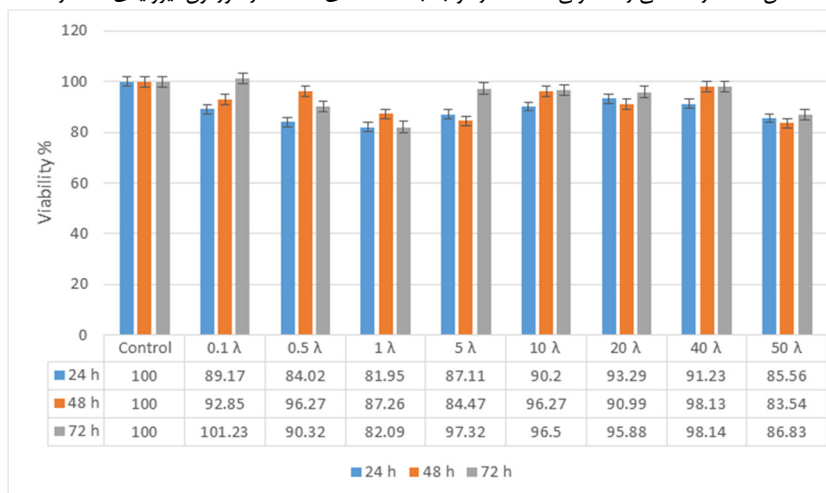
نمودار ۲- نشان دهنده زنده مانی رده سلولی A172 در مواجهه با غلظت‌های مختلف از هورمون تیروئیدی T<sub>4</sub> در ۴۸ ساعت

جذب نوری تست MTT در دستگاه الیزا ریدر در ۴۸ ساعت بر اساس اثرات غلظت‌های مختلف هورمون تیروئیدی T<sub>4</sub> بر روی سلول‌های A172 می‌باشد. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که زنده مانی سلول‌های A172 در دوزهای ۵، ۱۰ و ۵۰ λ از هورمون تیروئیدی T<sub>4</sub> در مقایسه با گروه‌های دیگر در دوزهای مختلف دارایی بیشترین اثر توکسیسیتی می‌باشد، و زنده مانی سلول‌های A172 در دوز ۴۰ λ در مقایسه با سایر گروه‌ها دارای کمترین اثر توکسیسیتی می‌باشد. و نیز نتایج نشان دهنده آن است که در تمامی دوزهای هورمون تیروئیدی زنده مانی سلول‌ها نسبت به گروه شاهد دچار کاهش غیر معنادار شده است. همچنین یافته بیانگر آن است که، میان گروه‌های مختلف از دوزهای هورمون تیروئیدی در ۴۸ ساعت پس از انجام

همچنین نتایج بیانگر آن است که زنده مانی سلول‌های A172 در دوز ۲۰ λ از هورمون تیروئیدی T<sub>4</sub> در مقایسه با گروه‌های دیگر دارای کمترین اثر توکسیستی می‌باشد. میزان زنده مانی سلول A172 در مقایسه با سایر گروه‌ها بیشترین میزان می‌باشد. نتایج نشان دهنده آن است که در تمامی گروه‌ها از دوزهای هورمون تیروئیدی زنده مانی سلول‌ها نسبت به گروه شاهد دچار کاهش معنادار شده است ( $P < 0.02$ ). همچنین یافته بیانگر آن است که در دوز ۵، ۱۰ λ زنده مانی سلول‌ها نسبت به گروه‌های دیگر دچار کاهش معنادار شده است ( $P < 0.02$ ) و نیز، میان گروه‌های مختلف از دوزهای هورمون تیروئیدی در ۲۴ ساعت پس از انجام MTT ارتباط معناداری وجود ندارد. نمودار ۲ نشان دهنده داده‌های به دست آمده از



نمودار ۳- نشان دهنده زنده مانی رده سلولی A172 در مواجهه با غلظت های مختلف از هورمون تیروئیدی T4 در ۷۲ ساعت



نمودار ۴- نشان دهنده زنده مانی رده سلولی A172 در مواجهه با غلظت های مختلف از هورمون تیروئیدی T4 در ۲۴، ۴۸، و ۷۲ ساعت

سلول ها نسبت به گروه شاهد دچار کاهش غیر معنادار شده است. همچنین یافته بیانگر آن است که میان گروه های مختلف از دوزهای هورمون تیروئیدی در ۷۲ ساعت پس از انجام MTT ارتباط معناداری وجود ندارد. نمودار 4 نشان دهنده داده های به دست آمده از جذب نوری تست MTT در دستگاه الیزاریدر در ۲۴، ۴۸، ۷۲ ساعت بر اساس اثرات غلظت های مختلف هورمون تیروئیدی T4 بر روی سلول های A172 می باشد.

نتایج به دست آمده نشان می دهد که زنده مانی سلول های A172 در دوزهای ۴۰ λ از هورمون تیروئیدی T4 در ۳ زمان ۲۴، ۴۸، و ۷۲ ساعت در مقایسه با گروه های دیگر در دوزهای مختلف داراری کمترین اثر توکسیسیتی می باشد، و همچنین نتایج بیانگر آن است که زنده مانی سلول های A172 در دوز ۱ λ از هورمون تیروئیدی T4 در ۳ زمان ۲۴، ۴۸ و ۷۲

MTT ارتباط معناداری وجود ندارد.

نمودار ۳ نشان دهنده داده های به دست آمده از جذب نوری تست MTT در دستگاه الیزاریدر در ۷۲ ساعت بر اساس اثرات غلظت های مختلف هورمون تیروئیدی T4 بر روی سلول های A172 می باشد. نتایج به دست آمده نشان می دهد که زنده مانی سلول های A172 در دوزهای ۰،۵، ۱ و ۵۰ λ از هورمون تیروئیدی T4 در مقایسه با گروه های دیگر در دوزهای مختلف داراری بیشترین اثر توکسیسیتی می باشد، و همچنین نتایج بیانگر آن است که زنده مانی سلول های A172 در دوز ۰،۱ λ از هورمون تیروئیدی T4 در مقایسه با گروه های دیگر دارای کمترین اثر توکسیسیتی می باشد و نیز میزان زنده مانی سلول A172 در مقایسه سایر گروه ها بیشترین میزان می باشد. نتایج نشان دهنده آن است که در تمامی گروه ها از دوزهای هورمون تیروئیدی به غیر از دوز ۰،۱ λ زنده مانی

ندارد، ولی در حضور استرادیول از پرولیفراسیون رده سلولی سلولی MCF-7 جلوگیری می‌کند. تستوسترون به طور معنی داری از پرولیفراسیون رده سلولی-MCF-7 در حضور و غیاب استرادیول جلوگیری می‌کند ولی بر روی رده سلولی MDA-MB-468 اثری ندارد (۳۴).

نتایج مطالعه ای دیگر که بر روی اثرات تجویز هورمون رشد بر استرئولوژیک سلول‌های غضروف رشد خرگوش انجام شده است. نشان دهنده ی آن بود که تجویز هورمون رشد بر سلول‌های غضروف در دوز پایین و بالا منجر به افزایش تکثیر سلول‌ها می‌شود (۳۵).

هورمون تیروئیدی با اثرتوکسیسیتی بر سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی منجر به کاهش سلول‌های سرطانی می‌شوند (۳۶). مطالعات نشان می‌دهد که گیرنده‌هایی بر روی سلول‌های سرطانی گلیوبلاستوما وجود دارند که منجر به القای مرگ سلولی می‌شوند (۳۷). در همین راستا مطالعه به بررسی اثرات هورمون تیروئیدی بر سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی U87 پرداخته است که نتایج مطالعه نشان داده است که تعداد سلول‌ها طی مدت ۴ روز در دوزهای اضافه شده از هورمون تیروئیدی کاهش یافته است (۳۸). بر خلاف این یافته نیز مطالعه بیانگر آن است که هورمون تیروئیدی منجر به افزایش رشد سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی می‌شود (۳۹).

با توجه به اثرات قابل توجه هورمون تیروئیدی در برخی از رده سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی این مطالعه به بررسی اثرات سیوتوکسیک هورمون تیروئیدی T<sub>4</sub> بر رده سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی A172 می‌پردازد و نتایج این مطالعه بیانگر آن است که اثرات هورمون تیروئیدی T<sub>4</sub> بر سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی دارای ارتباط معناداری نمی‌باشد و نیز، این مطالعه از دیدگاه مولکولی و ژنومی دارای محدودیت می‌باشد. محققین مطالعه امیدوارند که در مطالعات آینده، اثرات هورمون تیروئیدی بر رده سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی از دیدگاه ژنومی و مولکولی انجام شود. نتایج این مطالعه بیانگر آن است که توکسیسیتی سلول‌های گلیوبلاستوما مغزی وابسته و یا غیر وابسته به هورمون تیروئیدی (T<sub>4</sub>) می‌باشد.

### تقدیر و تشکر

ساعت در مقایسه با گروه‌های دیگر دارای بیشترین اثر توکسیسیتی می‌باشد و نیز، میزان زنده مانی سلول A172 در مقایسه با سایر گروه‌ها کمترین میزان می‌باشد. نتایج مطالعه نشان می‌دهد که، ۰٫۱ ل<sub>۰</sub> طی مدت زمان از ۲۴ الی ۷۲ ساعت میزان زنده مانی سلول‌ها افزایش یافته است. و نیز نتایج نشان دهنده آن است که، در تمامی گروه‌ها به غیر از ۰٫۱ ل<sub>۰</sub> در زمان ۷۲ ساعت زنده مانی سلول‌ها نسبت به گروه شاهد دچار کاهش غیر معنادار شده است. همچنین یافته بیانگر آن است که میان گروه شاهد و تمامی دوزها از هورمون تیروئیدی پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون زنده مانی سلول‌ها دچار کاهش معنادار شده است ( $P < 0.02$ ). و نیز، میان گروه شاهد و گروه‌های دیگر هورمون تیروئیدی در ۴۸ و ۷۲ ساعت پس از انجام MTT ارتباط معناداری وجود ندارد.

### بحث و نتیجه‌گیری

سلول‌های سرطانی گلیوبلاستوما دارای گیرنده‌های مربوط به هورمون تیروئیدی می‌باشند و تیمار آن‌ها با هورمون‌های تیروئیدی ممکن است منجر به متوقف کردن رشد سلول‌های سرطانی گلیوبلاستوما مغزی شود. مطالعات نشان می‌دهد که هورمون‌های تیروئیدی دارای اثرات تخریبی بر سلول‌های سرطانی می‌باشد (۳۲).

نتایج مطالعه نشان می‌دهد که اثرات هورمون تیروئیدی بر سلول‌های A172 متغیر می‌باشد و در دوزهای پایین تر میزان اثر توکسیسیتی کمتر می‌باشد اما در دوزهای ۵۰، ۵۰، ۵۰ ل<sub>۰</sub> دارای بیشترین اثر توکسیسیتی می‌باشد. عوارض جانبی برخی داروهای شیمیایی در درمان سرطان منجر به آن شده است که امروزه مطالعات بر استفاده از هورمون‌ها جهت هورمون درمانی سرطان‌های شایع بسیار گسترش پیدا کرده است (۳۳).

در همین راستا مطالعه ای که به بررسی اثرات اثرات تستوسترون بر رده‌های سلول‌های سرطانی پستان پرداخته بود نتایج مطالعه شان بیانگر آن بود که استرادیول به طور معنی داری سبب پرولیفراسیون رده سلولی MCF-7 می‌شود، اما بر رده سلولی-MDA-MB468 اثری ندارد. در حالی که پروژسترون به تنهایی اثر معنی داری بر رده‌های سلولی مورد مطالعه

Tumors". NCI. 2014-04-14. Retrieved 8 June 2014.

14. Akhavan A, Binesh F, Heidari S. Survival of brain metastatic patients in Yazd, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(8):3571-4.

15. Jazayeri S, Rahimi-Movaghar V, Shokraneh F, Saadat S, Ramezani R. Epidemiology of primary CNS tumors in Iran: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev* 2013;14(6):3979-85.

16. "Adult Brain Tumors Treatment". NCI 2014-02-28. Retrieved 8 June 2014.

17. Young RM, Jamshidi A, Davis G, Sherman JH. Current trends in the surgical management and treatment of adult glioblastoma. *ATM* 2015;3(9):121.

18. Bleeker FE, Molenaar RJ, Leenstra S. Recent advances in the molecular understanding of glioblastoma. *JNO*. 2012;108(1):11-27.

19. Gallego O. Nonsurgical treatment of recurrent glioblastoma. *Current oncology (Toronto, Ont.)* 2015;22(4):e273-81.

20. Schapira, Anthony H.V. (2007). *Neurology and clinical neuroscience*. Philadelphia: Mosby Elsevier. p. 1336. ISBN 9780323070539.

21. Friesen C, Hormann I, Roscher M, Fichtner I, Alt A, Hilger R, et al. Opioid receptor activation triggering downregulation of cAMP improves effectiveness of anti-cancer drugs in treatment of glioblastoma. *Cell Cycle* 2014;13(10):1560-70.

22. Wick W, Weller M, Weiler M, Batchelor T, Yung AW, Platten M. Pathway inhibition: emerging molecular targets for treating glioblastoma. *Neuro Oncol* 2011 Jun;13(6):566-79.

23. Shinderman-Maman E, Cohen K, Weingarten C, Nabriski D, Twito O, Baraf L, et al. The thyroid hormone- $\alpha\beta 3$  integrin axis in ovarian cancer: regulation of gene transcription and MAPK-dependent proliferation. *Oncogene* 2016 Apr 14;35(15):1977-87.

24. Fabian ID, Rosner M, Fabian I, Vishnevskia-Dai V, Zloto O, Shinderman Maman E, et al. Low thyroid hormone levels improve survival in murine model for ocular melanoma. *Oncotarget* 2015 May 10;6(13):11038-46.

25. Kolben T, Hary T, Holdt LM, Schwarz TM, Goess C, Wuerstlein R, et al. Thyroid hormones and vitamin D in patients with breast cancer with mutations in BRCA1 or BRCA2 genes. *Anticancer Res* 2016 Jun;36(6):3185-90.

26. Szymański Ł, Matak D, Bartnik E, Szczylik C, Czarnecka AM. Thyroid hormones as renal cell cancer regulators. *J Signal Transduct* 2016;2016:1362407.

27. Ellis M, Cohen K, Maman ES, Herbergs A, Davis PJ, Ashur-Fabian O. [The involvement of thyroid hormones in cancer]. *Harefuah* 2015 Aug;154(8):512-5,540.

28. "Brain Tumour Facts 2011". Brain Tumour Alliance Australia. Archived from the original (PDF) on 20 Nov 2014. Retrieved 9

این مطالعه به صورت یک طرح تحقیقاتی به شماره (۹۵۲۳۸) و تاریخ ۱۳۹۵/۰۵/۱۴ و با حمایت باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان دانشگاه آزاد اسلامشهر به انجام رسید، نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی را از باشگاه پژوهشگران جوان و نخبگان دانشگاه آزاد اسلامشهر و همچنین از تمامی افرادی که ما را در انجام این تحقیق یاری نموده اند را اعلام می دارند.

## منابع

1. Irizarry, Lisandro (23 April 2014). Thyroid Hormone Toxicity. Medscape WedMD LLC. Retrieved 2 May 2014.

2. Brent GA. Mechanisms of thyroid hormone action. *J Clin Invest* 2012;122:3035-43.

3. Jonklaas J, Bianco AC, Bauer AJ, Burman KD, Cappola AR, Celi FS, et al. Guidelines for the treatment of hypothyroidism: prepared by the American Thyroid Association task force on thyroid hormone replacement. *Thyroid* 2014;24:1670-751.

4. Biondi B, Wartofsky L. Treatment with thyroid hormone. *Endocr Rev* 2014;35:433-512.

5. Boron WF, Boulapep EL. *Medical Physiology* (2nd Ed.). Philadelphia: Saunders. p. 1052. ISBN 978-1437717532.

6. Haque A, Banik NL, Ray SK. Molecular alterations in glioblastoma: potential targets for immunotherapy. *Prog Mol Biol Transl Sci* 2011;98:187-234.

7. Robins HI, Chang S, Butowski N, Mehta M. Therapeutic advances for glioblastoma multiforme: current status and future prospects. *Curr Oncol Rep* 2007;9:66-70.

8. Khasraw M, Lassman AB. Advances in the treatment of malignant gliomas. *Curr Oncol Rep* 2010;12:26-33.

9. Galan-Moya EM, Le Guelte A, Lima Fernandes E, Thirant C, Dwyer J, Bidere N, et al. Secreted factors from brain endothelial cells maintain glioblastoma stem-like cell expansion through the mTOR pathway. *EMBO Rep* 2011;12(5):470-6.

10. Li S, Hu Y, Zhao J, Zhao Y, Sun J, Yang Y, et al. MicroRNA-34a induces apoptosis in the human glioma cell line, A172, through enhanced ROS production and NOX2 expression. *Biochem Biophys Res Commun* 2014 Jan 31;444(1):6-12.

11. Thomas L, Honnorat J. Brain metastases epidemiology, diagnosis and imagery. *Rev Prat* 2014 May;64(5):668-73.

12. Dawe D, Greenspoon J, Ellis P. Brain metastases in non-small-cell lung cancer. *Clin Lung Cancer* 2014 Jul;15(4):249-57.

13. "General Information about Adult Brain

June 2014.

29. "Defining Cancer". National Cancer Institute. Retrieved 10 June 2014.

30. Akhavan.A, Binesh.F. Heidari S. Survival of brain metastatic patients in Yazd, Iran. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 15(8):3571-4.

31. Jazayeri S, Rahimi-MovagharV, Shokraneh F, Saadat S,Ramezani R. Epidemiology of primary CNS tumors in Iran: a systematic review. *Asian Pac J Cancer Prev*2013;14(6):3979-85.

32- Moriggi G, Verga Falzacappa C, Mangialardo C, Michienzi S, Stigliano A, Brunetti E, et al. Thyroid hormones (T3 and T4): dual effect on human cancer cell proliferation. *Anticancer Res* 2011 Jan;31(1):89-96.

33- Wyld DK, Chester JD, Perren TJ. Endocrine aspects of the clinical management of breast Cancer - current issues. *Endocr Relat Cancer*1998;5:97-110.

34- Hashemi M, Ghavami S. Effects of estradiol, progesterone and testosterone on proliferation of human breast cancer cell lines. *ZJRMS* 2005;7(1):15-19.

35- Mashayekhi Y, Read M, Sibbons P, Howard C. A stereological study of the effect of locally administered growth hormone on the microstructure of the tibial growth plate in immature rabbits. *Feyz* 2002;6(3):22-30.

36- Nauman P. Thyroid hormones in the central nervous system (CNS) and their effect on neoplasm formation, particularly on the development and course of glioblastoma multiforme - research hypothesis. *Endokrynol Pol* 2015;66(5):444-59.

37- Moeller LC, Führer D. Thyroid hormone, thyroid hormone receptors, and cancer: a clinical perspective. *Endocr Relat Cancer* 2013 Mar 22;20(2):R19-29.

38- Alexandros L, Iordanis M, Athanasios Z, Konstantinos E, Robert-William L, Constantinos P. Cell-Type-Dependent Thyroid Hormone Effects on Glioma Tumor Cell Lines. *J Thyroid Res*. 2011;2011:856050.

39- Davis FB, Tang HY, Shih A, Keating T, Lansing L, Hercbergs A, et al. Acting via a cell surface receptor, thyroid hormone is a growth factor for glioma cells. *Cancer Res*. 2006 Jul 15; 66(14):7270-5.



## The effects of cytotoxic thyroid hormone T4 on proliferation of brain glioblastoma cells (A172) *in vitro*

**Rahim Ahmadi**, PhD, Assistant Professor of Physiology, Department of Physiology, Faculty of Basic Sciences, Hamedan Branch, Islamic Azad University, Hamedan, Iran.

\***Morteza Sagharjoghi Farahani**, BSc, Young Researchers and Elite Club, Islamshahr Branch, Islamic Azad University, Islamshahr, Iran (\*Corresponding author). [m.farahani@iaups.ac.ir](mailto:m.farahani@iaups.ac.ir)

**Babak Khodadadi**, MD, Young Researchers and Elite Club, Khorramabad Branch, Islamic Azad University, Khorramabad, Iran.

### Abstract

**Background:** Studies showed thyroid hormones influence proliferation of cancer cells. The main aim of this study was to investigate the effects of cytotoxic thyroid hormone T4 on proliferation of brain glioblastoma cells (A172) in cell culture.

**Methods:** In this laboratory experimental study, A172 cells were randomly divided into control group and groups exposed to doses 0.1, 0.5, 1, 5, 10, 20, 40, 50 Lambda ( $\lambda$ ) of thyroid hormone T4. The toxic effect of hormones was measured using MTT assay method. The data were statistically analyzed between groups using ANOVA.

**Results:** The result demonstrated that highest toxicity of thyroid hormone T4 on glioblastoma cancer cells A172 was in 1 lambda ( $\lambda$ ) dosage and low toxicity in 0.1 and 40 lambdas ( $\lambda$ ) dosages.

**Conclusion:** Toxicity of Glioblastoma cancer cells is either hormone dependent or hormone independent.

**Keywords:** Cytotoxic, Thyroid Hormones T4, A172 Cells