



بررسی مکانیسم اثر هورمون استرادیول بر مرگ سلولی و متاستاز در سلول‌های آدنوکارسینومای کولورکتال (HT29)

نوشین فرهمندلو: استادیار گروه علوم پایه، دانشکده داروسازی، واحد علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران، *نویسنده مسئول (nfarahmand@iautmu.ac.ir)
المیرا افراسیاب: دانشجوی دکترای گروه ژنتیک پزشکی، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست فن آوری، تهران، ایران.

چکیده

کلیدواژه‌ها

استرادیول،
HT29،
BAX،
Bcl2،
CD82/KAI1

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۲/۱۸

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۵/۱۹

زمینه و هدف: استروئیدهای جنسی بر تکثیر سلول‌های سرطانی در سیستم گوارشی تاثیرگذارند. هدف از این مطالعه بررسی اثر غلظت سیتوتوکسیک استرادیول بر بیان ژن‌های *BAX*، *BCL2* و *KAI-1/CD82* در سلول‌های آدنوکارسینومای کولورکتال (HT29) می‌باشد.

روش کار: در این مطالعه تجربی- آزمایشگاهی سلول‌های HT29 به دو گروه شاهد و گروه تحت تاثیر غلظت سیتوتوکسیک استرادیول (۰/۱ میلی‌گرم/ میلی‌لیتر) تقسیم‌بندی شدند. با استفاده از Real-time PCR بیان نسبی ژن‌های *BAX*، *Bcl2* و *CD82/KAI1* مورد ارزیابی قرار گرفت. داده‌ها با استفاده از روش آماری آزمون واریانس یک‌طرفه بین گروه‌ها مقایسه شدند. **یافته‌ها:** بیان ژن‌های *BAX* و *BCL2* در سلول‌های HT29 دریافت‌کننده غلظت سیتوتوکسیک استرادیول به ترتیب دچار کاهش و افزایش معناداری شدند ($p < 0/001$) و بیان ژن *CD82/KAI1* دچار افزایش معناداری شد ($p < 0/01$).

نتیجه‌گیری: مکانیسم اثر سیتوتوکسیک استرادیول در سلول‌های آدنوکارسینومای کولورکتال، مرگ سلولی غیروابسته به BAX می‌باشد. همچنین، غلظت سیتوتوکسیک استرادیول در سلول‌های آدنوکارسینومای کولورکتال سبب افزایش مهار متاستاز می‌شود.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت‌کننده: دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات

شیوه استناد به این مقاله:

Farahmandlou N, Afrasiab E. Mechanism of estradiol effects on adenocarcinoma colorectal (HT29) cell death and metastasis. Razi J Med Sci. 2019;26(7):141-148.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با 3.0 CC BY-NC-SA صورت گرفته است.



Mechanism of estradiol effects on adenocarcinoma colorectal (HT29) cell death and metastasis

© **Noushin Farahmandlou**, Assistant Professor, Department of Basic Sciences, Faculty of Pharmacy, Tehran Medical Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (*Corresponding author) nfarahmand@iautmu.ac.ir
Elmira Afrasiab, PhD Student, Department of Medical Genetics, National Institute for Genetic Engineering and Biotechnology, Tehran, Iran

Abstract

Background: Studies have shown that sex steroids affect on digestive system cancers. The aim of this study was to investigate the effects of cytotoxic dose of estradiol on *BAX*, *Bcl2* and *CD82/KAI1* genes expression in adenocarcinoma colorectal cells (HT29).

Methods: In this laboratory-experimental study, HT29 cells were divided into the control group and a group exposed to cytotoxic dose of estradiol (0.1 mg/ml for HT29). Real-time PCR was used to evaluate *BAX*, *Bcl2* and *CD82/KAI1* genes expression levels. The data were statistically analyzed between groups using ANOVA.

Results: In HT29 cells exposed to cytotoxic dose of estradiol, *BCL2* and *BAX* genes expression levels significantly increased and decreased, respectively ($p < 0.001$). *CD82/KAI1* gene expression level significantly increased ($p < 0.01$).

Conclusion: The estradiol cytotoxic mechanism of action in adenocarcinoma colorectal cells is *BAX*- independent cell death. The cytotoxic dose of estradiol also enhances metastasis inhibition in adenocarcinoma colorectal cells.

Conflicts of interest: None

Funding: Islamic Azad University, Science and Research Branch, Tehran

Keywords

Estradiol,
BAX, *Bcl2* and
CD82/KAI1 genes,
Adenocarcinoma
colorectal cells (HT29)

Received: 08/05/2019

Accepted: 10/08/2019

Cite this article as:

Farahmandlou N, Afrasiab E. Mechanism of estradiol effects on adenocarcinoma colorectal (HT29) cell death and metastasis. Razi J Med Sci. 2019;26(7):141-148.

*This work is published under [CC BY-NC-SA 3.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/3.0/).

سلول‌های سرطانی کولون از مسیر ضد آپوپتوزی گردد (۱۱)، در صورتی که مطالعه دیگری نشان می‌دهد که احتمالاً افزایش سطح سرمی استرادیول در تکوین سرطان کولون نقش دارد (۱۲). هورمون‌های استروئیدی می‌توانند در تکوین تومورهای دستگاه گوارشی، به ویژه تومورهای کولورکتال و نیز تکثیر سلول‌های توموری دستگاه گوارشی، نقش‌های مهمی و یا تحریکی داشته باشند؛ هرچند مکانیسم این نقش‌ها از نظر سلولی و مولکولی بسیار واضح و آشکار نیست (۱۳). همچنین، مطالعات بسیاری نشانگر ارتباط میان تجویز هورمون‌های استروئید جنسی و بیان ژن‌های *BCL2*، *BAX* و *KAI1/CD82* می‌باشند (۱۴).

شیوع قابل توجه سرطان کولون و راست‌روده و نیز تحمیل عوارض پیکری و روانی و اقتصادی بر افراد بیانگر اهمیت مطالعه در خصوص این سرطان می‌باشد. از طرفی، طیف وسیعی از مطالعات در زمینه سرطان‌های کولورکتال، هنوز هم مکانیسم‌های درگیر در پیدایش و یا مهار این سرطان را به‌طور کامل مکشوف نکرده‌اند. در این راستا، طبیعی است که به دلیل نامعلوم بودن بخش عمده‌ای از مکانیسم‌های درگیر در این سرطان، روش‌های درمانی نیز از نقصان قابل‌ملاحظه‌ای برخوردارند (۱۵). بدین ترتیب، مطالعه درباره این سرطان، به منظور کشف مکانیسم‌های درگیر، از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد. بر این مبنای و با توجه به تأثیرات استرادیول بر تحریک یا مهار تکثیر و یا متاستاز سلول‌های سرطانی کولورکتال (۱۱، ۱۲)، این مطالعه به بررسی اثرات غلظت سیتوتوکسیک استرادیول بر بیان ژن‌های *BCL2*، *BAX* و *KAI1/CD82* در سلول‌های سرطانی کولورکتال در محیط کشت سلولی می‌پردازد.

روش کار

طی این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی پودر خالص هورمون استرادیول از شرکت داروسازی ابوریحان تهیه شد. جهت حل کردن پودر خالص هورمون، ۱ میلی‌گرم هورمون، ۱ میلی‌لیتر *DMSO* و ۱ میلی‌لیتر توپین ۸۰

سرطان کولون و راست‌روده از شایع‌ترین سرطان‌ها است که سالیانه موجب مرگ صدها هزار نفر می‌گردد (۱). سرطان کولون و رکتوم در ایران به عنوان سومین سرطان شایع محسوب می‌گردد (۲). در میان سرطان‌های کولون، آدنوکارسینومای کولورکتال بیش از ۹۵٪ سرطان‌های کولون و راست‌روده را شامل می‌شود (۳). آپوپتوز در سلول‌های سرطانی کولون می‌تواند در مهار و پیشگیری از این سرطان نقش داشته باشد. یکی از روش‌های بررسی آپوپتوز در سلول‌های سرطانی مطالعه بیان ژن ضد آپوپتوتوزی *Bcl2* (۴) و ژن آپوپتوزی *BAX* می‌باشد. تحقیقات نشانگر آنند که داروها و موادی که بتوانند سبب افزایش بیان ژن *BAX* شوند، می‌توانند اثرات ضد سرطانی برجای بگذارند (۵). همچنین، ژن *CD82* که به نام ژن *KAI1* نیز مشهور است، ژن مهارکننده متاستاز می‌باشد. این ژن به همراه برخی ژن‌های دیگر در مهاجرت سلولی، چسبیدن و پیام‌رسانی سلولی ایفای نقش می‌نماید. بر این اساس، ژن *KAI1/CD82* نقش مهمی در ایجاد تومورهای ثانویه دارد (۶).

بررسی نقش هورمون‌های استروئیدی جنسی، به ویژه استرادیول، در تکوین، تکثیر و یا مهار رشد سلول‌های سرطانی از جایگاه تحقیقاتی برجسته‌ای برخوردار است. هورمون‌های استروئیدی دارای نقش‌های عمده‌ای بر سلول‌های سرطانی می‌باشند (۷). در این راستا، هورمون‌های استروئیدی می‌توانند سبب تکثیر سلول‌های سرطانی شده و یا موجب القای آپوپتوز در آنها شوند (۸). همچنین، این هورمون‌ها می‌توانند در پیشگیری از متاستاز و یا تحریک متاستاز در سلول‌های سرطانی ایفای نقش نمایند (۹).

در سال‌های اخیر اثرات هورمون‌های استروئید جنسی بر ژن‌های مرتبط با سلول‌های سرطانی مورد تحقیق قرار گرفته است (۱۰). مسئله مهم در این مطالعات نتایج بسیار ضد و نقیض در این حیطه می‌باشد. به عنوان مثال، در مطالعه‌ای نشان داده شده است که تجویز بتا-استرادیول می‌تواند سبب مهار تکثیر

Real Time PCR از CD82/KAI1 و BAX، BCL2 استفاده گردید. در این راستا، سلول‌های HT29 در دیش‌ها در تعداد ۵۰۰۰۰۰ سلول/۱۰ میلی‌لیتر/۷۵ سانتیمتر مکعب کاشته شدند. متعاقباً سلول‌ها به مدت ۱۲ ساعت انکوبه شدند. سپس به مدت ۲۴ ساعت با غلظت سیتوتوکسیک هورمون تیمار گردیدند. در ادامه، سلول‌ها مورد سانتریفوژ قرار گرفته و توسط PBS مورد شستشو واقع شدند. RNA توتال با استفاده از کیت مخصوص (Roche, 1828 665, Germany) استخراج شد و سپس توسط کیت استاندارد (Roche, 04 379 001, Germany) مورد رونویسی معکوس قرار گرفت. متعاقباً جهت ارزیابی بیان ژنی از پرایمرهای مخصوص ژن‌های *BAX*، *BCL2*، *KAI1* و ژن Housekeeping (*GAPDH*) استفاده شد (جدول ۱). همچنین مولکول گزارشگر فلوروسنت (سایبر گرین) برای مشاهده پیشرفت PCR به کار رفت. در نهایت، جهت محاسبه بیان نسبی ژن‌ها از فرمول $RQ = 2^{-\Delta\Delta CT}$ استفاده گردید.

جهت بررسی‌های آماری، ابتدا با استفاده از آزمون کولموگروف-اسمیرنوف توزیع طبیعی داده‌ها مورد بررسی قرار گرفت و پس از حصول از طبیعی بودن

به ۷ میلی‌لیتر PBS اضافه شد. جهت تیمار سلول‌ها رقت‌های مختلف از هورمون در میکروتیوب‌های استریل تهیه و از فیلتر سر سرنگی جهت استریل کردن عبور داده شد. متعاقباً رقت‌های سریالی از محلول با غلظت ۱۰ mg/ml تهیه شده و بر مبنای مطالعات پیشین محققین این پژوهش (۱۶)، غلظت ۰/۱ میلی‌گرم/میلی‌لیتر به عنوان غلظت سیتوتوکسیک مورد استفاده قرار گرفت. سلول‌های آدنوکارسینومای کولورکتال (HT29) از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران به صورت فریز تهیه شدند. نمونه‌ها در تانک ازت به محل آزمایشگاه انتقال یافته و در شرایط استاندارد نگهداری شدند. این سلول‌ها در محیط کشت رشد کامل (RPMI1640) دارای سرم گاوی جنینی (FBS) ده درصد و آنتی‌بیوتیک‌های (پنی‌سیلین/استرپتومایسین)، نگهداری شده و سپس در محیط کشت کامل تحت اتمسفر ۹۵٪ هوا و دی‌اکسید کربن ۵ درصد در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد رشد یافتند.

در برنامه مطالعاتی، رده سلولی HT29 به گروه شاهد و گروه تحت تأثیر دوز سیتوتوکسیک استرادیول تقسیم‌بندی شد. گروه شاهد تحت تأثیر هیچ‌گونه تیماری قرار نگرفت. جهت ارزیابی بیان ژن‌های

جدول ۱- پرایمر ژن‌های *BAX*، *BCL2*، *KAI1* و *GAPDH*

Gene	Primer	
KAI1	F	5' CTCAGCCTGTATCAAAGTCA-3'
	R	5' CCCACGCCGATGAAGACATA -3'
Bcl-2	F	5'-TGTGGATGACTGAGTACCTGAACC-3'
	R	5'-CAGCCAGGAGAAATCAAACAGAG-3'
Bax	F	5'-TTGCTTCAGGGTTTCATCCAG-3'
	R	5'-AGCTTCTTGGTGGACGCATC-3'
GAPDH	F	5'- CCCACTCCTCCACCTTTGAC -3'
	R	5'- CATACCAGGAAATGAGCTTGACAA -3'

دریافت‌کننده دوز سیتوتوکسیک استرادیول نسبت به گروه کنترل به ترتیب دچار کاهش و افزایش معناداری گردید ($P < 0.001$).

از طرفی، نمودار ۲ نشانگر بیان نسبی ژن ضدمتاستازی CD82/KAI1 در سلول‌های HT29 دریافت‌کننده دوز توکسیک استرادیول نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

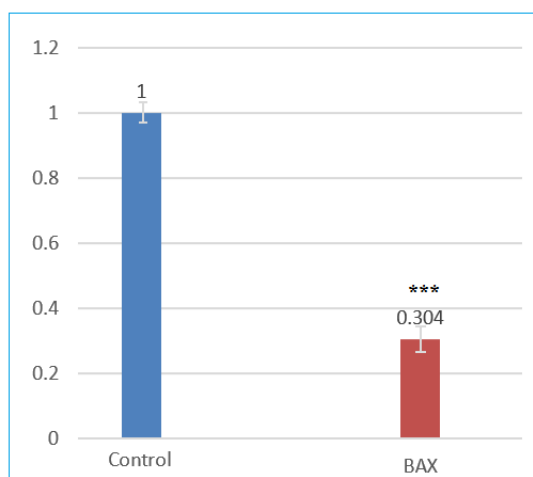
مطابق نمودار ۳ بیان نسبی ژن ضدمتاستازی CD82/KAI1 در سلول‌های HT29 دریافت‌کننده دوز سیتوتوکسیک استرادیول نسبت به گروه کنترل نیز دچار افزایش معناداری شد ($P < 0.001$).

توزیع داده‌ها، آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (ANOVA) با استفاده از نرم‌افزار SPSS مورد استفاده قرار گرفت. اختلاف بین گروه‌ها در سطح $\alpha < 0.05$ معنادار در نظر گرفته شد.

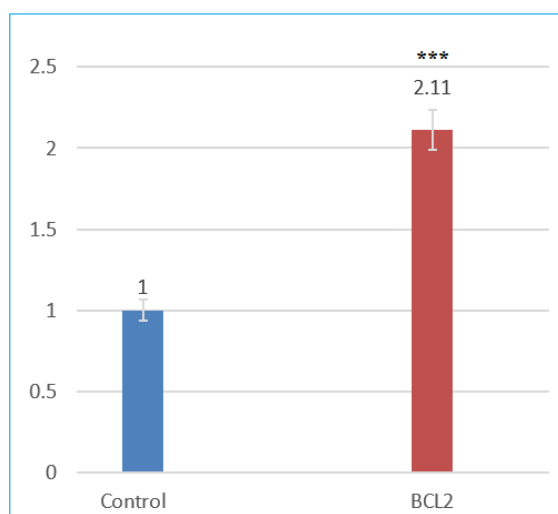
یافته‌ها

نمودارهای ۱ و ۲ نشانگر بیان نسبی ژن‌های آپوپتوزی BAX و BCL2 در سلول‌های HT29 دریافت‌کننده دوز سیتوتوکسیک استرادیول نسبت به گروه کنترل می‌باشد.

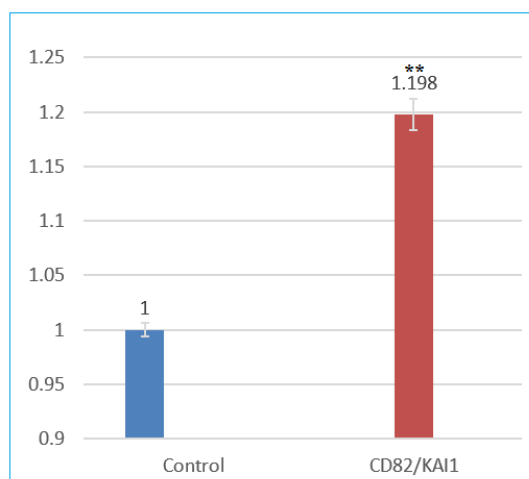
با توجه به نمودارهای ۱ و ۲ بیان نسبی ژن‌های آپوپتوزی BAX و BCL2 در سلول‌های HT29



نمودار ۱- اثر دوز سیتوتوکسیک استرادیول بر بیان نسبی ژن BAX در سلول‌های HT29. داده‌ها حاصل سه بار تکرار می‌باشند. *** بیانگر معناداری اختلاف نسبت به گروه کنترل است ($P < 0.001$).



نمودار ۲- اثر دوز سیتوتوکسیک استرادیول بر بیان نسبی ژن BCL2 در سلول‌های HT29. داده‌ها حاصل سه بار تکرار می‌باشند. *** بیانگر معناداری اختلاف نسبت به گروه کنترل است ($P < 0.001$).



نمودار ۳- اثر دوز سیتوتوکسیک استرادیول بر بیان نسبی ژن CD82/KAI1 در سلول های HT29. داده ها حاصل سه بار تکرار می باشند. ** بیانگر معناداری اختلاف نسبت به گروه کنترل است ($P < 0.01$).

بحث و نتیجه گیری

رحم گردد (۲۲). همچنین استروژن ها می توانند موجب تکثیر سلول های سرطانی کولون نیز گردند (۲۳). از نظر مکانیسم عمل احتمالی و با توجه به مطالعات پیشین می توان گفت استرادیول می تواند با اثر تحریکی بر مسیر ژنومی (گیرنده های سیتوزولی) و اثر مهار بر مسیر غیرژنومی (گیرنده های غشایی) سبب مهار ژن های مؤثر در تکثیر سلول های سرطانی کولون شده و یا موجب مهار آنزیم های مؤثر در تکثیر شده و بدین وسیله باعث مهار تکثیر سلول های سرطانی کولون گردد (۲۴). با توجه به نتایج حاصل از این پژوهش که بیانگر کاهش سطح بیان نسبی ژن آپوپتوزی BAX و افزایش بیان ژن ضد آپوپتوزی BCL2 می باشد، اثر سیتوتوکسیک استرادیول بر سلول های سرطانی کولون از مسیر آپوپتوز وابسته به BAX اجرا نشده، احتمالاً از مسیر نکروز اتفاق می افتد.

در مطالعه حاضر غلظت سیتوتوکسیک استرادیول سبب افزایش بیان نسبی ژن ضد متاستازی KAI1/CD82 در سلول های سرطان کولون گردید. بر این اساس، می توان استنتاج کرد که دوز سیتوتوکسیک هورمون استرادیول می تواند موجب مهار متاستاز در سلول های سرطانی کولون گردد. موافق با این یافته مطالعات دیگر نیز بیانگر ارتباط ژن KAI1/CD82 و متاستاز در سلول های سرطانی می باشند. در واقع کاهش میزان بیان ژن KAI1/CD82 در افراد مبتلا به سرطان می تواند به طور معنی داری سبب افزایش

نتایج این پژوهش نشان می دهند که غلظت سیتوتوکسیک هورمون استرادیول می تواند سبب کاهش معنادار سطح بیان نسبی ژن آپوپتوزی BAX و افزایش معنادار بیان ژن ضد آپوپتوزی BCL2 در سلول های سرطان کولون HT29 شود. بر این اساس، گرچه استرادیول سبب مرگ سلولی در سلول های سرطانی کولورکتال گردیده است، اما با توجه به کاهش معنادار بیان ژن BAX، مکانیسم اثر از نوع آپوپتوز وابسته به BAX نیست. موافق با این یافته مطالعات دیگر نیز نشان می دهند که هورمون های استروئید جنسی می توانند باعث مهار رشد برخی سرطان ها از مسیرهای مختلف آپوپتوزی و غیرآپوپتوزی شوند (۱۷). در این راستا، نتایج برخی پژوهش ها نشان داده اند که استرادیول دارای اثر مهار بر رشد و نمو بعضی سلول های سرطانی است (۱۸). همچنین استرادیول می تواند در آپوپتوز سلول های سرطانی کولون نیز نقش مؤثری داشته باشد (۱۹). هورمون استرادیول بر ژن های آپوپتوزی و عوامل تکثیری در بسیاری از سلول های سرطانی مؤثر می باشد (۲۰). مخالف با یافته پژوهش حاضر نتایج برخی مطالعات نشان می دهند که هورمون های استروئید جنسی نه تنها باعث مهار رشد در سلول های سرطانی نمی شوند، بلکه می توانند موجب تکثیر سلول های سرطانی شوند (۲۱). به عنوان مثال، استرادیول احتمالاً می تواند سبب بروز سرطان دهانه

Jul. 5(13).

2. Farhood B, Geraily G, Alizadeh A. Incidence and Mortality of Various Cancers in Iran and Compare to Other Countries: A Review Article. Iran J Public Health; 2018 Mar. 47(3):309.

3. Kita Y, Mori S, Baba K, Uchikado Y, Arigami T, Idesako T, et al. Mucinous adenocarcinoma emerging in sigmoid colon neovagina 40 years after its creation: a case report. World J Surg Oncol; 2015 Dec;13(1):213.

4. Zheng JH, Viacava Follis A, Kriwacki RW, Moldoveanu T. Discoveries and controversies in BCL-2 protein-mediated apoptosis. FEBS J; 2016 Jul 1.283(14):2690-700.

5. Liu Z, Ding Y, Ye N, Wild C, Chen H, Zhou J. Direct activation of BAX protein for cancer therapy. Med Res Rev; 2016 Mar 1.36(2):313-41.

6. Venugopal V, Sivasithambaram ND. KAI1/CD82, Metastasis Suppressor Gene as a Therapeutic Target for Non Small Cell Lung Carcinoma. JEPRO; 2017.

7. Russell N, Cheung A, Grossmann M. Estradiol for the mitigation of adverse effects of androgen deprivation therapy. Endocr Relat Cancer; 2017 Aug 1.24(8):R297-313.

8. Alferez DG, Simões BM, Howell SJ, Clarke RB. The Role of Steroid Hormones in Breast and Effects on Cancer Stem Cells. Curr. Stem Cell Rep; 2018 Mar 1.4(1):81-94.

9. Simoes BM, Alferez DG, Howell SJ, Clarke RB. The role of steroid hormones in breast cancer stem cells. Endocr Relat Cancer; 2015 Dec 1.22(6):T177-86.

10. Maximov PY, Abderrahman B, Curpan RF, Hawsawi YM, Fan P, Jordan VC. A unifying biology of sex steroid-induced apoptosis in prostate and breast cancers. Endocr Relat Cancer; 2018 Feb 1.25(2):R83-113.

11. Hsu HH, Kuo WW, Ju DT, Yeh YL, Tu CC, Tsai YL, et al. Estradiol agonists inhibit human LoVo colorectal-cancer cell proliferation and migration through p53. WJG; 2014 Nov 28.20(44):16665.

12. BASu A, Seth S, Arora K, VerMA M. Evaluating Estradiol Levels in Male Patients with Colorectal Carcinoma. JCDR; 2015 Jan.9(1):BC08.

13. Barzi A, Lenz AM, Labonte MJ, Lenz HJ. Molecular pathways: estrogen pathway in colorectal cancer. Clin Cancer Res; 2013 Nov 1.19(21):5842-8.link

14. Li X, Zhang J, Zhu X, Wang P, Wang X, Li D. Progesterone reduces inflammation and apoptosis in neonatal rats with hypoxic ischemic brain damage through the PI3K/Akt pathway. Int J Clin Exp Med; 2015.8(5):8197.

15. Binnebösel M, Lambert A, Dejong K, Neumann UP. Oligometastasized colorectal cancer-modern treatment strategies. Der Chirurg; 2018 Jun.

16. Farahmandlou N, Oryan S, Ahmadi R, Eidi A.

متاستاز شود (۲۵). همچنین افزایش معنی‌دار بیان ژن KAI1/CD82 می‌تواند سبب مهار متاستاز گردد (۲۶). از سویی مطالعات بیانگر ارتباط بین استرادیول و بیان ژن KAI1/CD82 می‌باشند (۲۷، ۲۸). گرچه مخالف با یافته‌های تحقیق حاضر، داده‌های برخی مطالعات نشان می‌دهند که استرادیول نه تنها باعث مهار متاستاز در سلول‌های سرطانی نمی‌شود، بلکه می‌تواند موجب تحریک تکثیر در برخی سلول‌های سرطانی و آسیب‌دیده می‌گردد (۲۹، ۳۰).

طی تحقیق حاضر به دلیل محدودیت‌های منابع مالی امکان بررسی مکانیسم آپوپتوز از مسیرهای دیگر به ویژه مسیر نکروز و نیز بررسی آبخار کاسپازی فراهم نگردید و امید آن است در آینده نزدیک امکان این بررسی برای محققین این پژوهش فراهم گردد.

نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهند که غلظت سیتوتوکسیک استرادیول در سلول‌های آدنوکارسینوما کولورکتال سبب افزایش بیان ژن BCL2 و کاهش بیان ژن BAX می‌شود. بر این اساس، استرادیول سبب آپوپتوز وابسته به BAX نمی‌شود. همچنین، غلظت سیتوتوکسیک استرادیول در سلول‌های آدنوکارسینوما کولورکتال سبب افزایش بیان ژن ضد متاستازی CD82/KAI1 شده؛ بنابراین، سبب افزایش مهار متاستاز می‌شود. بر این اساس استفاده از هورمون استرادیول می‌تواند در پیشگیری از متاستاز در بیماران مبتلا به آدنوکارسینوما کولورکتال مورد توجه قرار گیرد.

تقدیر و تشکر

بدین وسیله از همکاران آزمایشگاه بیوتکنولوژی جاوید و تمامی کسانی که در اجرای این تحقیق یاریگر محققان این پژوهش بوده‌اند، تقدیر و تشکر به عمل می‌آید. این پژوهش با حمایت و پشتیبانی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد علوم و تحقیقات تهران اجرا گردیده است.

References

1. Danese E, Montagnana M. Epigenetics of colorectal cancer: emerging circulating diagnostic and prognostic biomarkers. Ann Translat Med; 2017

Association of Testosterone with Colorectal Cancer (HT29), Human Glicoblastoma (A172) and Human Embryonic Kidney (HEK293) Cells Proliferation. *Acta Endocrinologica (Buc)*; 2017.3(2).

17. Han B, Jiang P, Liu W, Xu H, Li Y, Li Z, et al. Role of Daucosterol Linoleate on Breast Cancer: Studies on Apoptosis and Metastasis. *J Agric Food Chem*; 2018 Jun 7.

18. Marino M. Xenoestrogens challenge 17 β -estradiol protective effects in colon cancer. *World J Gastrointest Oncol*; 2014 Mar 15.6(3):67.

19. Fiocchetti M, Camilli G, Acconcia F, Leone S, Ascenzi P, Marino M. ER β -dependent neuroglobin up-regulation impairs 17 β -estradiol-induced apoptosis in DLD-1 colon cancer cells upon oxidative stress injury. *J Steroid Biochem*; 2015.149:128-137.

20. Jin P, Wang DZ, Lyu CX, Wang YT, He YQ, Sheng JQ, et al. Mismatch Repair Protein hMLH1, but not hMSH2, Enhances Estrogen-Induced Apoptosis of Colon Cancer Cells. *J Cancer*; 2017.8(16):3232.

21. Han R, Gu S, Zhang Y, Luo A, Jing X, Zhao L, et al. Estrogen promotes progression of hormone-dependent breast cancer through CCL2-CCR2 axis by upregulation of Twist via PI3K/AKT/NF- κ B signaling. *Sci Rep*; 2018 Jun 22.8(1):9575.

22. Munguía-Moreno JA, Díaz-Chavéz J, García-Villa E, Albino-Sanchez ME, Mendoza-Villanueva D, Ocadiz-Delgado R, et al. Early synergistic interactions between the HPV16-E7 oncoprotein and 17 β -oestradiol for repressing the expression of Granzyme B in a cervical cancer model. *Int J Oncol*; 2018 Jun 6.

23. Gilligan LC, Rahman HP, Hewitt AM, Sitch AJ, Gondal A, Arvaniti A, et al. Estrogen Activation by Steroid Sulfatase increases Colorectal Cancer proliferation via GPER. *The J Clin Endocrinol Metab*; 2017 Sep 13.102(12):4435-47.

24. He YQ, Sheng JQ, Ling XL, Fu L, Jin P, Yen L, et al. Estradiol regulates miR-135b and mismatch repair gene expressions via estrogen receptor- β in colorectal cells. *Exp Mol Med*; 2012 Dec 31.44(12):723-32.

25. Guo J, Fan KX, Xie LI, Xiao JJ, Chen K, Hui LN, et al. Effect and prognostic significance of the KAI1 gene in human gastric carcinoma. *Oncol Lett*; 2015 Oct 1.10(4):2035-42.

26. Wang G, Zhang L, Zhou Y, Sun Q, Xu H, Cai F, et al. KAI1/CD82 Genetically Engineered Endothelial Progenitor Cells Inhibit Metastasis of Human Nasopharyngeal Carcinoma in a Mouse Model. *Med Sci Monit*; 2018.24:3146.

27. Bao J, Cao C, Zhang X, Jiang F, Nicosia SV, Bai W. Suppression of β -amyloid precursor protein signaling into the nucleus by estrogens mediated through complex formation between the estrogen receptor and Fe65. *Mol Cell Biol*; 2007 Feb 15.27(4):1321-33.

28. Lu G, Zhou L, Zhang X, Zhu B, Wu S, Song W, et al. The expression of metastasis-associated in colon cancer-1 and KAI1 in gastric adenocarcinoma and their clinical significance. *World J Surg Oncol*; 2016 Dec.14(1):276.

29. Han R, Gu S, Zhang Y, Luo A, Jing X, Zhao L, et al. Estrogen promotes progression of hormone-dependent breast cancer through CCL2-CCR2 axis by upregulation of Twist via PI3K/AKT/NF- κ B signaling. *Sci Rep*; 2018 Jun 22.8(1):9575.

30. Li MQ, Hou XF, Lv SJ, Meng YH, Wang XQ, Tang CL, et al. CD82 gene suppression in endometrial stromal cells leads to increase of the cell invasiveness in the endometriotic milieu. *J Mol endocrinol*; 2011 Oct 1.47(2):195-208.