مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۶، شماره ۷، مهر ۱۳۹۸ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله پژوهشی

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

نوشین فرهمندلو: استادیارگروه 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

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 وگروه تحت تأثیر 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< ۰/۰۰۱) و بیان ژن *CD82/KAI1* دچار افزایش معناداری شد (p< ۰/۰۱).

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 حمایت کننده: دانشگاه آزاد اسلامی واحد علوم و تحقیقات

کلیدواژه‌ها

استرادیول،
HT29،
BAX،
Bcl2،
CD82/KAI1

تاریخ دریافت: ۹۸/۰۲/۱۸

تاریخ پذیرش: ۹۸/۰۵/۱۹

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 به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 3.0 صورت گرفته است.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.2.4]

Razi Journal of Medical Sciences.2019;26(7):141-148. http://rjms.iums.ac.ir

Original Article

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/mlfor 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 cytotxic 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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.2.4]

مقدمه

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 مهاری در ایجاد تومورهای ثانویه دارد (۶).

بررسی نقش هورمون‌های استرویيدی جنسی، به ویژه استرادیول، در تکوین، تکثیر و یا مهار رشد سلول‌های سرطانی از جایگاه تحقیقاتی برجسته‌ای برخوردار است. هورمون‌های استرویيدی دارای نقش‌های عمده‌ای بر سلول‌های سرطانی می‌باشند (۷). در این راستا، هورمون‌های استرویيدی 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 استرویيد 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 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 استرویيدی می‌توانند در تکوین تومورهای دستگاه گوارشی، به ویژه تومورهای کولورکتال و نیز تکثیر سلول‌های توموری دستگاه گوارشی، نقش‌های مهاری 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 استرویيد 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 مبنا 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 BAX، *BCL2* و *KAI-1/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 توین ۸۰

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.2.4]

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 دی اکسید 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 BAX،BCL2 و CD82/KAI1 از Real Time PCR 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,04 379 012 001, 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- اسمیرونوف توزیع طبیعی داده‌ها مورد بررسی قرار گرفت و پس از حصول از طبیعی بودن

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'

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.2.4]

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.

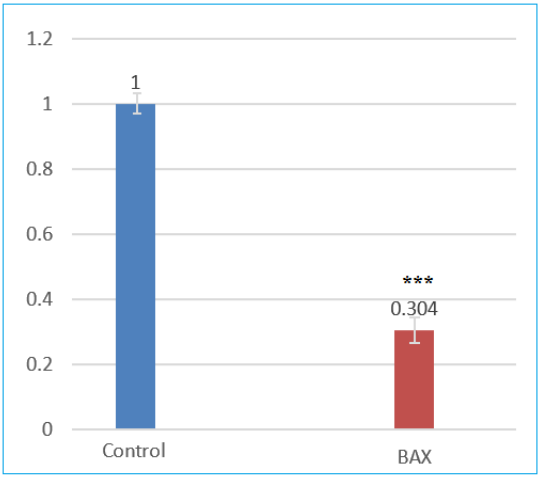
یافته‌ها

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

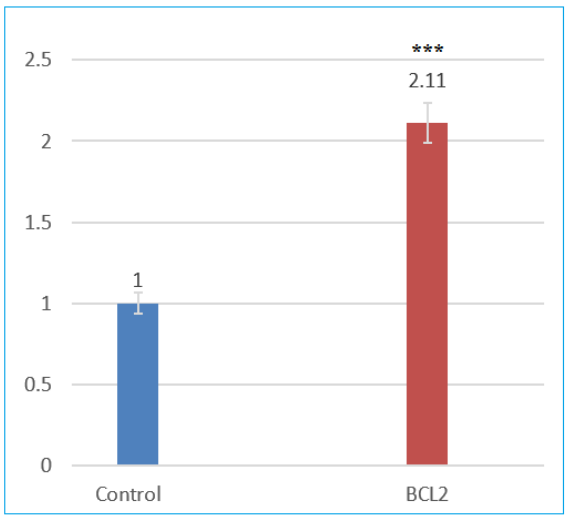
با توجه به نمودارهای ۱ و ۲ بیان نسبی ژن‌های آپوپتوزی BAX و BCL2 در سلول‌های HT29 دریافت‌کننده دوز سیتوتوکسیک استرادیول نسبت به گروه کنترل به ترتیب دچار کاهش و افزایش معناداری گردید ($P<0/001$).

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 ($P<0/01$).



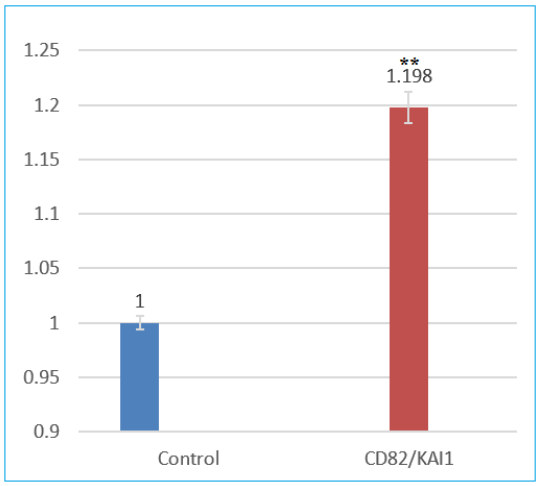
نمودار ۱- اثر دوز سیتوتوکسیک استرادیول بر بیان نسبی ژن BAX در سلول های HT29. داده ها حاصل سه بار تکرار می‌باشند. *** بیانگر معناداری اختلاف نسبت به گروه کنترل است ($P< 0/001$).



نمودار ۲- اثر دوز سیتوتوکسیک استرادیول بر بیان نسبی ژن BCL2 درسلول های HT29. داده ها حاصل سه بار تکرار می‌باشند. *** بیانگر معناداری اختلاف نسبت به گروه کنترل است ($P< 0/001$).

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.2.4]



نمودار ۳- اثر دوز سیتوتوکسیک استرادیول بر بیان نسبی ژن CD82/KAI1 در سلول های HT29. داده ها حاصل سه بار تکرار می‌باشند. ** بیانگر معناداری اختلاف نسبت به گروه کنترل است (P< ۰/۰۱).

بحث و نتیجه‌گیری

نتایج این پژوهش نشان می‌دهند که غلظت سیتوتوکسیک هورمون استرادیول می‌تواند سبب کاهش معنادار سطح بیان نسبی ژن آپوپتوزی BAX و افزایش معنادار بیان ژن ضد آپوپتوزی BCL2 در سلول‌های سرطان کولون HT29 شود. بر این اساس، گرچه استرادیول سبب مرگ سلولی در سلول‌های 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 می‌دهند که هورمون‌های استرویید جنسی می‌توانند باعث مهار رشد برخی سرطان‌ها از مسیرهای مختلف آپوپتوزی و غیرآپوپتوزی شوند (۱۷). در این راستا، نتایج برخی پژوهش‌ها نشان داده‌اند که استرادیول دارای اثر مهاری بر رشد و نمو بعضی سلول‌های سرطانی است (۱۸). همچنین استرادیول می‌تواند در آپوپتوز سلول‌های سرطانی کولون نیز نقش مؤثری داشته باشد (۱۹). هورمون استرادیول بر ژن‌های آپوپتوزی و عوامل تکثیری در بسیاری از سلول‌های سرطانی مؤثر می‌باشد (۲۰). مخالف با یافته پژوهش حاضر نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهند که هورمون‌های استرویید جنسی نه تنها باعث مهار رشد در سلول‌های سرطانی نمی‌شوند، بلکه می‌توانند موجب تکثیر سلول‌های سرطانی شوند (۲۱). به عنوان مثال، استرادیول احتمالاً می‌تواند سبب بروز سرطان دهانه رحم گردد (۲۲). همچنین استروژن‌ها می‌توانند موجب تکثیر سلول‌های سرطانی کولون نیز گردند (۲۳).

از نظر مکانیسم عمل احتمالی و با توجه به مطالعات پیشین می‌توان گفت استرادیول می‌تواند با اثر تحریکی بر مسیر ژنومی (گیرنده‌های سیتوزولی) و اثر مهاری بر مسیر غیرژنومی (گیرنده‌های غشایی) سبب مهار ژن‌های مؤثر در تکثیر سلول‌های سرطانی کولون شده و یا موجب مهار آنزیم‌های مؤثر در تکثیر شده و بدین وسیله باعث مهار تکثیر سلول‌های 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 می‌باشد، اثر سیتوتوکسیک استرادیول بر سلول‌های سرطانی کولون از مسیر آپوپتوز وابسته به BAX اجرا نشده، احتمالاً از مسیر نکروز اتفاق می‌افتد.

در مطالعه حاضر غلظت سیتوتوکسیک استرادیول سبب افزایش بیان نسبی ژن ضد متاستازی KAI1/CD82 در سلول‌های سرطان کولون گردید. بر این اساس، می‌توان استنتاج کرد که دوز سیتوتوکسیک هورمون استرادیول می‌تواند موجب مهار متاستاز در سلول‌های سرطانی کولون گردد. موافق با این یافته مطالعات دیگر نیز بیانگر ارتباط ژن KAI1/CD82 و متاستاز در سلول‌های سرطانی می‌باشند. در واقع کاهش میزان بیان ژن KAI1/CD82 در افراد مبتلا به سرطان می‌تواند به‌طور معنی‌داری سبب افزایش

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]
[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.2.4]

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 آبشار 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 آدنوکارسینومای 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 آدنوکارسینومای 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 آدنوکارسینومای 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 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, Lambertz A, Dejong K, Neumann UP. Oligometastasized colorectal cancer-modern treatment strategies. Der Chirurg; 2018 Jun.

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

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.2.4]

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 17β-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. ERβ-dependent neuroglobin up-regulation impairs 17β-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-κB 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 17β-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-κB 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.

[Downloaded from rjms.iums.ac.ir on 2024-03-29]

[DOR: 20.1001.1.22287043.1398.26.7.2.4]