Archive of SID

Original Article

The Effect of Aspirin and Ibuprofen on the Proliferation of Cervical Cancer Cells (HeLa) Compared to Non-Cancerous Cells (HEK 293) in Cell Culture Medium

Rahim Ahmadi[1*], Zahra Karimi Ghezeli[2], Forouzan Gravand[1], Mahin Naghshineh[1]

[1]Department of Physiology, Faculty of Basic Sciences, Hamadan Branch, Islamic Azad University, Hamadan, Iran.

[2]Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Chemistry, Pharmaceutical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

[*]Corresponding Author:
Rahim Ahmadi;
Department of Physiology, Faculty of Basic Sciences, Hamadan Branch, Islamic Azad University, Hamadan, Iran.

Email: rahahmadi2001@yahoo.com

Received: 13 Jun, 2017

Accepts: 31 Jul, 2017

Abstract

Background and Objectives: Studies have shown that anti-inflammatory drugs can affect growth and development of cancer. This study was carried out to determine the effects of aspirin and ibuprofen on viability of cervical cancer cells (HeLa) compared to non-cancerous cells (HEK 293).

Methods: In this laboratory-experimental study, cervical cancer cells (HeLa) and non-cancerous cells (HEK 293), were randomly divided into control group and groups exposed to aspirin and ibuprofen (at doses of 0.01, 0.1, 1, and 10mg/ml. Twenty-four hours after exposure to the drugs, the viability of cells, was measured using MTT assay method. Data were analyzed using between group analysis of variance statistical method.

Results: The viability of HeLa cells significantly decreased when exposed to aspirin at doses of 0.01, 0.1, 1, and 10mg/ml ($p<0.05$, $p<0.001$, $p<0.001$, and $p<0.001$, respectively); however, the viability of HEK 293 cells did not significantly changed in comparison with the control group. The viability of HeLa cells significantly decreased in the groups that received 0.1, 1, and 10mg/ml of Ibuprofen ($p<0.05$, $p<0.001$, and $p<0.001$, respectively) and cell viability of HEK293 cells significantly decreased only in the group exposed to 10mg/ml of ibuprofen compared to the control group ($p<0.001$).

Conclusion: The results of this study showed that aspirin and ibuprofen can have cytotoxic effect on cervical cancer cells; while have no significant cytotoxic effects on non-cancerous cells.

Keywords: Aspirin; Ibuprofen; Viability; HeLa Cells; HEK293 Cells.

www.SID.ir

مجله دانشگاه علوم پزشکی قم
دوره دوازدهم، شماره پنجم، مرداد ۹۷
صفحه ۱۶ الی ۲۴

Archive of SID

مقاله پژوهشی
(Original Article)

تأثیر آسپرین و ایبوپروفن بر تکثیر سلول‌های سرطانی دهانه رحم (Hela) در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی (Hek293) در محیط کشت سلولی

رحیم احمدی[1*]، زهرا کریمی‌قزلی[2]، فروزان گراوند[1]، مهین نقشینه[1]

[1]گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد همدان، دانشگاه آزاد اسلامی، همدان، ایران.

[2]گروه شیمی دارویی، دانشکده شیمی دارویی، واحد علوم دارویی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات نشان داده‌اند داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی می‌توانند بر رشد و تکوین سرطان تأثیرگذار باشند. این مطالعه با هدف تعیین اثرات آسپرین و ایبوپروفن بر زنده‌مانی سلول‌های سرطانی دهانه رحم (Hela) در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی (Hek293) انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی، سلول‌های سرطانی دهانه رحم (Hela) و سلول‌های غیرسرطانی (Hek293) به‌طور تصادفی به گروه کنترل و گروه‌های در مواجهه با آسپرین و یا ایبوپروفن (با دوزهای ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) تقسیم شدند. ۲۴ساعت پس از مواجهه با داروها، زنده‌مانی سلول‌ها به روش سنجش MTT اندازه‌گیری شد. داده‌ها با استفاده از روش آماری آزمون واریانس یک‌طرفه بین گروه‌ها تحلیل شدند.

یافته‌ها: زنده‌مانی سلول‌های Hela در مواجهه آسپرین (با دوزهای ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر)، دچار کاهش معنی‌داری شد (به ترتیب با $p<0/05$، $p<0/001$، $p<0/001$ و $p<0/001$)؛ هرچند زنده‌مانی سلول‌های Hek293 در مقایسه با گروه کنترل، دچار تغییر معنی‌داری نشد. زنده‌مانی سلول‌های Hela در گروه‌های دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت‌های ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) دچار کاهش معنی‌داری شد (به ترتیب با $p<0/05$، $p<0/001$ و $p<0/001$) و زنده‌مانی سلول‌های Hek293 تنها در گروه مواجهه با ایبوپروفن (با دوز ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) نسبت به گروه کنترل، کاهش معنی‌داری داشت ($p<0/001$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد آسپرین و ایبوپروفن می‌توانند اثر سیتوتوکسیک بر سلول‌های سرطانی رحم داشته باشند، درحالی‌که بر سلول‌های غیرسرطانی اثرات سیتوتوکسیک قابل‌توجهی ندارند.

کلید واژه‌ها: آسپرین؛ ایبوپروفن؛ زنده‌مانی؛ سلول‌های Hela؛ سلول‌های Hek293.

*نویسنده مسئول مکاتبات:
رحیم احمدی؛ گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد همدان، دانشگاه آزاد اسلامی، همدان، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:
rahahmadi2001@yahoo.com

تاریخ دریافت:۹۶/۳/۲۳

تاریخ پذیرش:۹۶/۵/۹

لطفاً به این مقاله به‌صورت زیر استناد نمایید:

Ahmadi R, Karimi Ghezeli Z, Gravand F, Naghshineh M. The effect of aspirin and ibuprofen on the proliferation of cervical cancer cells (HeLa) compared to non-cancerous cells (HEK 293) in cell culture medium. Qom Univ Med Sci J 2018;12(5):16-24. [Full Text in Persian]

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

سرطان دهانه رحم از رشد فزاینده و نامنظم سلول‌های اپی‌تلیالی دهانه رحم و ریزش مداوم سلول‌ها ایجاد شده و می‌تواند موجب افسردگی، مشکلات جنسی، از کار انداختن تخمدان‌ها، کاهش استروژن و میل جنسی گردد. هرچند عوامل مختلفی در بروز سرطان دهانه رحم نقش دارند، اما در این میان، ویروس پاپیلومای انسانی، به‌عنوان مهم‌ترین عامل قابل‌طرح است (۱). از طرفی، رده سلولی Hek293: رده سلولی است که برای اولین‌بار از کلیه جنین انسان مشتق شد و امروزه به‌عنوان رده سلولی غیرسرطانی به‌طور گسترده‌ای در تحقیقات زیست‌شناسی سلولی، مقاصد پژوهشی دارویی و پزشکی مولکولی کاربرد دارد (۲). استفاده از این سلول‌ها اساساً به‌منظور بررسی اثر جانبی دارو بر سلول‌های غیرسرطانی است؛ در واقع، درصورت مشاهده اثرات ضدسرطانی داروی مورد بررسی در سلول‌های سرطانی و همزمان عدم تأثیر این دارو بر سلول‌های غیرسرطانی در محیط کشت سلولی، استفاده از چنین دارویی در مبارزه با سلول‌های سرطانی می‌تواند مدنظر قرار گیرد.

آسپرین یا استیل سالیسیلیک اسید بیشتر با نام تجاری آسپرین شناخته می‌شود. این دارو جزء رده داروهای مسکن و ضدالتهاب غیراستروئیدی است که معمولاً به‌عنوان ضددرد و تب‌بر مورداستفاده قرار می‌گیرد. از طرفی، ایبوپروفن نیز مانند آسپرین از دسته داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی است و برای تسکین علائم آرتریت (التهاب مفصل)، دیسمنوره (قاعدگی دردناک)، حملات نقرس و آسیب‌های حین ورزش، همچنین به‌عنوان تب‌بر و ضددرد، به‌ویژه در دردهای ناشی از التهاب مصرف می‌شود (۳). مطالعات نشان می‌دهند بسیاری از داروهای شیمیایی بر درمان انواع سرطان‌ها؛ ازجمله سرطان گوارش (۴)، سرطان سیستم تنفسی (۵)، سرطان پوست (۶)، سرطان‌های سیستم تولیدمثلی و رحم (۸،۷) تأثیرگذارند. از سویی، در میان داروهای شیمیایی، داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی در پیشگیری و درمان انواع سرطان‌ها مانند سرطان گوارشی، سرطان پوست و سیستم تنفسی جایگاه ویژه‌ای دارند (۹). یافته‌های تحقیقی ثابت کرده‌اند داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی بر درمان سرطان‌های سیستم تولیدمثلی، به‌ویژه رحم نیز مؤثرند (۱۳،۱۰).

در میان داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، آسپرین می‌تواند درکاهش بروز سرطان‌های روده بزرگ، همچنین سرطان سینه و ریه مؤثر باشد (۱۲). مطالعات نشان داده‌اند آسپرین در پیشگیری از سرطان‌های سیستم تولیدمثلی نیز مؤثر است (۱۰). در مقابل، برخی تحقیقات نشانگر آن است که آسپرین می‌تواند منجر به ضایعات گوارشی شود (۱۳)؛ بنابراین احتمالاً می‌تواند در ایجاد سرطان‌های گوارشی نیز نقش داشته باشد. همچنین در برخی از تحقیقات دیگر مشخص شده است آسپرین بر درمان سرطان رحم در زنان غیرچاق تأثیری ندارد (۱۴). نتایج تحقیقات در این زمینه نشان می‌دهند برخی داروهای شیمیایی می‌توانند بر رشد و تکثیر سلول‌های غیرسرطانی اثر داشته باشند (۱۵). در مقابل، برخی مطالعات نشان می‌دهند داروهای ضدالتهابی در موارد زیادی بر تکثیر سلول‌های غیرسرطانی بی‌اثر بوده و یا اثر جزیی دارند (۱۶). گزارش‌ها حاکی از آن است که ایبوپروفن در درمان انواع سرطان؛ ازجمله سرطان ریه، سرطان دستگاه گوارش و سینه مؤثر است (۱۲). بررسی‌ها نشان می‌دهند ایبوپروفن می‌تواند در درمان برخی سرطان‌های دستگاه تولیدمثلی نیز مؤثر باشد (۱۲). همچنین برخی بررسی‌ها نمایانگر اثرات ایبوپروفن بر سرطان دهانه رحم می‌باشند (۱۷). در این راستا، مشخص شده است آسپرین می‌تواند بر تکثیر سلول‌های غیرسرطانی نیز تأثیرگذار باشد (۲). از سویی، نتایج تحقیقات نشانگر آن است که ایبوپروفن نیز بر تکثیر سلول‌های غیرسرطانی تأثیر دارد (۱۸).

با در نظر گرفتن شیوع قابل‌ملاحظه سرطان دهانه رحم در کشور (۱۹)، همچنین عوارض روانی و جسمانی این سرطان (۲۰) و با توجه به اینکه مطالعات پیشین در حیطه تأثیر آسپرین و ایبوپروفن بر سرطان رحم در موارد زیادی دارای نتایج ضد و نقیض بوده‌اند (۲۲،۲۱،۱۸،۱۶،۱۴،۱۳،۲)؛ لذا بر این اساس در پژوهش حاضر به بررسی اثرات آسپرین و ایبوپروفن بر تکثیر سلول‌های سرطانی دهانه رحم در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی Hek293 در محیط کشت سلولی پرداخته شد. یافته‌های حاصل از این تحقیق می‌تواند در حوزه پیشگیری و درمان سرطان رحم کاربرد داشته باشد.

www.SID.ir

Archive of SID

روش بررسی

طی این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی، رده‌های سلولی سرطانی دهانه رحم (Hela) و رده سلولی غیرسرطانی کلیوی (Hek293) از انستیتو پاستور خریداری و به‌صورت منجمد در تانک نیتروژن با دمای ۱۹۶- درجه سانتیگراد نگهداری شدند. داروهای مورداستفاده در این پژوهش (آسپرین و ایبوپروفن) به‌شکل پودر خالص (به میزان ۱ گرم از شرکت دارویی فارماشیمی)، در غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر تهیه گردید. در این راستا و جهت تهیه غلظت‌ها، ابتدا ۱ گرم از داروی موردنظر وزن‌شده را در لوله فالکون ریخته، سپس ۱۰۰ لاندا محلول هیدروکسید سدیم به آن اضافه گردید. همچنین جهت حل‌شدن بهتر، ۱۰۰۰ لاندا PBS به محلول افزوده شد. از سویی، با سنجش PH محیط و اضافه کردن اسید، محلول از نظر اسیدیته به حالت خنثی درآمد. آنگاه محلول به‌وسیله فیلتر سرسرنگی، فیلتر و استریل شد. در ادامه، ۹ میلی‌لیتر محیط کشت DMEM به محلول فیلترشده، اضافه گردید تا محلول به حجم ۱۰ میلی‌لیتر برسد. متعاقباً غلظت‌های مورد نظر از این محلول تهیه شد.

براساس تحقیقات پیشین (۲۱،۱۴،۱۱)، طی این مطالعه، رده سلولی سرطانی Hela و رده سلولی غیرسرطانی Hek293 به‌طورتصادفی به گروه کنترل (عدم مواجهه با دارو) و گروه‌های تحت تأثیر آسپرین و یا ایبوپروفن (با دوزهای ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) تقسیم‌بندی شدند. میزان زنده‌مانی سلول‌ها با استفاده از روش MTT اندازه‌گیری شد.

جهت سنجش MTT ابتدا با شمارش سلولی با استفاده از تریپان‌بلو، حدود ۱×۱۰^{۴} سلول از هریک از سلول‌های سرطانی Hela و غیرسرطانی Hek در هر چاهک کشت داده شد. در ادامه، جهت تیمار سلول‌ها، ۱۰۰ لاندا از هر رقت داروی آسپرین و یا ایبوپروفن به چاهک‌ها اضافه گردید، سپس الگوی ریختن رقت‌ها ترسیم و برای هر رقت ۸ چاهک در نظر گرفته شد. بعد از ۲۴ساعت مواجهه سلول‌ها با داروها، محیط رویی حاوی داروها خارج و ۱۰۰ لاندا محلول MTT به سلول‌های باقیمانده در چاهک‌ها در تاریکی افزوده شد و به‌مدت ۶ – ۴ ساعت داخل انکوباتور قرار داده شدند، سپس ۱۰۰ لاندا ایزوپروپانول به نمونه‌ها اضافه شد و در ادامه، نمونه‌ها به مدت ۲۰ دقیقه روی شیکر قرار گرفتند. در نهایت، تغییر شدت رنگ نمونه‌ها به روش اسپکتروفتومتری در طول‌موج ۵۷۰ نانومتر قرائت گردید.

داده‌ها با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸، آزمون کلموگروف - اسمیرنوف (جهت توزیع طبیعی داده‌ها)، آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون بنفرونی (برای بررسی مقایسه‌ای گروه‌های تجربی با گروه‌های کنترل و مقایسه بین گروه‌ها) تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی‌داری اختلاف بین گروه‌ها، $\alpha<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

در نمودار و جدول شماره ۱، زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم (Hela)، همچنین سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293) در گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: مقایسه درصد زنده‌مانی سلول‌های Hela در مقایسه با درصد زنده‌مانی سلول‌های Hek293 در گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده غلظت‌های مختلف آسپرین

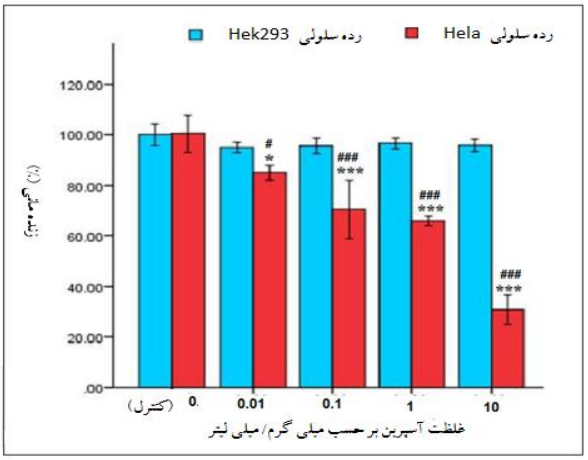
گروه	درصد زنده‌مانی سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293)	درصد زنده‌مانی سلول‌های سرطانی دهانه رحم (Hela)	p
کنترل	۱۰۰	۱۰۰	N.S.
آسپرین (۰/۰۰۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر)	۹۵/۰۰±۰/۷۰	۸۵۱/۱۲±۰/۳۴	<۰/۰۵
آسپرین (۰/۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر)	۹۵/۶۰±۱/۰۷	۶۶/۰۰±۰/۴۵	<۰/۰۰۱
آسپرین (۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر)	۹۶/۶۰±۰/۷۸	۵۶/۲۰±۱/۰۶	<۰/۰۰۱
آسپرین (۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر)	۹۵/۸۰±۰/۸۶	۳۰/۸۰±۲/۰۸	<۰/۰۰۱

داده‌ها نشان‌دهنده "میانگین± انحراف معیار" در هرگروه است، مقادیر p نشانگر مقایسه با سلول‌های Hek می‌باشد. .N.S بیانگر عدم اختلاف معنی‌دار است.

www.SID.ir

Archive of SID

کاهش معنی‌دار زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم (Hela) در گروه دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت ۰/۰۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) (p<۰/۰۵) و گروه‌های دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت‌های ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) (p<۰/۰۰۱) نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. همچنین، زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم درگروه دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) به ترتیب نسبت به زنده‌مانی سلول‌های Hek293 (با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) دچار کاهش معنی‌داری شد (به ترتیب p<۰/۰۵، p<۰/۰۰۱، p<۰/۰۰۱ و p<۰/۰۰۱). از سویی، زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم در گروه دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) نسبت به گروه دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت ۰/۰۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر)، دارای تفاوت معنی‌داری بود (p<۰/۰۰۱). علاوه بر این، زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم در گروه‌های دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت ۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) نسبت به گروه دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت ۰/۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) دارای اختلاف معنی‌داری نبود. زنده‌مانی سلول سرطانی رحم در گروه دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) نسبت به گروه‌های دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت‌های ۱ و ۰/۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر)، دارای تفاوت معنی‌داری بود (p<۰/۰۰۱) و هیچ‌یک از غلظت‌های آسپرین بر زنده‌مانی سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293)، اثر معنی‌داری نداشت (نمودار شماره ۱).



نمودار شماره ۱: زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم (Hela) در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293) در گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده آسپرین (با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر)

*** و *** بیانگر معنی‌داری نسبت به گروه کنترل به ترتیب با p<۰/۰۵ و p<۰/۰۰۱ می‌باشد. # و### بیانگر تفاوت معنی‌دار زنده‌مانی سلول‌های Hela نسبت به سلول‌های Hek293 به ترتیب با p<۰/۰۵ و p<۰/۰۰۱ می‌باشد.**

جدول و نمودار شماره ۲ بیانگر زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم (Hela) در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293) در گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) می‌باشد.

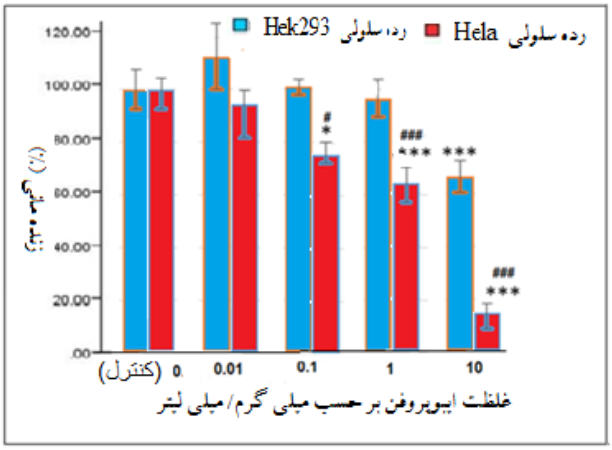
جدول شماره ۲: مقایسه درصد زنده‌مانی سلول‌های Hela در مقایسه با درصد زنده‌مانی سلول‌های Hek293 در گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده غلظت‌های مختلف ایبوپروفن

گروه	درصد زنده‌مانی سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293)	درصد زنده‌مانی سلول‌های سرطانی دهانه رحم (Hela)	p
کنترل	۱۰۰	۱۰۰	N.S
ایبوپروفن (۰/۰۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر)	۱۱۲/۵۴±۸/۹۳	۹۷/۵۰±۰/۶۵	N.S
ایبوپروفن (۰/۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر)	۱۰۲/۳۳±۰/۲۴	۷۵/۸۳±۰/۵۶	<۰/۰۵
ایبوپروفن (۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر)	۹۵/۴۴±۰/۸۲	۶۴/۲۰±۰/۳۲	<۰/۰۰۱
ایبوپروفن (۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر)	۶۸/۷۶±۰/۸۹	۱۷/۷۲±۰/۴۸	<۰/۰۰۱

داده‌های جدول فوق، بیانگر "میانگین± انحراف معیار" در هرگروه بوده و مقادیر p نشانگر مقایسه با سلول‌های Hek293 می‌باشد.
N.S. نشان‌دهنده عدم اختلاف معنی‌داری در مقایسه با گروه کنترل است.

www.SID.ir

Archive of SID



نمودار شماره ۲: زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم (Hela) در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293) در گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر).
*** و *** بیانگر معنی‌داری نسبت به گروه کنترل به ترتیب با $p<0/05$ و $p<0/001$ می‌باشد. # و ### نشان‌دهنده تفاوت معنی‌دار زنده‌مانی سلول‌های Hela نسبت به سلول‌های Hek293 به ترتیب با $p<0/05$ و $p<0/001$ است.**

کاهش معنی‌دار زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم (Hela) در گروه دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت ۰/۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) ($p<0/05$) و گروه‌های دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت‌های ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) ($p<0/001$) نسبت به گروه کنترل مشاهده گردید. همچنین زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم در گروه دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت‌های ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) به ترتیب نسبت به زنده‌مانی سلول‌های Hek293 (با غلظت‌های ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر)، دچار کاهش معنی‌داری شد ($p<0/05$، $p<0/001$ و $p<0/001$). از سویی، زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم در گروه دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت ۰/۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) نسبت به گروه دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت ۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) و در گروه دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر) نسبت به گروه دریافت‌کننده ایبوپروفن (با غلظت ۰/۰۱، ۰/۱ و ۱ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر)، دارای تفاوت معنی‌داری بود ($p<0/001$)، و تنها غلظت ۱۰ میلی‌گرم برمیلی‌لیتر ایبوپروفن بر زنده‌مانی سلول‌های غیرسرطانی کلیوی (Hek293)، اثر مهاری معنی‌داری داشت ($p<0/001$) (نمودار شماره ۲).

بحث

نتایج این تحقیق نشان داد داروهای آسپرین و ایبوپروفن می‌توانند اثر سیتوتوکسیک بر سلول‌های سرطانی رحم داشته باشند؛ درحالی‌که مقایسه زنده‌مانی سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های Hek293 نشان داد داروهای آسپرین و ایبوپروفن عمدتاً بر زنده‌مانی سلول‌های غیرسرطانی (Hek293)، تأثیر معنی‌داری ندارند. از سویی، در این پژوهش با افزایش دوز آسپرین یا ایبوپروفن، اثرسیتوتوکسیک آن‌ها بر سلول‌های سرطانی بیشتر شد. تحقیقات دیگر نیز نشان داده‌اند آسپرین و ایبوپروفن می‌توانند بر رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی رحم اثرگذار باشند که این نتایج با این یافته همخوانی داشت (۲۳،۲۱). در این راستا، بررسی‌ها نشانگر آن است که آسپرین می‌تواند باعث کاهش سلول‌های سرطانی در مناطق کولون، پانکراس، ریه، پروستات، سینه و سرطان خون شود (۲۵،۲۴). همچنین مطالعات نشان می‌دهند آسپرین ترکیب‌شده با سیس‌پلاتین، منجر به کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی رحم می‌گردد (۲۶). از طرفی، در بررسی‌ها مشخص شده است ایبوپروفن و آسپرین می‌توانند سبب کاهش ابتلا به سرطان‌های معده، ریه، مری، کولورکتال و پروستات شوند (۲۵،۲۴،۱۲). در مقابل، برخی تحقیقات نشان داده‌اند بین آسپرین، ایبوپروفن و زنده‌مانی سلول‌های سرطانی رحم (Hela)، ارتباط قابل‌توجهی وجود ندارد و مصرف آسپرین در بیماران تازه مبتلا به سرطان پروستات سبب افزایش مرگ‌ومیر می‌شود (۲۷). نتایج تحقیقات نشانگر آن است که آسپرین بر درمان سرطان رحم در زنان غیرچاق نیز بی‌تأثیر است (۱۴).

www.SID.ir

Archive of SID

همچنین، یافته‌های تحقیقی نشان می‌دهند برخی داروهای مسکن و احتمالاً ضدالتهاب غیراستروئیدی باعث افزایش خطر برخی از انواع سرطان‌ها، به‌ویژه سرطان خون می‌شوند (۲۸).

از نظر مکانیسم احتمالی، می‌توان گفت از آنجا که داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، ازجمله آسپرین و ایبوپروفن باعث مهار سیکلواکسیژنازها می‌شوند؛ بنابراین می‌توانند با مهار آنزیم سیکلواکسیژناز به جلوگیری از سرطان کمک کنند (۲۹). سیکلواکسیژنازها آنزیم‌های کلیدی در تبدیل آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین‌ها بوده و دارای دو ایزوزیم (Cox1) و (Cox2) می‌باشند. هر دو ایزوزیم توسط داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی مهار می‌شوند. آنزیم Cox1 در اکثر بافت‌ها پیوسته بیان می‌شود و در عملکردهای فیزیولوژیک نیز دخیل است، درحالی‌که آنزیم Cox2 به‌عنوان جزئی از واکنش‌های التهابی در پاسخ به تحریکات خارج سلولی به‌طور سریع القا شده و در اعمال پاتولوژیکی دخالت دارد. در مطالعات زیادی، ارتباط بین افزایش میزان Cox2 و بروز اشکال مختلف سرطان نشان داده شده است (۳۰)؛ گرچه مکانیسم دقیق اثرات پاتولوژیک Cox2 و محصولات آن بر تشکیل تومور کاملاً مشخص نیست (۳۱). این مطالعه در حیطه بررسی اثرات آسپرین و ایبوپروفن بر تکثیر سلول‌های سرطانی رحم در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی کلیوی و در سطح رنگ‌سنجی MTT انجام شد و تفسیر نتایج حاصل از این بررسی نیز تنها در حیطه فوق امکان‌پذیر بود.

با توجه به محدودیت‌های موجود در مطالعه حاضر، امکان بررسی اثر داروها بر سلول‌های طبیعی همتراز (سلول‌های نرمال دهانه رحم) فراهم نشد. از سویی، محققین این پژوهش با شروع انجام مطالعاتی درخصوص اثرات آسپرین و ایبوپروفن بر سلول‌های سرطانی رحم در سطح سلولی و مولکولی و در حیطه بیان ژنی امید دارند که در آینده نزدیک، مکانیسم اثر داروهای فوق بر سلول‌های سرطانی رحم از نظر ژنی آشکار گردد. همچنین ضروری است در مطالعات دیگری در راستای این پژوهش به بررسی اثرات داروهای فوق بر سلول‌های سرطانی، به‌ویژه در حیطه بررسی‌های آنزیم‌های سیکلواکسیژناز پرداخته شود.

نتیجه‌گیری

نتایج حاصل از این تحقیق نشان داد دوزهای مناسب آسپرین و ایبوپروفن، اثر مهاری بر تکثیر سلول‌های سرطانی رحم داشته و همزمان بر سلول‌های غیرسرطانی تأثیری ندارند؛ بنابراین این دو دارو می‌توانند کاندید مناسبی در درمان سرطان رحم باشند. گرچه، انجام مطالعات بالینی جهت تأیید این یافته‌ها ضروری است.

تشکر و قدردانی

این مقاله حاصل پژوهش‌های انجام‌یافته تحت حمایت پژوهانه اعطاشده از سوی معاونت محترم پژوهشی دانشگاه آزاد اسلامی، واحد همدان می‌باشد. بدین وسیله از حمایت مادی و معنوی آن معاونت محترم تقدیر و تشکر به عمل می‌آید.

References:

1. Acosta AM, Adley BP. Predicting the behavior of perivascular epithelioid cell tumors of the uterine corpus. Arch Pathol Lab Med 2017;141(3):463-46. PubMed

2. Stepanenko AA, Dmitrenko VV. HEK293 in cell biology and cancer research: Phenotype, karyotype, tumorigenicity, and stress-induced genome-phenotype evolution. Gene 2015;569(2):182-90. PubMed

3. Cheema AA. Should people on aspirin avoid Ibuprofen? A review of the literature. Cardiol Rev 2004;12(3):174-6. PubMed

4. Sugiyama T. Progress in new diagnosis and therapeutic strategy for gastrointestinal malignancy: Focus on new molecular-targeted treatments. Digestion 2015;91(1):7-12. PubMed

www.SID.ir

Archive of SID

5. Raymakers AJ, McCormick N, Marra CA, Fitzgerald JM, Sin D, Lynd LD. Do inhaled corticosteroids protect against lung cancer in patients with COPD? A systematic review. Respirology 2017;22(1):61-7. PubMed

6. Johansen LL, Lock-Andersen J, Hviid TV. The pathophysiological impact of HLA Class Ia and HLA-G expression and regulatory T Cells in malignant melanoma. J Immunol Res 2016;2016:6829283. PubMed

7. Jung HS, Rajasekaran N, Ju W, Shin YK. Human Papillomavirus: Current and future RNAi therapeutic strategies for Cervical Cancer. J Clin Med 2015:21;4(5):1126-55. PubMed

8. Thomas T, Gallo MA, Thomas TJ. Estrogen receptors as targets for drug development for breast cancer, osteoporosis and cardiovascular diseases. Curr Cancer Drug Targets 2004;4(6):483-99. PubMed

9. Todoric J, Antonucci L, Karin M. Targeting inflammation in cancer prevention and therapy. Cancer Prev Res (Phila) 2016;9(12):895-905. PubMed

10. Herschman HR, Xie W, Reddy S. Inflammation, reproduction, cancer and all that the regulation and role of the inducible prostaglandin synthase. Bioessays 1995;17(12):1031-7. PubMed

11. Verdoodt F, Friis S, Dehlendorff C, Albieri V, Kjaer SK. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and risk of endometrial cancer: A systematic review and meta-analysis of observational studies. Gynecol Oncol 2016;140(2):352-8. PubMed

12. Harris RE, Beebe-Donk J, Doss H, Burr Doss D. Aspirin, ibuprofen, and other non-steroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention: A critical review of non-selective COX-2 blockade (review). Oncol Rep 2005;13(4):559-83. PubMed

13. La Vecchia C, Tavani A, Garattini S. Adverse effects of preventive therapy in humans. IARC Sci Publ 1996;(139):135-42. PubMed

14. Neill AS, Nagle CM, Protani MM, Obermair A, Spurdle AB, Webb PM. Aspirin, nonsteroidal anti-inflammatory drugs, paracetamol and risk of endometrial cancer: A case-control study, systematic review and meta-analysis Australian National Endometrial Cancer Study Group. Int J Cancer 2013;132(5):1146-55. PubMed

15. McIntosh JM, Absalom N, Chebib M, Elgoyhen AB, Vincler M. Alpha9 nicotinic acetylcholine receptors and the treatment of pain. Biochem Pharmacol 2009;78(7):693-702. PubMed

16. Fan FY, Sang LX, Jiang M. Catechins and their therapeutic benefits to inflammatory bowel disease. Molecules 2017;22(3): pii: E484. PubMed

17. Mitchell MF, Hittelman WK, Lotan R, Nishioka K, Tortolero-Luna G, Richards-Kortum R, et al. Chemoprevention trials and surrogate end point biomarkers in the cervix. Cancer 1995;76(10 Suppl):1956-77. PubMed

18. Langhendries JP, Allegaert K, Van Den Anker JN, Veyckemans F, Smets F. Possible effects of repeated exposure to ibuprofen and acetaminophen on the intestinal immune response in young infants. Med Hypotheses 2016;87:90-6. PubMed

19. Ferlay J, Shin HR, Bray F, Forman D, Mathers C, Parkin DM. Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. Int J Cancer;127(12):2893-917. PubMed

20. Denny L. Cervical cancer: Prevention and treatment. Discov Med 2012;14(75):125-31. PubMed

21. Grabosch SM, Shariff OM, Wulff JL, Helm CW. Non-steroidal anti-inflammatory agents to induce regression and prevent the progression of cervical intraepithelial neoplasia. Cochrane Database Syst Rev 2014;(4):CD004121. PubMed

22. Jiang HY, Huang TB, Xu L, Yu J, Wu Y, Geng J, et al. Aspirin use and lung cancer risk: A possible relationship? Evidence from an updated meta-analysis. PLoS One 2015;10(4):e0122962. PubMed

www.SID.ir

Archive of SID

23. Basudhar D, Cheng RC, Bharadwaj G, Ridnour LA, Wink DA, Miranda KM. Chemotherapeutic potential of diazeniumdiolate-based aspirin prodrugs in breast cancer. Free Radic Biol Med 2015;83:101-14. PubMed

24. Laws ER, Parney IF, Huang W, Anderson F, Morris AM, Asher A, et al. Survival following surgery and prognognistic factors for recently diagnosed malignant Glioma: Data from the Glioma outcomes project. J Neurosurg 2003;99(3):467-73. PubMed

25. Wang Y, Shen C, Ge J, Duan H. Regular aspirin use and stomach cancer risk in China. Eur J Surg Oncol 2015;41(6):801-4. PubMed

26. Yueling W, Hongmin Z, Lin L, Jiangfen W. Effect of aspirin alone or combined with cisplatin on human cervical carcinoma HeLa cells. J Med Colleg PLA 2010:25(1):11-18. Link

27. Assayag J, Pollak MN, Azoulay L. The use of aspirin and the risk of mortality in patients with prostate cancer. J Urol 2015;193(4):1220-5. PubMed

28. Weiss JR, Baker JA, Baer MR, Menezes RJ, Nowell S, Moysich KB. Opposing effects of aspirin and acetaminophen use on risk of adult acute leukemia. Leuk Res 2006;30(2):164-9. PubMed

29. Umar A, Steele VE, Menter DG, Hawk ET. Mechanisms of nonsteroidal anti-inflammatory drugs in cancer prevention. Semin Oncol 2016 Feb;43(1):65-77. PubMed

30. Dannenberg AJ, Altork, NK, Boyle Jo, Dang C, Howe LR, Weksler BB, et al. Cyclooxygense 2: A pharmacological target for the prevention of cancer. Lancet Oncol 2001;2(9):544-51. PubMed

31. Bakhle YS. Cox-2 and cancer: A new approach to an old problem. Br J Pharmacol 2001;134(6):1137-50. PubMed

www.SID.ir