

اثر داروی والپروئیک اسید بر بیان ژن های SOCS1, SOCS3, JAK1, JAK2, STAT3, STAT5A و STAT5B در سرطان کبد رده سلولی HepG2

سنائی جهرمی معصومه ، کاوسی فریدون

چکیده:

زمینه و هدف: فعال شدن نابجای مسیرهای گوناگون داخل سلولی در تمایز، رشد، آپوپتوز و بقاء سلولی دخیل است. مسیرهای داخل سلولی شناخته شده مختلف از قبیل JAK/STAT باعث تومورزایی و ایجاد سرطان می‌شوند. این مسیر، یک نقش مهم در عملکردهای مختلف سلولی بازی می‌کند و به وسیله سیتوکین‌ها فعال می‌شود. ژن‌های سرکوب کننده مسیر سیتوکین (Suppressors of cytokine signaling, SOCSs)، یک نقش محوری در تنظیم سیستم ایمنی بازی می‌کنند. لذا هدف از تحقیق، تعیین و تأثیر داروی والپروئیک اسید بر بیان ژن‌های SOCS1, SOCS3, JAK1, JAK2, STAT3, STAT5A و STAT5B در سرطان کبد رده سلولی HepG2 بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۹۹ انجام شد، سلول‌های سرطانی کبد رده HepG2 از انستیتو پاستور خریداری شدند و همپوشانی سلول‌ها به حدود ۸۰ درصد رسید. با استفاده از تریپسین، سلول‌ها جمع‌آوری و پس از شستشو، در پلیت‌های ۹۶ خانه کشت داده شدند. پس از گذشت مدت زمان ۲۴ ساعت از کشت سلول‌ها، محیط کشت تخلیه و محیط حاوی داروی والپروئیک اسید با غلظت‌های مختلف (۰، ۱، ۵، ۷/۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰ و ۲۵ میکرومول) جایگزین شد (گروه کنترل فقط حلال دارو یعنی DMSO دریافت کردند). پس از گذشت مدت زمان ۲۴ و ۴۸ ساعت، سلول‌ها با محلول PBS شستشو داده شدند. برای تعیین میزان زنده بودن سلول، از تکنیک MTT استفاده شد. برای تعیین میزان سلول‌های آپوپتوتیک و بیان ژن سلول‌ها با داروی والپروئیک اسید با غلظت ۶/۶۴۳ میکرومول برای مدت ۲۴ ساعت و ۵/۴۰۱ میکرومول برای مدت ۴۸ ساعت تریت شدند و پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت به ترتیب از تکنیک‌های فلوسیتومتری و ریل تایم برای تعیین سلول‌های آپوپتوتیک و بیان ژن‌های SOCS1, SOCS3, JAK1, JAK2, STAT3, STAT5A و STAT5B استفاده شد. داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از آزمون‌های آماری آنالیز واریانس یک طرفه و تست توکی تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: داروی والپروئیک اسید به طور معنی‌داری باعث افزایش بیان ژن‌های SOCS1 و SOCS3، کاهش بیان ژن‌های STAT5A, STAT5B, JAK1, JAK2, STAT3, STAT5A و JAK1, JAK2, STAT3, STAT5A مهار رشد سلولی شد. این ترکیب به طور معنی‌داری باعث ایجاد آپوپتوز گردید ($p < 0.001$). درصد سلول‌های آپوپتوتیک پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت به ترتیب ۲۲/۳۸ و ۵۰/۳ بود. حداکثر میزان آپوپتوز پس از ۴۸ ساعت مشاهده گردید.

نتیجه‌گیری: داروی والپروئیک اسید می‌تواند از طریق مسیر JAK/STAT باعث القاء آپوپتوز در سرطان کبد رده HepG2 شود. به نظر می‌رسد داروی والپروئیک اسید، اثر آپوپتوتیک خود را از طریق کاهش بیان ژن‌های JAK1, JAK2, STAT3, STAT5A و افزایش ژن‌های SOCS1 و SOCS3 انجام دهد.

واژه‌های کلیدی: والپروئیک اسید، مسیر JAK/STAT، سرطان کبد، آپوپتوز