Review

The investigation of the role of Fas and FasL molecules in the extrinsic pathway of apoptosis as a target for cancer therapy in colorectal cancer

Pantea Hajimirza Shafiesoltani[1], Flora Forouzesh[2*], Mahdi Shabani[3]

1. MSC. Department of Genetics, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

2.Assistant Professor, Department of Genetics, Faculty of Advanced Science and Technology, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

3.Assistant Professor, Department of Immunology, School of Medicine, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
*. Corresponding Author: E- mail: f8forouzesh@gmail.com

(Received 8 March 2020; Accepted 18 August 2020)

Abstract

Colorectal cancer is the fifth common cancer in men and the third in women in Iran. There is no therapeutic approach for metastatic colorectal cancer, so it is imperative to identify new chemotherapeutic and molecular targets to improve patient's survival and the probability of being cured. Resistance to apoptosis plays an important role in the development and progression of different cancers such as CRC. Understanding the basis of the mechanism of apoptosis pathways and the tools used by cancer for escaping from apoptosis results in the design of effecient therapies that inhibit cell growth. One of the apoptosis pathways is the extrinsic–Fas/FasL pathway. In this article, the extrinsic pathway of apoptosis with focus on death pathway of Fas and FasL in colorectal cancer has been reviewed aimed at finding new therapeutic targets for CRC. Fas-mediated apoptosis of lymphocytes normally serves immunoregulatory roles. Anti-tumor cytotoxic T cells and NK cells eliminate tumor cells by inducing Fas-mediated apoptosis using FasL. Cancer cells such as colon tumor cells enable a "Fas counterattack" against Fas sensitive antitumor lymphocytes and lead to immune suppression against tumor cells. This systematic review article was conducted by searching keywords; Cancer, Apoptosis, Fas, FasL, Immune system in valid sources. 84 studies analyzing apoptotic changes in cancer from 1995 to 2020 were selected and used. Fas counterattack is a mechanism, used by tumor cells to evade immune surveillance. It might be important to study the basis of this mechanism to design tumor-specific and effective treatment. Triggering Fas-mediated apoptosis is an effective approach to cancer therapy. Altering the expression of Fas and FasL genes can inhibit the tumor strikes back by tumors and our immune system and work officially against tumor cells.

Keywords: Colon cancer, Apoptosis, Fas, FasL, Immune system.

Clin Exc 2020; 9(1-17) (Persian).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]

تعالی بالینی
آموزش- پژوهش
دوره دهم شماره ۳(۱۷-۱)

بررسی نقش مولکول های Fas و FasL در مسیر خارجی آپوپتوز به عنوان هدف درمانی در سرطان کولورکتال

پانته آ حاجی میرزا شفیع سلطانی[۱]، فلورا فروزش[۲*]، مهدی شعبانی[۳]

چکیده

در ایران، سرطان کولورکتال(CRC) به ترتیب پنجمین و سومین سرطان رایج در مردان و زنان می‌باشد. هیچ انتخاب درمانی برای فرم متاستازی CRC در دسترس نیست لذا شناسایی اهداف شیمی‌درمانی و مولکولی جدید جهت ارتقا بقا و درمان‌پذیری بیماران حائز اهمیت است. فرار از مسیرهای آپوپتوزی در ایجاد و پیشرفت سرطان از جمله CRC نقشی مهمی را ایفا می‌کند. شناخت اساس مکانیسم مسیرهای پیام‌رسان آپوپتوز و ابزارهایی که سرطان برای فرار از آپوپتوز استفاده می‌کنند منجر به طراحی درمان‌های مؤثر می‌شود که رشد سلول را مهار کند. یکی از مسیرهای خارجی آپوپتوزی، مسیر مرگ Fas/FasL است. هدف از این مقاله مروری سیستماتیک، بررسی مسیر مرگ که می‌تواند در شناسایی هدف‌های درمانی جدید در سرطان کولورکتال مؤثر واقع شود. مسیر گیرنده مرگ، بر سیستم ایمنی تومور نظارت دارد و با استفاده از سلول‌های NK و T، سبب تخریب سلول توموری می‌شود و این عمل را از طریق القا آپوپتوز توسط FasL انجام می‌دهند. سلول‌های سرطانی طی پدیده حمله متقابل Fas با بیان FasL باعث القای آپوپتوز در سلول‌های T می‌شوند و در نتیجه منجر به تضعیف پاسخ ایمنی علیه تومور می‌گردند. بدین منظور این مطالعه مروری سیستماتیک با استفاده از کلمات کلیدی سرطان، آپوپتوز، Fas، FasL و سیستم ایمنی در پایگاه‌های اطلاعات ۸۴ مطالعه که از سال ۱۹۹۵ تا ۲۰۲۰ به بررسی تغییرات آپوپتوز در سرطان پرداخته بودند، انتخاب و مورداستفاده قرار گرفت. حمله متقابل Fas، مکانیسمی است که سلول‌های توموری برای فرار از ایمنی استفاده می‌کنند. ایجاد حساسیت مجدد به آپوپتوز به‌واسطه Fas نوعی مداخله درمانی مؤثر محسوب می‌گردد؛ که با تغییر بیان ژن‌های Fas و FasL می‌توان مانع از حمله متقابل Fas توسط تومور شد و نهایتاً منجر به کارآمد شدن ایمنی در برابر سلول‌های توموری گردید.

واژه‌های کلیدی: سرطان کولون، آپوپتوز، Fas، FasL و سیستم ایمنی.

۱.کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه ژنتیک، دانشکده علوم و فناوری های نوین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۲. عضو هیات علمی، استادیار، گروه ژنتیک، دانشکده علوم و فناوری های نوین، علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران.
۳.عضو هیات علمی،استادیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران.
*نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، علوم پزشکی تهران، دانشکده علوم و فناوری های نوین، گروه ژنتیک. E-mail: f8forouzesh@gmail.com
تاریخ دریافت:۱۳۹۸/۱۲/۱۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۹/۳/۲۵ تاریخ پذیرش:۱۳۹۹/۵/۲۸

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]

مقدمه

سرطان کولورکتال(CRC[1])، بیماری مولتی فاکتوریال است و مداخله ژن و محیط می‌تواند در بروز آن نقش داشته باشد(۱). اگرچه این سرطان در هر دو جنس مشاهده می‌شود، ولی میزان بروز آن در مردان بیشتر از زنان است، به‌طوری‌که شیوع آن در مردان ۲۰/۶ درصد و در زنان ۱۶/۶ درصد در هر ۱۰۰ هزار نفر است(۲). این بیماری به هر دو صورت همه‌گیر(اسپورادیک) و فامیلی دیده می‌شود و ۸۰ درصد به فرم فامیلی است که غیرارثی می‌باشد(۳). CRC در جهان به‌عنوان دومین و سومین سرطان رایج به ترتیب در میان زنان و مردان است(۴) و در ایران چهارمین و سومین سرطان رایج به ترتیب در بین مردان و زنان می‌باشد(۵). طبق آخرین اطلاعات گزارش‌شده از طرف پایگاه ثبت سرطان ایران[2] سالیانه ۵۱۰۰۰ مورد ابتلا به سرطان و ۳۵۰۰۰ مرگ مرتبط با آن در کشور اتفاق می‌افتد. بر اساس گزارش‌های سازمان جهانی بهداشت، ایران دومین رتبه را در این زمینه در بین کشورهای منطقه مدیترانه‌ای غربی داراست(۶). اگرچه داده‌های اپیدمیولوژی تفاوت‌های قابل‌ملاحظه‌ای را در میزان وقوع این سرطان در قسمت‌های مختلف جهان نشان می‌دهد و تقریباً ۶۰ درصد از موارد در کشورهای توسعه‌یافته گزارش‌شده است، اما میزان وقوع کلی آن در کشورهای توسعه‌یافته با کاهش ملایم و پیوسته‌ای(حدود ۲ درصد در سال) همراه است(۷). بالاترین نرخ وقوع در کشورهای آسیایی و اروپای شرقی و پایین‌ترین نرخ وقوع از آفریقا، آمریکای جنوبی و مرکزی و جنوب آسیا مرکزی گزارش‌شده است(۸). در مطالعه ایی که توسط رضاییان زاده و همکاران به‌منظور یافتن روند و میزان بروز سرطان کولورکتال در ایران انجام شد، مشخص گردید که در سال‌های اخیر نرخ وقوع پایین، اما روند رو به افزایشی وجود دارد(۹). مطالعات اپیدمیولوژی متعددی جهت بررسی فرایندهای خاص پیرامون فاکتورهای خطر CRC به‌ویژه رژیم غذایی انجام‌گرفته است که می‌تواند در تعامل بین ژنتیک و محیط نقش داشته باشد. مطابق طبقه‌بندی سازمان جهانی بهداشت، عوامل خطر سبک زندگی(کم‌تحرکی و چاقی)، چاقی شکمی مفرط، هورمون درمانی، استعمال دخانیات، الکل و داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی می‌توانند نقش اتیولوژیک در گسترش CRC داشته باشند(۱). مبنای درمان CRC شامل جراحی، درمان هدفمند، اشعه درمانی و شیمی‌درمانی است، اما مقاومت دارویی یکی از عواملی است که منجر به میزان بقا پایین بیماران مبتلا به CRC شده است(۱۰). از دهه ۱۹۵۰، شیمی‌درمانی بر پایه دارو 5-FU[3] برای بیماران مبتلا به CRC استفاده گردیده است(۱۱-۱۲). اما در سال‌های اخیر داروهای شیمی‌درمانی چون اکسالی پلاتین، ایرینوتکان و کپسیتابین استفاده گردیده است. درمان رایج برای حالت پیشرفته CRC شامل ترکیب داروی 5-FU و لوکوورین با اکسالی پلاتین یا ایرینوتکان می‌باشد(۱۳). مطالعات مولکولی در طول دو دهه گذشته موجب ارتقاء سطح دانش بشر در مورد تغییرات ژنتیکی که منجر به بدخیمی CRC گشته، شده است. شناخت مکانیسم‌های مولکولی راه درمان جدیدی را پیش روی محققین بازکرده است که طراحی درمان بر پایه آن‌ها می‌تواند خیلی هدفمند باشد. آپوپتوز مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده است و به‌وسیله محرک‌های درونی نظیر فقدان اکسیژن، مواد مغذی، فاکتورهای بقا/رشد، DNA آسیب‌دیده یا تأثیر سایتوکاین‌ها و همچنین محرک‌های خارجی مانند اشعه‌های یونیزان و داروهای شیمی‌درمانی شروع می‌گردد

[1]. Colorectal Cancer
[2]. Iran National Cancer Registry: INCR
[3]. 5-fluorouracil

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]

و سبب حذف سلول‌های آسیب‌دیده مانند سلول‌هایی که در معرض عوامل کارسینوژن قرارگرفته‌اند و دچار آسیب ژنتیکی شده‌اند، می‌گردد. در طی آپوپتوز، هسته و سیتوپلاسم سلول دچار چروک‌خوردگی می‌شود، کروماتین متراکم و قطعه‌قطعه شده و در نهایت سلول به اجسامی که اطرافش با غشاء احاطه گردیده، به نام اجسام آپوپتوتیک[4] شکسته می‌شود(۱۴). القا آپوپتوز طی دو مسیر صورت می‌گیرد:

۱) مسیر خارجی(گیرنده‌های مرگ) و

۲) مسیر داخلی(میتوکندریایی)(۱۵).

در مسیر خارجی، یعنی گیرنده‌های مرگ، اعضا خانواده لیگاند[5]TNF به گیرنده‌های ویژه‌ای از خانواده گیرنده TNF متصل می‌شوند و منجر به راه‌اندازی مسیرهای پیام‌رسان گوناگون در درون سلول می‌شوند که این مسیرهای پیام‌رسان می‌توانند منجر به آپوپتوز، تمایز و تکثیر سلول شوند(۱۶). در این مسیر، سه مولکول TNF-α، لیگاند Fas(CD95L, FasL) و TRAIL با اتصال به گیرنده اختصاصی‌خود، منجر به القا آپوپتوز می‌شوند(۱۷). در مسیر داخلی (میتوکندریایی)، پروتئین‌های پیش برنده آپوپتوز، نفوذپذیری غشا خارجی میتوکندری را نسبت به سیتوکروم c داخلی افزایش می‌دهند و این امر منجر به ترشح یا آزادسازی سیتوکروم c به درون فضای سیتوزولی می‌شود(۱۸). سیتوکروم c با پروتئین Apaf-1[6]، آدنوزین تری‌فسفات و پروکاسپاز ۹ واکنش می‌دهد و آپوپتوزوم[7] شکل می‌گیرد. درون آپوپتوزوم، پروکاسپاز ۹ به کاسپاز ۹ شکسته و فعال می‌گردد و در ادامه منجر به فعال‌سازی کاسپازهای ۳، ۶ و ۷ می‌شود و آپوپتوز تحریک می‌گردد(۱۹). با توجه به اهمیت مسیر خارجی آپوپتوز در پیشرفت سرطان، در طی این مقاله مروری به نقش آن در سرطان کولورکتال به‌عنوان هدف درمانی پرداخته‌شده است.

روش کار

این مطالعه با هدف بررسی نقش مولکول‌های Fas، FasL در مسیر خارجی آپوپتوز به‌عنوان هدف درمانی در سرطان کولورکتال، به‌صورت مطالعه مروری سیستماتیک با استفاده از جستجو کلمات کلیدی از جمله سرطان کولورکتال، آپوپتوز، Fas، FasL و سیستم ایمنی در پایگاه‌های اطلاعاتی و علمی: Google scholar Scopus, PubMed, Medline و ISI بین سال‌های ۲۰۲۰-۱۹۹۵ صورت گرفت. مقالاتی که به بررسی شیوع سرطان کولورکتال، بررسی آپوپتوز و مکانیسم‌های مولکولی مرتبط پرداخته بودند، انتخاب گردید. پس از بررسی چکیده مقالات با هدف این تحقیق، از بین مقالات مرتبط با مسیر خارجی آپوپتوز، مقالاتی که در مورد Fas، FasL و مکانیسم عمل آن‌ها در سلول صحبت شده بود انتخاب و مقالاتی که به معرفی مولکول‌های دیگر درگیر در مسیر خارجی آپوپتوز پرداخته بودند حذف گردید. درمجموع از بین تمامی مقالات منتخب، ۸۴ مقاله به‌عنوان مرجع انتخاب شدند.

یافته‌ها

۱. مسیر آپوپتوزی Fas

اتصال لیگاند هموترایمر Fas به گیرنده خود، منجر به تجمع گیرنده‌ها(۲۰) و فعال شدن آن‌ها می‌گردد. گیرنده فعال‌شده از طریق تعامل میان دمین مرگ، مولکول آداپتور[8] را فرا می‌خواند. در مرحله بعد FADD، پرو

4. Apoptotic Bodies
5. Tumor necrosis factor
6. Apoptosis-activating factor-1
7. Apoptosome
8. Fas-Associated Protein with Death Domain: FADD

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]

کاسپاز ۸ را از طریق DED[9] فراخوانده و DISC [10] شکل می‌گیرد. در DISC، پروکاسپاز ۸ به کاسپاز ۸ شکسته و کاسپاز ۸ فعال تشکیل می‌گردد. کاسپاز ۸ فعال از DISC جدا و منجر به فعال‌سازی کاسپاز ۳ و نهایتاً مرگ می‌شود(۲۱). این سلول‌ها، به‌عنوان سلول‌های Type I شناخته می‌شوند. اما در برخی سلول‌ها، شکل‌گیری DISC به دنبال تحریک Fas به‌شدت کاهش‌یافته است و در این سلول‌ها که تحت عنوان سلول‌های تیپ Type II شناخته می‌شوند، میتوکندری نقش اساسی را به‌عنوان تقویت‌کننده سیگنال[11] ایفا می‌کند(۲۲). در این مسیر آپوپتوز میتوکندریایی یا داخلی، کاسپاز ۸ منجر به شکست Bid از خانواده Bcl-2 می‌شود. سپس Bid الیگومریزاسیون پروتئین‌های پیش برنده آپوپتوز، Bax و/یا Bak را در غشاء القا می‌کند و مولکول‌های پیش برنده نظیر سیتوکروم c از فضای بین غشایی ترشح می‌شوند و سپس سیتوکروم c با Apaf-1، آدنوزین تری‌فسفات و پروکاسپاز ۹ همراه می‌شود و کمپلکس آپوپتوزوم را شکل می‌دهد(۲۳).

۱-۱: مولکول Fas و FasL

Fas یک گیرنده غشایی، متعلق به ابر خانواده گیرنده TNF است و به‌عنوان CD95 و APO-1 نیز شناخته می‌شود. ژن FAS بر روی کروموزوم 10q24.1 انسانی قرارگرفته و متشکل از ۹ اگزون است(شکل شماره ۲). ایزوفرم استاندارد[12]، گلیکو پروتئین تراغشایی نوع ۱ را کد می‌کند که دارای ۳۱۹ اسید آمینه می‌باشد و ۴۸ کیلو دالتون وزن مولکولی دارد. ساختار آن شامل یک دمین N-ترمینال شبه TNFR به همراه سه دمین غنی از سیستئن[13] می‌باشد که جهت تعامل با لیگاند Fas موردنیاز است. بعد از دمین تراغشایی و نزدیک به انتهای کربوکسیلی، بخش درون‌سلولی مولکول شامل دمین مرگ، قرارگرفته که برای عملکرد مولکول ضروری است(۲۱).

لیگاند Fas یعنی FasL(CD95L) به ابر خانواده TNF تعلق دارد. ژن FASL در انسان روی کروموزوم 1q23 واقع‌شده است و حاوی ۴ اگزون می‌باشد. ایزوفرم استاندارد[14] پروتئین تراغشایی نوع ۲ را کد می‌کند که این پروتئین متشکل از ۲۸۱ اسیدآمینه است و ۴۰ کیلودالتون وزن مولکولی دارد. ناحیه N ترمینال این پروتئین درون‌سلولی است و شامل یک دمین غنی از پرولین می‌باشد و منطقه C-ترمینال خارج سلولی آن دارای THD[15] است. این دمین منجر به شکل‌گیری لیگاند هموترایمر می‌شود که این لیگاند هموترایمر با Fas از طریق دمین‌های غنی از سیستئین[16] آن در تعامل است(۲۱).

۲-۱: بیان Fas و FasL

Fas در همه سلول‌ها بیان می‌شود اما در تیموس، کبد، قلب و کلیه به فراوانی یافت می‌شود(۲۴). همچنین در مجرای بافت سالم روده، Fas به‌طور یکنواخت در سمت Basolateral همه سلول‌های اپی‌تلیالی بیان می‌گردد(۲۵-۲۴).

FasL عمدتاً بر روی سلول‌های لنفوئیدی مثل لنفوسیت B، لنفوسیت T، سلول‌های NK و سلول‌های میلوئیدی مثل نوتروفیل‌های فعال‌شده، بیان می‌گردد(۲۴) و ضرورتاً در بافت‌های immune-privilege site مثل بیضه و چشم بیان دارد(۲۶). سلول‌های اپی‌تلیالی مجرای روده به‌جز سلول‌های متمایز شده paneth که در عمق کریپت‌ها در روده کوچک مستقر هستند، FasL را بیان نمی‌کنند،

9. Death effector domain
10. Death inducing signalling complex
11. Signal Amplifiers
12. Ensemble FAS-005
13. CRDs
14. Ensembl FASLG-001
15. TNF homology domain
16. CRDs

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]

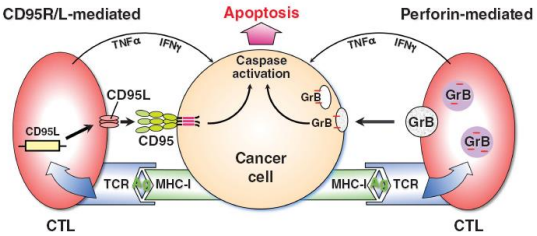
ازآنجایی‌که در کولون سلول‌های Paneth کمیاب هستند بنابراین بیان FasL محدود به تعداد کمی از سلول‌های lamina propria می‌باشد(۲۴، ۲۷).

۲. آپوپتوز و سرطان

به هم خوردن تنظیم مرگ سلولی، یکی از عامل‌های اصلی در ایجاد سرطان می‌باشد. سرطان بیماری است که در آن مکانیسم‌های طبیعی تنظیم چرخه سلولی عملکرد خود را ازدست‌داده و با رشد بالای سلول‌ها و یا کاهش مرگ سلولی همراه می‌باشد(۲۸). در حقیقت مهار آپوپتوز در طی سرطان‌زایی، نقش مهمی را در ایجاد و پیشرفت برخی از سرطان‌ها بازی می‌کند(۲۰) و سلول‌های توموری از مکانیسم‌های مولکولی متنوعی به‌منظور مهار آپوپتوز استفاده می‌کنند. سلول‌های توموری قادرند مقاومت به آپوپتوز را از طریق بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوزی مثل Bcl-2 یا از طریق کاهش بیان یا جهش پروتئین‌های پیش برنده آپوپتوز مثل Bax، کسب کنند. بیان Bcl-2 و Bax به‌وسیله ژن مهارکننده تومور P53 تنظیم می‌شود(۲۹). روش دیگر مهار آپوپتوز در سلول‌های سرطانی، فرار از سیستم ایمنی می‌باشد(۳۰). سلول‌های ایمنی خاصی(سلول‌های T و سلول‌های کشنده طبیعی NK[۱۷]) به‌طور طبیعی سلول‌های توموری را توسط مسیر گرآنزیم B/پرفورین یا مسیر گیرنده مرگ تخریب می‌کنند. به‌منظور فرار از انهدام و تخریب توسط سیستم ایمنی، برخی سلول‌های توموری حساسیت مسیر گیرنده مرگ را به FasL که توسط سلول‌های T تولیدشده‌اند، کاهش می‌دهند که این امر به شیوه‌های مختلفی صورت می‌گیرند: مانند کاهش بیان گیرنده Fas در سطح سلول‌های توموری، بیان گیرنده Fas خاموش، ترشح میزان بالایی از فرم محلول گیرنده Fas که لیگاند Fas را دربر می‌گیرد و یا بیان لیگاند Fas در سطح سلول‌های توموری(۲۹). در حقیقت برخی از سلول‌های توموری قادر به حمله متقابل به‌واسطه لیگاند Fas هستند که منجر به آپوپتوز لنفوسیت‌های ارتشاح یافته به تومور[۱۸] می‌شود(۳۱).

۲-۱: مسیر پیام‌رسان Fas در سرطان

CD95 (Fas/APO-1) و لیگاند آن، CD95L (FasL) به‌عنوان سیستم گیرنده مرگ/ لیگاند مرگ (Fas/FasL)، در نظر گرفته می‌شوند و سبب القا آپوپتوز به‌منظور حفظ هموئستاز ایمنی می‌شوند، البته این مولکول‌ها در حذف سلول‌های سرطانی(شکل شماره ۱) و آلوده به ویروس توسط سیستم ایمنی نیز بسیار اهمیت دارند(۳۲).



شکل شماره ۱: عملکرد القاکنندگی آپوپتوز سیستم Fas/FasL در کشتن سلول‌های سرطانی: سلول‌های سرطانی که با روش اختصاصی آنتی‌ژن، توسط CTLها[۱۹]شناسایی‌شده‌اند، با مکانیسم‌های مستقیمی مانند آزاد کردن گرآنزیم/پرفورین و یا اتصال FasL با Fas موجود روی سطح سلول‌های سرطانی، موردحمله قرار می‌گیرند. مکانیسم‌های غیرمستقیم منجر به افزایش بیان سایتوکاین‌هایی مثل TNF و INF می‌شوند که به‌نوبه خود سبب افزایش بیان Fas و MHC-I (توسط TNF) یا القاء مرگ سلولی از طریق Cancer-expressed TNF receptors (توسط TNF) می‌شوند (۳۲).

سیستم Fas/FasL سیستم مستقیمی است که CTL ها و سلول‌های T سیتوتوکسیک $CD4^+$ از آن برای حذف سلول‌های که از نظر نئوپلاستیکی دچار تغییر شده‌اند، استفاده می‌کنند(۳۲).

---

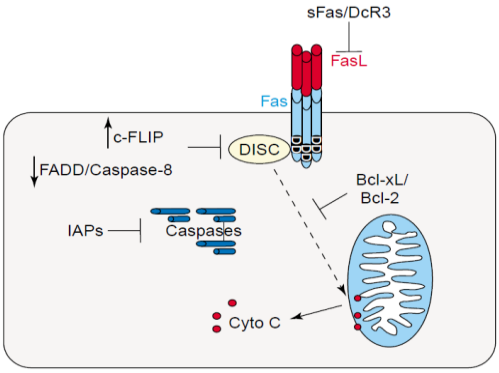
17. Natural killer cells

18. Tumor infiltrating lymphocyte: TIL

19. Cytotoxic T lymphocyte

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]

سلول‌های سرطانی، به‌واسطه Fas مقاوم به آپوپتوز هستند. نقص‌های مولکولی که منجر به این مقاومت می‌گردد، در سطوح مختلفی از مسیر پیام‌رسان آپوپتوز رخ می‌دهد(شکل شماره ۲)(۳۳).



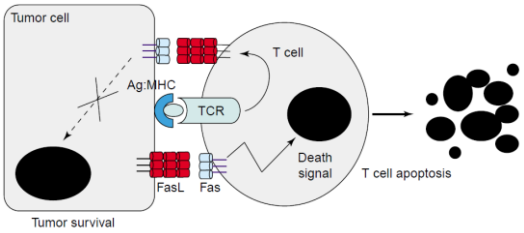
شکل شماره ۲: مکانیسم‌های مقاومت به آپوپتوز به‌واسطه Fas. مسیر آپوپتوز به‌واسطه Fas، در نقاط مختلفی از مسیر آپوپتوزی می‌تواند مهار شود. سلول‌ها ممکن است با ترشح گیرنده‌های محلول decoy مثل sFas یا DcR3 به FasL متصل شوند و آپوپتوز القاشده به‌واسطه FasL را مهار کنند. FLIP به کمپلکس DISC متصل می‌شود و از فعال‌سازی کاسپاز ۸ جلوگیری می‌کند. کاهش بیان کاسپاز ۸ یا FADD هم می‌تواند منجر به مهار پیام‌رسان Fas شود. پروتئین‌های IAP موجود در سیتوزول می‌توانند به کاسپازها متصل گردند و آن‌ها را مهار کنند. در سلول‌های type II، افزایش بیان Bcl-2 یا Bcl-xl منجر به مقاومت سلول به آپوپتوز به‌واسطه Fas می‌شود(۲۳).

به‌عنوان مثال اعضای خانواده ضد آپوپتوزی Bcl-2 روی نفوذپذیری غشاء میتوکندری تأثیر گذاشته و مانع از ترشح سیتوکروم c می‌شوند(۲۹). مکانیسم رایجی که سلول‌ها برای کاهش حساسیت به آپوپتوز به‌واسطه Fas استفاده می‌کنند، تنظیم بیان گیرنده سطحی است(۳۴). یکی دیگر از مکانیسم‌ها این است که، پیام آپوپتوزی Fas می‌تواند در سطح DISC از طریق افزایش بیان cFLIP[20](که از تعامل کاسپاز ۸ و ۱۰ با DISC جلوگیری می‌کند(۳۲)) و یا از طریق کاهش بیان FADD (۳۵) و یا کاسپاز ۸، مهار شود(۳۷-۳۶). بیان پروتئین‌های Bcl-2، Bcl-xL یا IAP[21] نیز پیام آپوپتوزی Fas را مهار می‌کند(۳۸). پروتئین‌های مهارکننده آپوپتوز[22] از قبیل؛ XIAP X-linked inhibitor of apoptosis protein با اتصال به کاسپازهای ۳، ۷ و ۹ فعال، آن‌ها را مهار می‌کند(۳۹). این خانواده از مهارکننده‌ها شامل تعداد متنوعی از دمین های BIR[23] می‌باشد که متصل‌شونده به زینک بوده و برای اثرات ضدآپوپتوزی آن‌ها مهم هستند. تعدادی از پروتئین‌های IAP شامل یک دمین RING می‌باشند که به آنزیم‌های ubiquitin-conjugated متصل می‌شوند و به پاک‌سازی کاسپازهای فعال‌شده از سلول کمک می‌کنند و کمپلکس‌های کاسپاز-IAP را از طریق تخریب به‌واسطه پروتئوزوم از بین می‌برد. در پنلی از سلول‌های اپی تلیالی سرطان تخمدان، FLIP و فرم فعال XIAP وجود داشته که تائید کننده مقاومت این سلول‌ها به آپوپتوز به‌واسطه Fas بود. به دنبال غیرفعال سازی فارماکولوژیکالی XIAP، سلول‌های اپی‌تلیالی سرطان تخمدان به آپوپتوز القاشده به‌واسطه Fas حساس شدند(۴۰). بنابراین به علت عدم حساسیت به آپوپتوز به‌واسطه Fas، سلول‌های توموری می‌توانند FasL را بیان کنند، بدون اینکه دچار آپوپتوز شوند(۴۱).

مقاومت به آپوپتوز به‌واسطه Fas در سلول‌های سرطانی، نه‌تنها آن‌ها را از FasL بیان‌شده توسط تومورها محافظت می‌کند، بلکه از FasL که توسط سلول‌های مترشحه ضدتوموری T و NK به‌عنوان واسطه سیتوتوکسیک بیان می‌شود نیز، محافظت می‌کند(۴۲). از آنجایی لنفوسیت‌های فعال شده، Fas را بیان می‌کنند و به آپوپتوز به‌واسطه Fas حساس هستند، بیان FasL توسط سلول‌های توموری مقاوم به آپوپتوز، عامل بدخیمی است و سلول‌های توموری را قادر می‌سازد که به سیستم ایمنی حمله متقابل داشته باشند (شکل شماره ۳)(۲۳).

20. Cellular FLICE inhibitory protein
21. Inhibitor-of-apoptosis
22. IAPs
23. Baculovirus

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]



شکل شماره ۳: حمله متقابل[24]Fas: وقتی آنتی‌ژن‌های تومورى متصل شده به مولکول‌های [25]MHC موجود در سطح سلول‌های سرطانی توسط گیرنده‌های سطح سلول‌های [26]T شناسایی می‌شوند، سلول‌های T، بیان FasL را افزایش می‌دهند. ولی سلول‌های سرطانی به آپوپتوز به‌واسطه Fas مقاوم هستند و این امر منجر به عدم حساسیت آن‌ها به سلول‌های T بیان‌کننده FasL می‌گردد و درنتیجه سلول سرطانی دچار آپوپتوز نشده و زنده می‌ماند. در مقابل، سلول‌های سرطانی، FasL را بیان می‌کنند و قادر به حمله متقابل و کشتن سلول‌های T مترشحه به تومور و حساس به Fas می‌شوند(۲۳).

جدول شماره ۱: خلاصه‌ای از فراوانی جهش‌های شناخته‌شده در ژن Fas در بدخیمی‌های انسانی

Tumor type	Frequency	Reference
Bladder transitional cell carcinoma	12/43 (28%)	(43)
Colon carcinoma	0/24 (0%)	(44)
Cutaneous squamous cell carcinoma	0/50 (0%)	(45)
Burn scar-related SCC[27]	3/21 (14%)	(45)
Gastric cancer	5/43 (12%)	(46)
Glioblastoma multiform	0/23 (0%)	(47)
Hepatoblastoma	0/23 (0%)	(48)
Malignant melanoma	3/44	(49)
Non-small cell lung cancer	5/65 (8%)	(50)
B-cell lymphoma	0/27 (0%)	(51)
Childhood B-lineage ALL*	0/32 (0%)	(52)
Childhood T-lineage ALL*	1/81 (1%)	(53)
Large granular lymphocyte leukemia	0/11 (0%)	(54)
Multiple myeloma	5/48 (10%)	(55)
Non-Hodgkin's lymphoma	16/150 (11%)	(56)
T-cell leukemia	2/47 (4%)	(57)
Thyroid lymphoma	17/26 (65%)	(58)

۲-۲: بیان Fas و FasL در سرطان‌ها

بیان Fas غشایی در رده‌های سلولی مشتق از تومورهای مختلف دیده‌شده است، از قبیل: گلیوما، کارسینومای کولون، کارسینوما پستان، سرطان پروستات، نوروبلاستوما و مدولو بلاستوما. تیمار این رده‌های سلولی با آنتی‌بادی‌های آگونیست ضد Fas منجر به آپوپتوز می‌شود. بیان FasL در تومورهای مختلف دیده‌شده است، از قبیل رده‌های سلولی مشتق از کارسینومای کولون، کارسینومای هپاتوسلولار، ملانوما، میلوما، سرطان ریه، گلیوما و کارسینوما تخمدان. این سلول‌های تومورى در محیط آزمایشگاهی قادر به کشتن لنفوسیت‌های jurkat که Fas+ هستند، می‌باشند(۳۹).

۳-۳: شناسایی جهش Fas در تومورها

آنالیز جهش ژن Fas در تعدادی از بدخیمی‌های دودمان لنفوئیدی و غیر لنفوئیدی انجام‌شده است. جهش‌های Fas در ۶۵-۰ درصد از بدخیمی‌های دودمان لنفوئیدی و در ۲۸-۰ درصد از بدخیمی‌های غیرلنفوئیدی، رخ‌داده است(جدول شماره ۱)(۲۲).

۳: آپوپتوز و سرطان کولورکتال

سرطان کولورکتال دومین بدخیمی است که منجر به مرگ بزرگسالان مبتلا به آن می‌گردد.

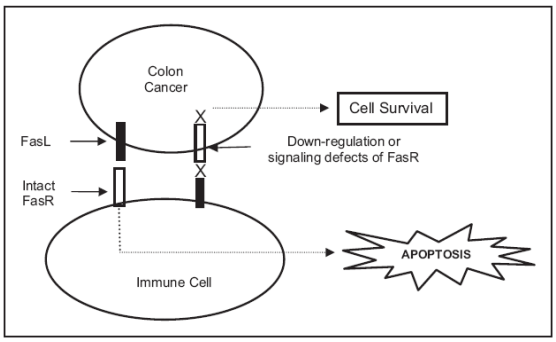
۳-۱: نقش Fas و FasL در سرطان کولورکتال

یکی از مکانیسم‌های شناخته‌شده برای تشکیل کارسینوم کولورکتال، عدم تعادل میان بازسازی و مرگ سلول است، به‌طوری‌که رشد و تکثیر سلولی غالب می‌گردد. مدارک کافی حاصل از مطالعه نمونه‌های بافتی نشان می‌دهند که در حین پیشرفت سلول اپی‌تلیالی کولون از اپی‌تلیال نرمال به کارسینوم، آپوپتوز کاهش می‌یابد(۵۹). سلول‌های سرطان کولون در اوایل مسیر تبدیل آدنوما به کارسینوما، لیگاند Fas(FasL) را بیان می‌کنند(۶۰)، همچنین مشاهده‌شده است که در تومورهای کولون و همچنین رده‌های سلولی سرطان کولون، گیرنده‌های Fas نیز بیان می‌شود. ولی باوجوداین، اغلب رده‌های سلولی سرطان کولون به آپوپتوز به‌واسطه Fas ، مقاوم هستند که به‌احتمال‌زیاد به علت نقص در مسیر پیام‌رسان آپوپتوزی به‌واسطه Fas می‌باشد(۵۹). مقاومت آپوپتوزی به‌واسطه

[24]. The Fas counterattack
[25]. Major histocompatibility complex
[26]. TCR
[27].Squamous cell carcinoma(SCC); acute lymphoblastic leukemia:ALL

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]

Fas نقش مهمی را در فرار این سلول‌ها از سیستم ایمنی بازی می‌کند. سیستم ایمنی، سلول‌های ناخواسته‌ایی که در سطح آن‌ها گیرنده‌های Fas بیان‌شده است را از طریق القا آپوپتوز حذف می‌کند. به‌این‌ترتیب در سلول‌های سرطان کولون با کاهش بیان Fas (۵۹) و یا نقص در مسیر پیام‌رسان Fas (علت رایج‌تر) مانع از این عمل می‌شود. سلول‌های سرطانی قادر به حمله متقابل به سلول‌های T مترشحه به تومور و کشتن سلول‌های سیستم ایمنی از طریق عرضه لیگاند Fas به سلول‌های ایمنی و آغاز مسیرهای پیام‌رسان Fas می‌باشند(شکل شماره۴)(۳۳).



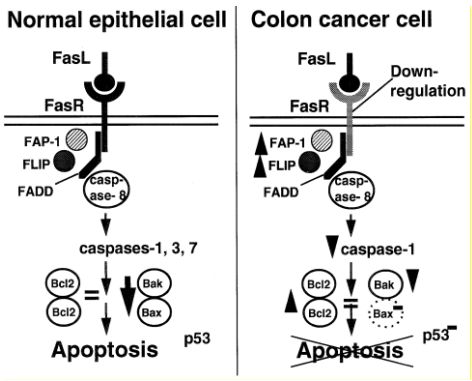
شکل شماره ٤: ارتباط میان لیگاند Fas (FasL) و گیرنده Fas (FasR) در سلول‌های سرطان کولون و سیستم ایمنی. مکانیسم فرار از پاسخ ایمنی، Fas counterattack، در سلول‌های سرطان کولون نیز مشاهده می‌شود. بیان گیرنده Fas در سلول‌های سرطان کولون کاهش می‌یابد و منجر به مقاومت آپوپتوزی می‌شود درحالی‌که بیان لیگاند Fas (FasL) توسط سلول‌های سرطانی، آپوپتوز را در سلول‌های سیستم ایمنی القا می‌کند(۳۳).

۳-۲: مقاومت اکتسابی به آپوپتوز به‌واسطه Fas در تومورهای کولون

مقاومت اکتسابی به آپوپتوز، یکی از ویژگی‌های سلول‌های سرطانی است و برای پیشرفت تومور ضروری است. مکانیسم‌های که منجر به این مقاومت می‌گردند، پیچیده بوده و در سطوح مختلفی از مسیر پیام‌رسان Fas می‌تواند رخ دهد(۳۳).

۳-۲-۱- نقایص رسپتور در مسیر پیام‌رسان Fas

در سلول‌های سرطانی، نقایصی که در سطح گیرنده Fas رخ می‌دهند شامل کاهش بیان Fas، بیان Fas آنتاگونیستیک[۲۸] محلول فاقد دمین تراغشایی، جهش‌های غیرفعال کننده Fas و انتقال ناقص Fas به سطح سلول می‌باشد. حضور Fas در سطح سلول با استفاده از فلوسایتومتری در اغلب رده‌های سلولی کارسینومای کولون قابل‌شناسایی است(۳۳). گزارشی از جهش‌های Fas در سرطان کولون موجود نیست و بیانگر آن است که نقص در خود رسپتور رایج نیست. اگرچه در درصدی از سرطان‌های کولون کاهش بیان Fas را نشان می‌دهند، اما نقایص درون‌سلولی عامل مقاومت به Fas در اکثر سلول‌های توموری کولون می‌باشند(شکل شماره ۵)(۳۳).



شکل شماره ۵: اکتساب مقاومت به آپوپتوز به‌واسطه Fas در سرطان کولون. سلول‌های اپی‌تلیالی نرمال کولون به آپوپتوز به‌واسطه Fas حساس هستند. اتصال FasL به Fas آبشار کاسپاز را فعال می‌کند که منجر به آپوپتوز می‌گردد. رسپتور فعال‌شده، کاسپاز ۸ و پروتئین آداپتور FADD را فرامی‌خواند و کمپلکس DISC تشکیل می‌شود. سپس کاسپاز ۸ کاسپازهای اجرایی را فعال می‌سازد و منجر به آپوپتوز می‌گردد. مسیر پیام‌رسان Fas می‌تواند در سطح DISC و به‌وسیله پروتئین‌های FLIP و FAP-1، مهار شود. توسط Bcl-2 نیز مسیر پیام‌رسان Fas کنترل می‌شود وجود p53 برای مسیر نرمال پیام‌رسان Fas ضروری است. سلول‌های سرطان کولون در سطوح مختلفی از مسیر پیام‌رسان Fas، نقص نشان می‌دهند. برخی از تومورهای کولون بیان Fas را کاهش می‌دهند. برخی از تومورها بیان FLIP و FAP-1 را افزایش می‌دهند. در درصد بالایی از سرطان‌های کولون بیان کاسپاز ۱ کاهش می‌یابد. تعدادی از سرطان‌های کولون افزایش بیان Bcl-2 یا کاهش بیان Bak را نشان می‌دهند. تومورهای کولون با فنوتیپ MSI[۲۹] میزان بالایی از جهش در Bax را نشان می‌دهند. در مراحل پیشرفته سرطان کولون، جهش‌ها در p53 آپوپتوز به‌واسطه Fas را مهار می‌کنند(۳۳).

28. Antagonistic
29. Microsatellite instable

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]

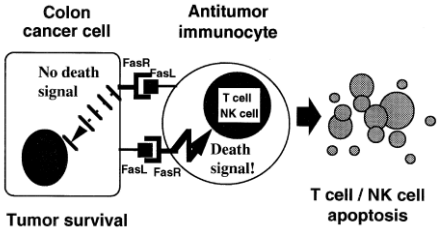
۳-۲-۲- نقایص پایین‌دست در مسیر پیام‌رسان Fas در سرطان کولون

در پایین‌دست کاسپازهای آغازگر مثل کاسپاز ۸ و ۱۰، کاسپازهای اجرایی -۱، -۳، -۶ و -۷ قرارگرفته‌اند. در محیط آزمایشگاه، کاهش بیان کاسپاز-۱ در سلول‌های سرطان کولون مشاهده‌شده است که عامل مقاومت به آپوپتوز به‌واسطه Fas می‌باشد(۶۱). کاهش بیان کاسپاز-۱ در مقاومت به آپوپتوز به‌واسطه Fas در سرطان پستان(۶۲) و سلول‌های لوکمیک(۶۳) نیز نقش دارد.

تمایل آپوپتوزی سلول‌ها در پاسخ به محرک‌های آپوپتوزی گوناگون توسط پروتئین‌های خانواده Bcl-2 تنظیم می‌شود. این خانواده شامل پروتئین‌های پیش برنده آپوپتوز (Bax, Bak, Bcl-Xs) و ضد آپوپتوزی (Bcl-2, Bcl-Xl) می‌باشد. استعداد سلول‌ها به آپوپتوز توسط تعادل بین پروتئین‌های پیش برنده و ضد آپوپتوزی تعیین می‌شود(۶۴). در سرطان‌های مختلف افزایش بیان Bcl-2 (۵۱-۴۹) و کاهش بیان Bax (۶۹-۶۸) عامل مقاومت به آپوپتوز هست. درصد بالایی از سرطان‌های کولون کاهش بیان Bak را نشان می‌دهند(۶۹). سرطان‌های کولون که دارای فنوتیپ MSI هستند، میزان بالایی از جهش در Bax را نشان می‌دهند(۷۰).

۳-۳: Fas counterattack و فرار از ایمنی در سرطان کولون

مقاومت به آپوپتوز به‌واسطه Fas، تومورهای کولون را از FasL تولیدشده توسط سلول‌های توموری و همچنین FasL که به‌عنوان واسطه التهابی توسط سلول‌های T و NK بیان می‌شود، محافظت می‌کند(۳۳). سلول‌های توموری کولون FasL را بیان می‌کنند، بدون اینکه متحمل آپوپتوز شوند و این امر به دلیل عدم حساسیت آن‌ها به آپوپتوز به‌واسطه Fas است. سلول‌های توموری کولون قادر به Fas counterattack در مقابل لنفوسیت‌های ضدتوموری حساس به Fas می‌باشند، چراکه لنفوسیت‌های فعال‌شده بیان Fas را افزایش می‌دهند و از طرفی هم‌سلول‌های توموری کولون که به آپوپتوز مقاوم هستند، FasL را بیان می‌کنند. بیان FasL توسط سلول‌های توموری کولون، مکانیسمی است که منجر به گریز سلول‌های توموری کولون از سیستم ایمنی می‌شود(شکل شماره ۶)(۷۱).



شکل شماره ۶: The Fas counterattack. سلول‌های سرطانی کولون به علت نقایص اکتسابی متنوع در مسیر پیام‌رسان Fas به سیتوتوکسیسیتی سلول‌های T و NK که به‌واسطه FasL القاء می‌شود، مقاوم هستند. مقاومت به Fas، سلول‌های توموری را قادر می‌سازد تا FasL خود را بیان کنند و این FasL پیام مرگ آپوپتوزی را به سلول‌های T و NK فعال‌شده، منتقل می‌کند. Fas counterattack نفوذ لنفوسیت‌ها را به شبکه تومورهای بیان‌کننده FasL، مهار می‌کند (۳۳)

اکثر رده‌های سلولی کارسینوم کولون در سطوح مختلف، mRNA و پروتئین FasL را بیان می‌کنند(۶۰). رده سلولی کارسینوم کولون، SW620 قادر به القا آپوپتوز در سلول‌های Jurket T حساس به Fas در حالت هم کشتی می‌باشد(۷۲). مهار بیان Fas بر روی سلول‌های Jurket T یا FasL بر روی SW620، مانع از کشتن سلول‌های Jurket T می‌شود و این امر نشان می‌دهد که مرگ به‌واسطه Fas رخ‌داده است. این امر Fas counterattack سلول‌های توموری بیان‌کننده FasL را مقابل لنفوسیت‌های به اثبات می‌رساند و این مکانیسمی است که به‌وسیله آن سلول‌های توموری از سیستم ایمنی فرار می‌کنند(۷۱).

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]

درمان سرطان با هدف قرار دادن آپوپتوز

یکی از راه‌های درمان سرطان، کنترل و یا توقف رشد سلول‌های سرطانی است. در این راستا بهره‌گیری از مکانیسم مرگ سلولی می‌تواند مؤثر واقع گردد. یکی از استراتژی‌های درمان، هدف قرار دادن مسیرهای آپوپتوزی است که به‌عنوان درمانی مؤثر محسوب می‌شود، زیرا تهاجمی نبوده و نیازی به جراحی ندارد. ازآنجایی‌که فرار از آپوپتوز مشخصه سلول‌های سرطانی است، لذا استفاده از داروهای ضد سرطانی که مسیرهای خارجی و داخلی آپوپتوز را هدف قرار می‌دهند رویکرد امیدبخشی را نشان خواهد داد(۷۵-۷۳). این استراتژی‌ها می‌تواند در جهت تحریک مولکول‌های پیش برنده آپوپتوز و یا مهار مولکول‌های ضد آپوپتوزی باشد(۷۶). به‌عنوان‌مثال داروی دگزامتازون، یکی از داروهای گلوکوکورتیکوئیدی، قادر به مهار رشد و القا آپوپتوز در رده‌های سلولی سرطان میلوما انسانی است. همچنین منجر به مهار رشد سلولی در رده سلولی HT-29 سرطان کولورکتال انسانی می‌شود که مکانیسم عمل آن اثر بر ژن‌های دخیل در مسیر داخلی آپوپتوز و افزایش بیان ژن Bax و کاهش بیان ژن BcL-2 می‌باشد(۷۷). از هدف‌های که موردتحقیق قرارگرفته است می‌توان به لیگاندهای رسپتورهای مرگ(۷۸)، مهارکننده‌ای BCL-2 (۷۹) مهار XIAP (۷۸) و آنالوگ‌های فسفولیپید اشاره نمود که به‌عنوان سیگنال‌های آپوپتوزی عمل می‌کنند(۷۴). در مطالعه‌ای نشان داده‌شده است که تیمار رده سلول‌های سرطان کولون HT-29 با داروی دگزامتازون تغییر معنی‌داری بر روی ژن‌های مسیر مرگ نداشته است درحالی‌که آپوپتوز را از طریق مسیر داخلی القا می‌کند که اثر آن به روش وابسته به دوز و زمان می‌باشد(۷۷). بنابراین دارویی که انتخاب می‌شود باید تأثیر آن روی هر دو مسیر داخلی و خارجی آپوپتوز بررسی‌شده باشد و بهتر است هر دو مسیر را تحت تأثیر قرار دهد. برخی داروها با تأثیر بر روی فرایند اپی‌ژنتیک از جمله فرایند استیلاسیون هیستون ها و تغییر بیان آنزیم هیستون داستیلازها(۸۰) می‌توانند بر روی بیان ژن‌ها از جمله ژن‌های آپوپتوزی تأثیر بگذارند.

هر مرحله‌ای در مسیرها می‌تواند هدف درمان قرار بگیرد و هیچ مدرکی دال بر اینکه کدام هدف مؤثرترین است، وجود ندارد. با طراحی بیشتر داروهای ضدسرطانی که القاء کننده آپوپتوز نیز هستند، اهداف مؤثر شناسایی می‌گردد.

بحث و نتیجه‌گیری

سرطان کولورکتال از جمله سرطان‌هایی است که منجر به مرگ در افراد مبتلا می‌گردد. بیمارانی که در مراحل ابتدایی یعنی استیج یک و دو شناسایی می‌گردند بالاتر از ۶۰ درصد نرخ بقای ۵ ساله را تجربه می‌کنند اما این درحالی‌که ۵۰ درصد از بیماران در استیج بالاتر از سه شناسایی می‌شوند یعنی در زمانی که متاستاز رخ‌داده است، نرخ بقای ۵ ساله به ۱۰ درصد کاهش می‌یابد. مداخلات شیمی‌درمانی به همراه جراحی ابزارهایی هستند که برای افزایش نرخ بقا و درمان سرطان کولورکتال متاستازی استفاده می‌گردند. برای دهه‌ها داروی فلوراسیل به‌عنوان داروی شیمی‌درمانی استفاده می‌گردید و نرخ بقا را در بیماران تا یک سال افزایش می‌داد. قبلاً درمان CRC متاستازی بر پایه افزایش کیفیت و مدت‌زمان بقای بیماران بود در حالی امیدی برای درمان وجود نداشت. پس‌ازآن ترکیب داروهای شیمی‌درمانی برای بیماران استفاده گردید(۸۱). امروزه با بهره‌گیری از مطالعات مولکولی می‌توان تشخیص سرطان را در مراحل اولیه انجام داد که کمک شایانی به بهبود سلامت بیمار و افزایش طول عمر

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]

دارد. براساس حساسیت و دقت عمل مسیرهای مولکولی و شناسایی اختلالاتی که در آن‌ها منجر به سرطانی شدن سلول می‌گردد، استراتژی‌های درمان طراحی‌شده است که باهدف قرار دادن این مولکول‌ها می‌تواند کمک شایانی در مسیر درمان داشته باشد و از پیشرفت سرطان و متعاقباً استفاده از درمان‌های تهاجمی جلوگیری به عمل آورد. یکی از این مکانیسم‌های سرنوشت‌ساز داخل سلولی، مسیر آپوپتوز می‌باشد که مولکول‌های مسیر خارجی ازجمله گیرنده‌های مرگ Fas و FasL نقش حیاتی را ایفا می‌کنند

Fas، رسپتور مرگ است که هم در سطح سلول‌های نرمال پستانداران و هم در سطح سلول‌های توموری بیان می‌شود. لیگاند Fas(FasL) در دودمان سلول‌های لنفوئید/میلوئید، سلول‌های T اولیه، سلول‌های B، NK و نوتروفیل‌ها بیان می‌گردد. FasL مولکولی است که سلول‌های سیستم ایمنی برای از بین بردن سلول‌های سرطانی استفاده می‌کنند. یکی از نشانه‌های سلول‌های سرطانی ، مقاومت به آپوپتوز به‌واسطه Fas می‌باشد. در سرطان کولون مکانیسم‌هایی که منجر به مقاومت به آپوپتوز به‌واسطه Fas می‌شوند، پیچیده می‌باشد. در انواع مختلف سلول‌های توموری، نقص در بخش‌های مختلف مسیر پیام‌رسان Fas شناسایی‌شده است. در مراحل اولیه CRC، سطح بیان Fas پایین بوده و همین امر منجر به متاستاز می‌گردد. در فرایند آدنوما_کارسینوما_متاستاز، بیان Fas به‌تدریج افزایش میابد، اما منجر به القا آپوپتوز نمی‌گردد که این امر بیانگر آن است که سیگنال القاکننده آپوپتوز نیازمند سطح بیان مشخصی از Fas می‌باشد. مطالعات مختلفی نشان داده‌اند که تحریک مسیر پیام‌رسان Fas توانسته آپوپتوز را القا کند و رشد تومور را کاهش دهد(۲۴،۸۲). اما مکانیسم آن به‌طور کامل شناسایی نشده است و به نظر می‌رسد که Fas و FasL نوتروفیل‌های کشنده تومور را فرامی‌خوانند و ایمنی ضد تومور را تحریک می‌کنند(۳۲).

FasL و Fas اجزای تنظیمی در سیستم ایمنی می‌باشند و در طی فعالیت سیستم ایمنی علیه سلول‌های سرطانی، Fas برای سمیت سلولی به‌واسطه FasL که توسط CTL های ویژه تومور اعمال می‌گردد، ضروری می‌باشد و نقش مهمی در مهار تکثیر تومور توسط سیستم ایمنی میزبان بازی می‌کند. سلول‌های توموری از لیز سلولی توسط سیستم ایمنی فرار می‌کنند و به FasL مقاوم می‌شوند. مکانیسم‌هایی که باعث این مقاومت می‌شوند شامل کاهش بیان رسپتور Fas و افزایش بیان FasL در سلول‌های سرطانی می‌باشد. FasL در اپی‌تلیوم سلول‌های توموری بیان می‌شود، درحالی‌که در سلول‌های نرمال اندوتلیال بیان نمی‌گردد. سلول‌های توموری کولون که مقاوم به آپوپتوز به‌واسطه Fas هستند، FasL را بیان می‌کنند، بدون اینکه دچار آپوپتوز شوند. از طرفی لنفوسیت‌های T فعال‌شده، به میزان زیادی Fas را بیان می‌کنند. بیان FasL توسط سلول‌های توموری کولون، باعث القاء آپوپتوز در لنفوسیت‌های ضد توموری می‌شود که این پدیده، حمله متقابل Fas یا Fas counterattack نامیده می‌شود. حمله متقابل Fas، مکانیسمی است که سلول‌های توموری برای فرار از ایمنی استفاده می‌کنند. شناخت اساس حمله متقابل Fas، برای طراحی درمان‌های مؤثر و ویژه تومور حائز اهمیت می‌باشد. ایجاد حساسیت مجدد به آپوپتوز به‌واسطه Fas بر روی بیماری اثربخش می‌باشد و همچنین ایجاد لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک مقاوم به آپوپتوز به‌واسطه Fas، نوعی مداخله درمانی مؤثر محسوب می‌شود. مقابله با حمله متقابل Fas، هدفی در ایمونوتراپی تومور است و منجر به پیشرفت در درمان‌های ضدسرطانی می‌شود. استفاده از داروهایی که منجر به

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]

افزایش بیان Fas و کاهش بیان FasL شوند می‌توانند سلول سرطانی را به آپوپتوز حساس کند و مانع از حمله متقابل به سلول‌های سیستم ایمنی شود. برخی داروها مانند داروهای ضدالتهابی غیراستروئیدی از جمله داروهای هستند که در شیمی‌درمانی در CRC استفاده می‌گردند، اما استفاده طولانی‌مدت از آن‌ها عوارضی چون خون‌ریزی معده-روده ای را به همراه دارد لذا طراحی عوامل غیر سمی با حداقل سمیت از اهمیت بالایی برخوردار است. امروزه یکی دیگر از داروهایی که موردتوجه قرارگرفته است، داروهای مهارکننده هیستون داستیلازها می‌باشند، که باعث افزایش بیان Fas و کاهش بیان FasL در رده‌های سلولی سرطان کلون شده است. این داروها از جمله سدیم بوتیرات بر روی بسیاری از مکانیسم‌های مولکولی در سلول‌های سرطانی تیمار شده با این دارو اثر گذاشته و باعث تغییر بیان ژن‌های مرتبط در جهت از بین بردن سلول‌های سرطانی شده است(۸۴-۸۶).

تاکنون پیشرفت‌های قابل‌ملاحظه‌ای در زمینه شناخت مسیرهای درگیر در بروز سرطان کولون و به دنبال آن درمان این بیماری به‌دست‌آمده است. بااین‌حال دست‌یابی به یک روش درمانی مؤثر، سریع، مناسب و ارزان همچنان به‌عنوان چالشی مهم در این زمینه به شمار می‌رود. شناخت مسیرهای مولکولی ایجاد سرطان کلون انسانی مرحله اصلی در شناسایی اهداف مولکولی جدید در تشخیص و درمان بیماران می‌باشد. مطالعات انجام‌یافته در این زمینه، تاکنون منجر به شناسایی عوامل متعدد مولکولی مرتبط با بروز سرطان کولون گردیده است. شواهد به‌دست‌آمده حاکی از آن است که عدم تعادل بین رشد و مرگ سلولی(آپوپتوز)، یکی از مکانیسم‌های شناخته‌شده در پیشرفت کارسینوم کولورکتال است. بر این اساس رشد تومور نه‌تنها به میزان تکثیر سلولی، بلکه به میزان آپوپتوز نیز بستگی دارد. لذا یکی از استراتژی‌های درمان، هدف قرار دادن مولکول‌های دخیل در مسیر آپوپتوز می‌باشد. زیرا نظر بر این است که در درمان سرطان، تحت تأثیر قرار دادن مسیرهای حیانی فعالیت‌های بیولوژیک سلول در اولویت قرار بگیرد.

تشکر و قدردانی

بدین‌وسیله از کلیه همکارانی که در هدایت این مطالعه ما را یاری نمودند، تشکر و قدردانی می‌شود.

References

1. Mundade R, Imperiale TF, Prabhu L, Loehrer PJ, Lu T. Genetic pathways, prevention, and treatment of sporadic colorectal cancer. Oncoscience. 2014;1(6):400-406.
2. Ferlay J, Soerjomataram I, Dikshit R, Eser S, Mathers C, Rebelo M, et al. Cancer incidence and mortality worldwide: sources, methods and major patterns in GLOBOCAN 2012. International journal of cancer. 2015;136(5):E359-E386.
3. Stigliano V, Sanchez-Mete L, Martayan A, Anti M. Early-onset colorectal cancer: a sporadic or inherited disease? World journal of gastroenterology: WJG. 2014;20(35):12420-12430.
4. Halimi L, Bagheri N, Hoseini B, Hashtarkhani S, Goshayeshi L, Kiani B. Spatial Analysis of Colorectal Cancer Incidence in Hamadan Province, Iran: a Retrospective Cross-Sectional Study. Applied Spatial Analysis and Policy. 2020;13(2):293-303.
5. Mansori K, Mosavi-Jarrahi A, Motlagh AG, Solaymani-Dodaran M, Salehi M, Delavari A, et al. Exploring spatial patterns of colorectal cancer in Tehran City, Iran. Asian Pacific journal of cancer prevention: APJCP. 2018;19(4):1099-1104.
6. Rouhollahi MR, Mohagheghi MA, Mohammadrezai N, Ghiasvand R, GHANBARI MA, Harirchi I, et al. Situation analysis of the national comprehensive cancer control program (2013) in the ir of Iran, assessment and recommendations based on the IAEA impact mission. 2014: 222-231.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]

7. Kolah Ds, Sajadi A, Radmard Ar, Khademi H. Five common cancers in Iran. 2010: 143-146.
8. Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers. 2010;19(8):1893-1907.
9. Rezaianzadeh A, Safarpour AR, Marzban M, Mohaghegh A. A systematic review over the incidence of colorectal cancer in Iran. Annals of colorectal research. 2015;3(1).
10. Van der Jeught K, Xu H-C, Li Y-J, Lu X-B, Ji G. Drug resistance and new therapies in colorectal cancer. World journal of gastroenterology. 2018;24(34):3834-3848.
11. Salonga D, Danenberg KD, Johnson M, Metzger R, Groshen S, Tsao-Wei DD, et al. Colorectal tumors responding to 5-fluorouracil have low gene expression levels of dihydropyrimidine dehydrogenase, thymidylate synthase, and thymidine phosphorylase. Clinical Cancer Research. 2000;6(4):1322-1327.
12. Showalter SL, Showalter TN, Witkiewicz A, Havens R, Kennedy EP, Hucl T, et al. Evaluating the drug-target relationship between thymidylate synthase expression and tumor response to 5-fluorouracil: Is it time to move forward? Cancer biology & therapy. 2008;7(7):986-994.
13. Yaffee P, Osipov A, Tan C, Tuli R, Hendifar A. Review of systemic therapies for locally advanced and metastatic rectal cancer. Journal of gastrointestinal oncology. 2015;6(2):185-200.
14. Zahran MA, Gamal-Eldeen AM, El-Hussieny EA, Agwa HS. Thalidomide dithiocarbamate and dithioate derivatives induce apoptosis through inhibition of histone deacetylases and induction of caspases. Journal of Genetic Engineering and Biotechnology. 2014;12(1):65-70.
15. Ouyang L, Shi Z, Zhao S, Wang FT, Zhou TT, Liu B, et al. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. Cell proliferation. 2012;45(6):487-498.
16. Fulda S, Debatin K-M. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. Oncogene. 2006;25(34): 4798-4811.
17. Koornstra J, De Jong S, Hollema H, de Vries E, Kleibeuker J. Changes in apoptosis during the development of colorectal cancer: a systematic review of the literature. Critical reviews in oncology/hematology. 2003;45(1):37-53.
18. Ghobrial IM, Witzig TE, Adjei AA. Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. CA: a cancer journal for clinicians. 2005;55(3):178-194.
19. Adrain C, Martin SJ. The mitochondrial apoptosome: a killer unleashed by the cytochrome seas. Trends in biochemical sciences. 2001;26(6):390-397.
20. Algeciras-Schimnich A, Shen L, Barnhart BC, Murmann AE, Burkhardt JK, Peter ME. Molecular ordering of the initial signaling events of CD95. Molecular and cellular biology. 2002;22(1):207-220.
21. Villa-Morales M, Fernandez-Piqueras J. Targeting the Fas/FasL signaling pathway in cancer therapy. Expert opinion on therapeutic targets. 2012;16(1):85-101.
22. Barnhart BC, Alappat EC, Peter ME, editors. The CD95 type I/type II model. Seminars in immunology; 2003: 185-193: Elsevier.
23. Houston A, O'Connell J. The Fas signalling pathway and its role in the pathogenesis of cancer. Current opinion in pharmacology. 2004;4(4):321-326.
24. Hoogwater FJ, Steller EJ, Westendorp BF, Rinkes IHB, Kranenburg O. CD95 signaling in colorectal cancer. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer. 2012;1826(1):189-198.
25. Sträter J, Möller P. Expression and function of death receptors and their natural ligands in the intestine. Annals of the New York Academy of Sciences. 2000;915(1):162-170.
26. Starr TK, Jameson SC, Hogquist KA. Positive and Negative Selection of T Cells. Annual Review of Immunology. 2003;21(1):139-176.
27. Moradi Marjaneh R, Hassanian SM, Ghobadi N, Ferns GA, Karimi A, Jazayeri MH, et al. Targeting the death receptor signaling pathway as a potential therapeutic target in the treatment of colorectal cancer. Journal of cellular physiology. 2018;233(10):6538-6549.
28. Pfeffer CM, Singh AT. Apoptosis: a target for anticancer therapy. International journal of molecular sciences. 2018;19(2):448.
29. Elmore S. Apoptosis: a review of programmed cell death. Toxicologic pathology. 2007;35(4):495-516.
30. Smyth MJ, Godfrey DI, Trapani JA. A fresh look at tumor immunosurveillance and immunotherapy. Nature immunology. 2001;2(4):293-299.
31. Koyama S, Koike N, Adachi S. Fas receptor counterattack against tumor-infiltrating lymphocytes in vivo as a mechanism of immune escape in gastric carcinoma. Journal of cancer research and clinical oncology. 2001;127(1):20-26.
32. Peter ME, Hadji A, Murmann AE, Brockway S, Putzbach W, Pattanayak A, et al. The role of CD95 and CD95 ligand

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]

in cancer. Cell death and differentiation. 2015;22(4):549-559.
33. J. O'Connell, M.W. Bennett, K. Nally, A. Houston, G.C. O'Sullivan, F. Shanahan. Altered mechanisms of apoptosis in colon cancer: Fas resistance and counterattack in the tumor-immune conflict. Annals of the New York Academy of Sciences. 2000;910(1):178-195.
34. Ivanov VN, Bergami PL, Maulit G, Sato T-A, Sassoon D, Ronai Ze. FAP-1 association with Fas (Apo-1) inhibits Fas expression on the cell surface. Molecular and cellular biology. 2003;23(10):3623-3635.
35. Tourneur L, Mistou S, Michiels F-M, Devauchelle V, Renia L, Feunteun J, et al. Loss of FADD protein expression results in a biased Fas-signaling pathway and correlates with the development of tumoral status in thyroid follicular cells. Oncogene. 2003;22(18):2795-2804.
36. Fulda S, Küfer MU, Meyer E, van Valen F, Dockhorn-Dworniczak B, Debatin K-M. Sensitization for death receptor-or drug-induced apoptosis by re-expression of caspase-8 through demethylation or gene transfer. Oncogene. 2001;20(41):5865-5877.
37. Teitz T, Wei T, Valentine MB, Vanin EF, Grenet J, Valentine VA, et al. Caspase 8 is deleted or silenced preferentially in childhood neuroblastomas with amplification of MYCN. Nature medicine. 2000;6(5):529-535.
38. Igney FH, Krammer PH. Death and anti-death: tumour resistance to apoptosis. Nature Reviews Cancer. 2002;2(4):277-288.
39. Timmer T, de Vries EG, de Jong S. Fas receptor-mediated apoptosis: a clinical application? The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2002;196(2):125-134.
40. Kamsteeg M, Rutherford T, Sapi E, Hanczaruk B, Shahabi S, Flick M, et al. Phenoxodiol–an isoflavone analog–induces apoptosis in chemoresistant ovarian cancer cells. Oncogene. 2003;22(17):2611-2620.
41. Houston A, Waldron-Lynch FD, Bennett MW, Roche D, O'Sullivan GC, Shanahan F, et al. Fas ligand expressed in colon cancer is not associated with increased apoptosis of tumor cells in vivo. International journal of cancer. 2003;107(2):209-214.
42. Elsässer-Beile U, Gierschner D, Welchner T, Wetterauer U. Different expression of Fas and Fas ligand in tumor infiltrating and peripheral lymphocytes of patients with renal cell carcinomas. Anticancer research. 2003;23(1A):433-437.
43. Lee SH, Shin MS, Park WS, Kim SY, Dong SM, Pi JH, et al. Alterations of Fas (APO-1/CD95) gene in transitional cell carcinomas of urinary bladder. Cancer Research. 1999;59(13):3068-3072.
44. Abdel-Rahman W, Arends M, Morris R, Ramadan M, Wyllie A. Death pathway genes Fas (Apo-1/CD95) and Bik (Nbk) show no mutations in colorectal carcinomas. Cell death and differentiation. 1999;6(5):387-388.
45. Lee SH, Shin MS, Kim HS, Park WS, Kim SY, Jang J, et al. Somatic mutations of Fas (Apo-1/CD95) gene in cutaneous squamous cell carcinoma arising from a burn scar. Journal of Investigative Dermatology. 2000;114(1):122-126.
46. Sang Park W, Ra Oh R, Sil Kim Y, Young Park J, Hyung Lee S, Sun Shin M, et al. Somatic mutations in the death domain of the Fas (Apo-1/CD95) gene in gastric cancer. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 2001;193(2):162-168.
47. Fults D, Pedone C, Thompson G, Uchiyama C, Gumpper K, Iliev D, et al. Microsatellite deletion mapping on chromosome 10q and mutation analysis of MMAC1, FAS, and MXI1 in human glioblastoma multiforme. International journal of oncology. 1998;12(4):905-915.
48. Lee SH, Shin MS, Lee JY, Park WS, Kim SY, Jang JJ, et al. In vivo expression of soluble Fas and FAP-1: possible mechanisms of Fas resistance in human hepatoblastomas. The Journal of pathology. 1999;188(2):207-212.
49. Shin MS, Park WS, Kim SY, Kim HS, Kang SJ, Song KY, et al. Alterations of Fas (Apo-1/CD95) gene in cutaneous malignant melanoma. The American journal of pathology. 1999;154(6):1785-1791.
50. Lee SH, Shin MS, Park WS, Kim SY, Kim HS, Han JY, et al. Alterations of Fas (Apo-1/CD95) gene in non-small cell lung cancer. Oncogene. 1999;18(25):3754-3760.
51. Bertoni F, Conconi A, Luminari S, Realini C, Roggero E, Baldini L, et al. Lack of CD95/FAS gene somatic mutations in extranodal, nodal and splenic marginal zone B cell lymphomas. Leukemia. 2000;14(3):446-448.
52. Beltinger C, Böhler T, Karawajew L, Ludwig WD, Schrappe M, Debatin KM. Mutation analysis of CD95 (APO-1/Fas) in childhood B-lineage acute lymphoblastic leukaemia. British journal of haematology. 1998;102(3):722-728.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]

53. Beltinger C, Kurz E, Böhler T, Schrappe M, Ludwig W-D, Debatin K-M. CD95 (APO-1/Fas) mutations in childhood T-lineage acute lymphoblastic leukemia. Blood. 1998;91(10):3943-3951.
54. Lamy T, Liu JH, Landowski TH, Dalton WS, Loughran TP. Dysregulation of CD95/CD95 ligand-apoptotic pathway in CD3+ large granular lymphocyte leukemia. Blood. 1998;92(12):4771-4777.
55. Landowski TH, Qu N, Buyuksal I, Painter JS, Dalton WS. Mutations in the Fas antigen in patients with multiple myeloma. Blood. 1997;90(11):4266-4270.
56. Grønbæk K, thor Straten P, Ralfkiaer E, Ahrenkiel V, Andersen MK, Hansen NE, et al. Somatic Fas mutations in non-Hodgkin's lymphoma: association with extranodal disease and autoimmunity. Blood. 1998;92(9):3018-3024.
57. Tamiya S, Etoh K-i, Suzushima H, Takatsuki K, Matsuoka M. Mutation of CD95 (Fas/Apo-1) gene in adult T-cell leukemia cells. Blood. 1998;91(10):3935-3942.
58. Takakuwa T, Dong Z, Takayama H, Matsuzuka F, Nagata S, Aozasa K. Frequent mutations of Fas gene in thyroid lymphoma. Cancer research. 2001;61(4):1382-1385.
59. Huerta S, Goulet EJ, Livingston EH. Colon cancer and apoptosis. The American Journal of Surgery. 2006;191(4):517-526.
60. O'Connell J, Bennett MW, O'Sullivan GC, Roche D, Kelly J, Collins K, et al. Fas ligand expression in primary colon adenocarcinomas: evidence that the Fas counterattack is a prevalent mechanism of immune evasion in human colon cancer. The Journal of Pathology: A Journal of the Pathological Society of Great Britain and Ireland. 1998;186(3):240-246.
61. O'Connell J. Fas ligand: a potential target for therapeutic immune modulation in transplantation and inflammatory diseases. Emerging Therapeutic Targets. 1999;3(4):503-512.
62. Keane MM, Ettenberg SA, Lowrey GA, Russell EK, Lipkowitz S. Fas expression and function in normal and malignant breast cell lines. Cancer research. 1996;56(20):4791-4798.
63. Tamura T, Ueda S, Yoshida M, Matsuzaki M, Mohri H, Okubo T. Interferon-γ InducesIceGene Expression and Enhances Cellular Susceptibility to Apoptosis in the U937 Leukemia Cell Line. Biochemical and biophysical research communications. 1996;229(1):21-26.
64. Kroemer G. The proto-oncogene Bcl-2 and its role in regulating apoptosis. Nature medicine. 1997;3(6):614-620.
65. Weller M, Malipiero U, Aguzzi A, Reed JC, Fontana A. Protooncogene bcl-2 gene transfer abrogates Fas/APO-1 antibody-mediated apoptosis of human malignant glioma cells and confers resistance to chemotherapeutic drugs and therapeutic irradiation. The Journal of clinical investigation. 1995;95(6):2633-2643.
66. Jäättelä M, Benedict M, Tewari M, Shayman J, Dixit V. Bcl-x and Bcl-2 inhibit TNF and Fas-induced apoptosis and activation of phospholipase A2 in breast carcinoma cells. Oncogene. 1995;10(12):2297-2305.
67. Watson A, Merritt A, Jones L, Askew J, Anderson E, Becciolini A, et al. Evidence for reciprocity of bcl-2 and p53 expression in human colorectal adenomas and carcinomas. British journal of cancer. 1996;73(8):889-895.
68. Bargou RC, Daniel PT, Mapara MY, Bommert K, Wagener C, Kallinich B, et al. Expression of the bcl-2 gene family in normal and malignant breast tissue: low bax-α expression in tumor cells correlates with resistance towards apoptosis. International journal of cancer. 1995;60(6):854-859.
69. Bargou RC, Wagener C, Bommert K, Mapara MY, Daniel PT, Arnold W, et al. Overexpression of the death-promoting gene bax-alpha which is downregulated in breast cancer restores sensitivity to different apoptotic stimuli and reduces tumor growth in SCID mice. The Journal of clinical investigation. 1996;97(11):2651-2659.
70. Rampino N, Yamamoto H, Ionov Y, Li Y, Sawai H, Reed JC, et al. Somatic frameshift mutations in the BAX gene in colon cancers of the microsatellite mutator phenotype. Science. 1997;275(5302):967-969.
71. O'Connell J, Bennett MW, O'Sullivan GC, Collins JK, Shanahan F. The Fas counterattack: a molecular mechanism of tumor immune privilege. Molecular Medicine. 1997;3(5):294-300.
72. O'connell J, O'sullivan GC, Collins JK, Shanahan F. The Fas counterattack: Fas-mediated T cell killing by colon cancer cells expressing Fas ligand. Journal of Experimental Medicine. 1996;184(3):1075-1082.
73. Liu Y, Zhu X. Endoplasmic reticulum-mitochondria tethering in neurodegenerative diseases. Translational neurodegeneration. 2017;6(1):21.
74. Villa-Pulgarín JA, Gajate C, Botet J, Jimenez A, Justies N, Varela-M RE, et al. Mitochondria and lipid raft-located FOF1-ATP synthase as major therapeutic targets in the antileishmanial and anticancer

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]

activities of ether lipid edelfosine. PLoS neglected tropical diseases. 2017;11(8):e0005805.
75. Bao H, Zhang Q, Zhu Z, Xu H, Ding F, Wang M, et al. BHX, a novel pyrazoline derivative, inhibits breast cancer cell invasion by reversing the epithelial-mesenchymal transition and down-regulating Wnt/β-catenin signalling. Scientific reports. 2017;7(1):9153.
76. Hassan M, Watari H, AbuAlmaaty A, Ohba Y, Sakuragi N. Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer. BioMed research international. 2014;2014; Article ID 150845: 23 pages.
77. Hajimirza Shafiesoltani P, Forouzesh F, Shabani M. Effect of Dexamethasone on Fas/FasL and Bax/Bcl2 mRNA Expression in Human Colorectal Cancer HT-29 Cell Line. Research in Medicine 2020; 44(2): 352-359.
78. Lopez J, Tait S. Mitochondrial apoptosis: killing cancer using the enemy within. British journal of cancer. 2015;112(6):957-962.
79. Zaman S, Wang R, Gandhi V. Targeting the apoptosis pathway in hematologic malignancies. Leukemia & lymphoma. 2014;55(9):1980-1992.
80. Ghiaghi M, Forouzesh F, Rahimi H. Effect of sodium butyrate on LHX1 mRNA expression as transcription factor of HDAC8 in human colorectal cancer cell lines. Avicenna J Med Biotech. 2019; 11(4): 317-324.
81. M McQuade R, Stojanovska V, C Bornstein J, Nurgali K. Colorectal cancer chemotherapy: the evolution of treatment and new approaches. Current medicinal chemistry. 2017;24(15):1537-1557.
82. Yao H, Song E, Chen J, Hamar P. Expression of FAP-1 by human colon adenocarcinoma: implication for resistance against Fas-mediated apoptosis in cancer. British journal of cancer. 2004;91(9):1718-1725.
83. Amiri N, Forouzesh F, Nazemalhosseini-Mojarad E, Shabani M. The effect of sodium butyrate as a histone deacetylase inhibitor on the gene expression of Bid in HT-29 human colorectal cancer cell line. Med Sci J Islamic Azad Univ Tehran Med Branch 2020; 30(1): 40-50.
84. Forouzesh F, Ghiaghi M, Rahimi H. Effect of sodium butyrate on HDAC8 mRNA expression in colorectal cancer cell lines and molecular docking study of LHX1 - sodium butyrate interaction. EXCLI J. 2020;19:1038-1051.

[Downloaded from ce.mazums.ac.ir on 2026-08-21]