Effect of metoprolol on viability of human blood cancerous cells

Baran Hajat Beigi, Fatemeh Hajighasemi*

Department of Immunology, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

*** Corresponding author e-mail: fatimahajighasemi@gmail.com**

Abstract

Background and Objective: Metoprolol as a β-Blocker is widely used in treatment of some cardiovascular diseases such as hypertension and myocardial infarction. Moreover, cytotoxic, anti-inflammation, anti-angiogenic and anti-tumor effects of metoprolol have been reported. The intention of this study was to examine metoprolol effect on viability of human blood cancerous cells in vitro.

Materials and Methods: Human leukemic T cells (MOLT-4 and JURKAT) and monocyte (U937) were cultured in Roswell Park Memorial Institute (RPMI) complete medium. Then, the cells (3×10^4 cell/well) were treated with different concentrations of metoprolol (1-1000 μg/ml) for 24, 48 and 72 hours. Finally, the viability of cells was determined using trypan blue dye exclusion assay. Analysis of variance (ANOVA) was used to compare the cell viability between different groups.

Results: Metoprolol significantly decreased the viability of all cell lines at 1000 μg/ml concentration after 48 hours incubation time compared with control group. Besides, metoprolol significantly reduced the viability of MOLT-4 and Jurkat cells at $\geq$ 100 μg/ml concentrations and U937 $\geq$ 500 μg/ml after 72 hours incubation time in comparison with control group.

Conclusion: Based on results of the present study, metoprolol decreased viability of human blood cancerous cells dose and time dependently. Therefore, anti-tumoral effects of metoprolol reported by other investigators might be partly due to its reducing the viability of cancerous cells. So, metoprolol may have potential implication in therapy of blood tumors along with other cancers.

Keywords: Metoprolol, Viability, Leukemia

Received: Jun 11, 2023 **Revised:** Oct 02, 2023 **Accepted:** Oct 16, 2023

How to cite this article: Hajat Beigi B, Hajighasemi F. Effect of metoprolol on viability of human blood cancerous cells. Daneshvar Medicine 2023; 31(4):38-47. doi: 10.22070/DANESHMED.2023.17838.1359

This is an open access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-Non Commercial License 4.0 (CCBYNC), where it is permissible to download, share, remix, transform, and buildup the work provided it is properly cited. The work cannot be used commercially without permission from the journal.

دانشور پزشکی: نشریه پژوهشی پایه و بالینی/دوره سی و یکم /مهر و آبان ۱۴۰۲/ ۴۶-۳۸

اثر متوپرولول بر فعالیت حیاتی سلول‌های سرطانی خون انسان

باران حاجت‌بیگی، فاطمه حاجی‌قاسمی*

گروه ایمنی شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: فاطمه حاجی‌قاسمی **Email:** fatimahajighasemi@gmail.com

چکیده

مقدمه و هدف: : متوپرولول به‌عنوان یک بتابلوکر، کاربرد فراوانی در درمان برخی بیماری‌های قلبی از جمله فشار خون و انفارکتوس دارد. اثرات سیتوتوکسیک، ضدالتهابی و ضدتوموری متوپرولول گزارش شده‌اند. هدف این مطالعه بررسی اثر متوپرولول بر فعالیت حیاتی رده‌های سلولی سرطانی خون انسان است.

مواد و روش ها: سلول‌های سرطانی خون انسان (JURKAT, MOLT-4 و U937) در محیط RPMI کامل کشت داده شدند و سپس به تعداد 3×10^4 well /cell در گروه‌های پنج چاهکی درون پلیت‌های کشت ۹۶ چاهکی در محیط کشت RPMI حاوی FCS 10% تحت تیمار با غلظت‌های مختلف متوپرولول (۱۰۰۰ µg/ml- ۱) در فواصل زمانی ۲٤، ٤٨ و ۷۲ ساعت قرار گرفتند. نهایتاً فعالیت حیاتی سلول‌ها با روش رنگ‌آمیزی تریپان بلو بررسی شد. نتایج حاصله بین گروه تست و کنترل با آزمون آنالیز واریانس مورد مقایسه قرار گرفت.

نتایج: فعالیت حیاتی هر سه رده سلولی پس از ٤٨ ساعت تیمار در مجاورت غلظت ۱۰۰۰ μ g/ml از متوپرولول به‌طور معناداری در مقایسه با کنترل کاهش یافت. متوپرولول پس از ۷۲ ساعت تیمار، فعالیت حیاتی دو رده MOLT-4 وJURKAT را در غلظت ≥۱۰۰ μ g/ml و رده U937 را در غلظت ≥۵۰۰ μ g/ml به‌طور معناداری در مقایسه با کنترل کاهش داد.

نتیجه‌گیری: متوپرولول فعالیت حیاتی رده‌های سلولی سرطان خون انسان را به‌صورت وابسته به غلظت و زمان کاهش می‌دهد. اثرات ضدتوموری متوپرولول ممکن است تا حدی ناشی از کاهش فعالیت حیاتی سلول‌ها توسط این دارو باشد؛ بنابراین متوپرولول می‌تواند برای درمان سرطان خون کاربرد بالقوه داشته باشد.

واژه های کلیدی: متوپرولول، فعالیت حیاتی، سرطان خون

وصول مقاله: ۱۴۰۲/۰۳/۲۱
اصلاحیه نهایی: ۱۴۰۲/۰۷/۱۰
پذیرش: ۱۴۰۲/۰۷/۲۴

مقدمه

متوپرولول، به‌عنوان یک مهارکننده انتخابی گیرنده‌های بتای قلب، به‌صورت گسترده‌ای در درمان برخی بیماری‌های قلبی از جمله فشار خون، آنژین و انفارکتوس قلبی استفاده می‌شود (۱، ۲). همچنین خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدرگزایی متوپرولول نشان داده شده است (٦-۳). کاهش فعالیت حیاتی سلول‌های سرطانی ریه و مهار تکثیر سلول‌های سرطانی لوزالمعده توسط متوپرولول نیز گزارش شده است (۹-۷). به‌علاوه مهار تکثیر و تهاجم سلول‌های سرطانی ناشی از متوپرولول مشاهده شده است (٦ ،۱۰). در چندین سرطان، اثرات ضدتوموری متوپرولول و سایر بتا بلوکرها به اثر مهاری آنها بر تکثیر سلول‌های سرطانی نسبت داده شده است (۱۳-۱۱). القای آپپتوز توسط بتا بلوکرها نیز نشان داده شده است (١٤). بتا بلوکرها با ویژگی‌های ضدرگزایی و ضدتوموری بالایی که دارند می‌توانند موجب افزایش اثرات شیمی‌درمانی و بقای بیماران بشوند (١٦ ،١٥). امروزه سرطان یکی از علل عمده مرگ و میر در جهان به حساب می‌آید (۱۷). لوسمی یکی از سرطان‌های شایع بوده که ناشی از تکثیر بی‌رویه سلول‌های خونی است (۱۸). متأسفانه درمان‌های کنونی لوسمی چندان موفقیت‌آمیز نبوده و دارای اثرات جانبی زیادی هستند که بعضاً منجر به فوت می‌شوند (۱۹). التهاب نقش مهمی در ایجاد و گسترش برخی سرطان‌ها به‌ویژه لوسمی دارد (۲۰). اثرات ضدالتهابی تعدادی از بتا بلوکرها از جمله پروپانولول از طریق کاهش تولید ماتریکس متالوپروتیینازها و فاکتور رشد سلول‌های اندوتلیال رگی در لوسمی گزارش شده است (۲۳-۲۱). سلول‌های ایمنی از جمله سلول‌های تک‌هسته‌ای خونِ محیطی نقش مهمی در ایجاد التهاب دارند (٢٤). اثرات مهاری متوپرولول بر کموتاکسی سلول‌های ایمنی شامل نوتروفیل، ماکروفاژ و لنفوسیت نشان داده شده است (۲۵). در این مطالعه اثر متوپرولول بر فعالیت حیاتی سلول‌های لوسمیک انسانی *U937* (منوسیت)، *MOLT-4* (*T-Cell*) و *JURKAT* (*T-Cell*) مورد بررسی قرار گرفته است. سلول‌های ایمنی به دلیل نقش مهمی که در التهاب دارند (٢٤) و اهمیتی که التهاب در گسترش برخی سرطان‌ها به‌ویژه لوسمی دارد (۲۰)، برای این مطالعه انتخاب شدند.

مواد و روش‌ها

محیط کشتRPMI ، پنی‌سیلین، استرپتومایسین و تریپان بلو از شرکت سیگما (USA) تهیه شد. سرم جنین گوساله (FBS) از شرکت Gibco (USA) خریداری شد. داروی خالص متوپرولول توسط شرکت داروسازی پورسینا (تهران- ایران) تهیه شد. پلیت‌های کشت ۹٦ خانه، فلاسک‌های کشت و لوله‌های درب‌دار استریل از شرکت NUNC (Falcon, USA) خریداری شدند.

تهیه غلظت‌های مختلف از داروی متوپرولول

ابتدا داروی متوپرولول در محیط کشت RPMI کامل حل شده و تا زمان استفاده در دمای C °۲۰- نگهداری شد. سپس در هنگام تیمار سلول‌ها، غلظت‌های ۱، ۱۰، ۵۰، ۱۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر از دارو در محیط کشت RPMI ١٦٤٠ تهیه شد.

رده‌های سلولی

رده‌های سلولی لوسمیک انسانی U937 (منوسیت)، MOLT-4 و JURKAT) T-Cell از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه شدند و در شرایط In Vitro، در محیط کشت حاوی RPMI 1640 و FCS 10% در دمای°C 37 و (CO2 5%)، کشت و تکثیر داده شدند.

تیمار سلول‌ها

هر یک از رده‌های سلولی در شرایط ابتیمم رشد به گروه‌های پنج چاهکی تقسیم شده و به تعداد ۳×۱۰^{٤} cell/well در پلیت‌های کشت ۹٦ خانه در محیط کشت RPMI 1640 حاوی FCS 10% کشت داده شدند. غلظت‌های ۱، ۱۰، ۵۰، ۱۰۰، ۵۰۰ و ۱۰۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر از متوپرولول در محیط کشت RPMI ١٦٤٠ تهیه شد. یک گروه سلولی به‌عنوان شاهد در نظر گرفته شد.

روش رنگ‌آمیزی تریپان بلو

به‌منظور سنجش درصد سلول‌های زنده از روش رنگ‌آمیزی با تریپان بلو [Trypan blue dye exclusion (TB)] (۲۶) استفاده شد. اساس روش رنگ‌آمیزی تریپان بلو، عدم جذب رنگ توسط سلول‌های زنده و جذب آن توسط سلول‌های مرده است. ویابیلیتی (درصد سلول‌های زنده) با شمارش مستقیم سلول‌های زنده و مرده محاسبه می‌شود. درصد سلول‌های زنده برابر است با تعداد سلول‌های زنده به تعداد کل سلول‌ها (۲۶). این سنجش در سه دوره زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت انجام شد.

تحلیل آماری

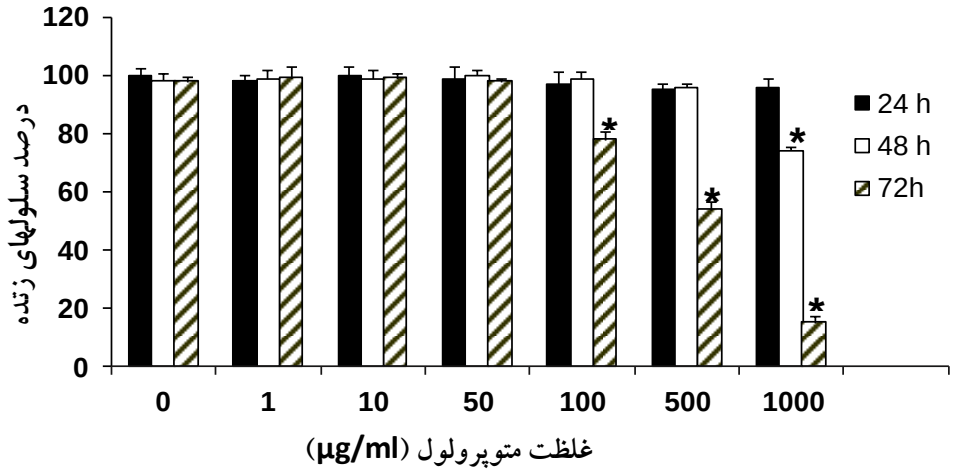
اثر متوپرولول بر فعالیت حیاتی ۳ رده سلولی لوسمیک طی ۳ آزمایش جداگانه اندازه‌گیری و نتایج وارد نرم‌افزار آماری SPSS, 24 شده و میانگین و انحراف معیار داده‌ها در غلظت‌های مختلف داروی متوپرولول به دست آمد. توزیع نرمال داده‌ها با استفاده از آزمون کلموگروف اسمیرونوف تعیین شد. سپس مقایسه آماری بین گروه‌ها با استفاده از روش آنالیز واریانس[variance (ANOVA) Analysis of] انجام شد. P value <0.05 معنادار در نظر گرفته می‌شود. نتایج به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین بیان می‌شوند. نمودارهای مربوط به تأثیر غلظت‌های مختلف متوپرولول بر فعالیت حیاتی ۳ رده سلولی لوسمیک مورد مطالعه در نرم‌افزار Excel, 2013 رسم شدند.

نتایج

اثرمتوپرولول بر فعالیت حیاتی سلول‌های لوسمیک انسانی MOLT-4، JURKAT و U937 در ۳ بازه زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت به‌ترتیب در شکل‌های ۱ الی ۳ نمایش داده شده است. همان‌طور که در این شکل‌ها مشاهده می‌شود متوپرولول موجب کاهش معناداری در فعالیت حیاتی سلول‌های لوسمیک انسانی U937، MOLT-4 و JURKAT به‌صورت وابسته به دوز شده است.

اثرمتوپرولول بر فعالیت حیاتی سلول‌های لوسمیک انسانی MOLT-4

همان‌طور که در شکل ۱ مشاهده می‌شود، متوپرولول فعالیت حیاتی سلول‌های لوسمیک انسانی MOLT-4 را در هر سه بازه زمانی کاهش داد؛ بنابراین این کاهش فعالیت حیاتی فقط بعد از زمان‌های ۴۸ ساعت و ۷۲ ساعت تیمار معنادار بود. بعد از مدت‌زمان ۴۸ ساعت تیمار با متوپرولول، کاهش فعالیت حیاتی معنادار فقط در غلظت ۱۰۰۰ µg/ml از دارو مشاهده شد (P≤0.01). درحالی‌که پس از مدت‌زمان ۷۲ ساعت تیمار با متوپرولول، کاهش فعالیت حیاتی معنادار در غلظت‌های ≥۱۰۰µg/ml از دارو مشاهده شد (P≤0.01).

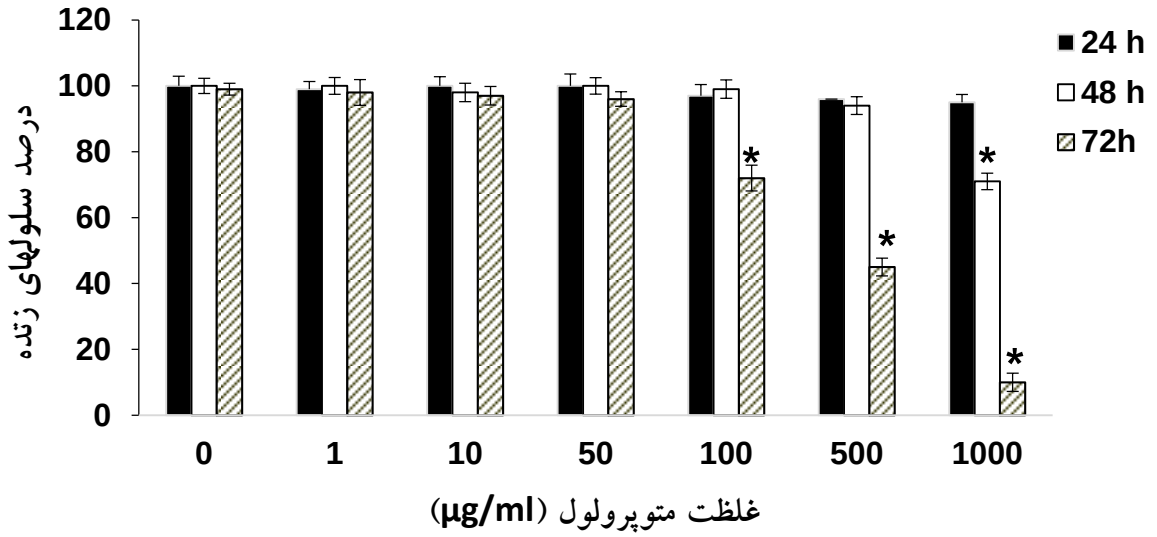


شکل ۱. اثرمتوپرولول بر فعالیت حیاتی سلول‌های لوسمیک انسانی **MOLT-4**

سلول‌های لوسمیک **MOLT-4** در زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در مجاورت غلظت‌های مختلف متوپرولول (**µg/m** ۱۰۰۰-) کشت داده شدند. فعالیت حیاتی سلول‌ها به روش رنگ‌آمیزی تریپان بلو تعیین شد. داده‌ها، میانگین±انحراف معیار از سه آزمایش مختلف هستند. **P**<۰،۰۵ معنادار در نظر گرفته شد.

اثرمتوپرولول بر فعالیت حیاتی سلول‌های لوسمیک انسانی JURKAT

همان‌طور که در شکل ۲ مشاهده می‌شود، متوپرولول فعالیت حیاتی سلول‌های لوسمیک انسانی JURKAT را در هر سه بازه زمانی کاهش داد. لیکن این کاهش فعالیت حیاتی فقط پس از زمان‌های ٤٨ ساعت و ٧٢ ساعت تیمار معنادار بود. بعد از مدت‌زمان ٤٨ ساعت تیمار با متوپرولول، کاهش فعالیت حیاتی معنادار [illegible] غلظت ۱۰۰۰ µg/ml از دارو مشاهده شد (0.05≥P) درحالی‌که پس از مدت‌زمان ٧٢ ساعت تیمار با متوپرولول، کاهش فعالیت حیاتی معنادار در غلظت‌های ۱۰۰≤ µg/ml از دارو مشاهده شد (P≤0.05))

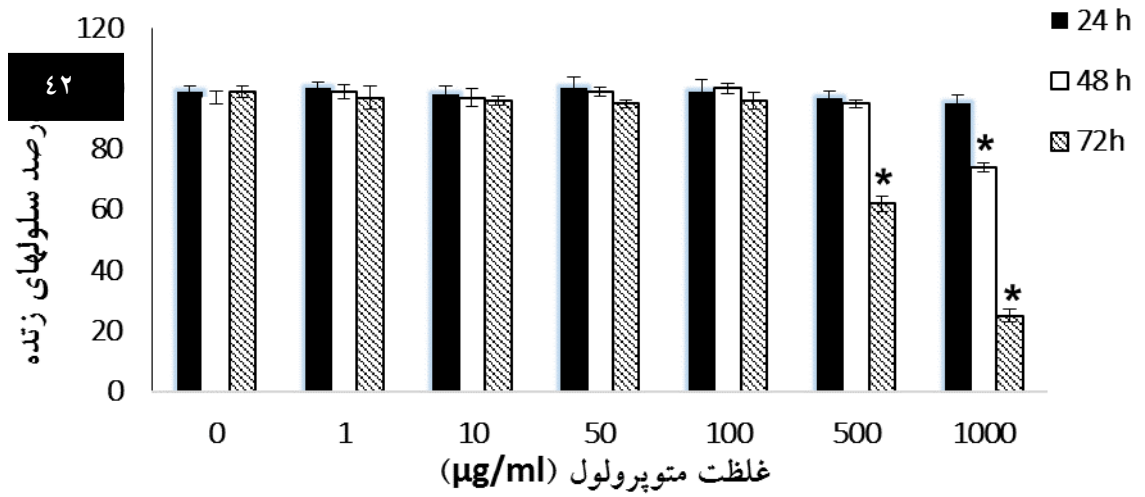


شکل ۲. اثر متوپرولول بر فعالیت حیاتی سلول‌های لوسمیک انسانی JURKAT

سلول‌های لوسمیک JURKAT در زمان‌های ٢٤، ٤٨ و ٧٢ ساعت در مجاورت غلظت‌های مختلف متوپرولول (µg/m ۱۰۰۰-) کشت داده شدند. فعالیت حیاتی سلول‌ها به روش رنگ‌آمیزی تریپان بلو تعیین شد. داده‌ها، میانگین± انحراف معیار از سه آزمایش مختلف هستند. ۰,۰۵ > P معنادار در نظر گرفته شد

اثر متوپرولول بر فعالیت حیاتی سلول‌های لوسمیک انسانی U937

همان‌طور که در شکل ۳ مشاهده می‌شود، متوپرولول فعالیت حیاتی سلول‌های لوسمیک انسانیU937 را در هر سه بازه زمانی کاهش داد. لیکن این کاهش فعالیت حیاتی فقط بعد از زمان‌های ٤٨ ساعت و ٧٢ ساعت تیمار معنادار بود. بعد از مدت‌زمان ٤٨ ساعت تیمار با متوپرولول، کاهش فعالیت حیاتی معنادار فقط در غلظت µg/ml ۱۰۰۰ از دارو مشاهده شد (P≤0.01). درحالی‌که پس از مدت‌زمان ٧٢ ساعت تیمار با متوپرولول، کاهش فعالیت حیاتی معنادار در غلظت‌های ۵۰۰≤ µg/ml از دارو مشاهده شد(P ≤0.001)).



شکل ۳. اثر متوپرولول بر فعالیت حیاتی سلول‌های لوسمیک انسانی U937

سلول‌های لوسمیک U937 در زمان‌های ٢٤، ٤٨ و ٧٢ ساعت در مجاورت غلظت‌های مختلف متوپرولول (µg/m ١٠٠٠-١) کشت داده شدند. فعالیت حیاتی سلول‌ها به روش رنگ‌آمیزی تریپان بلو تعیین شد. داده‌ها، میانگین± انحراف معیار از سه آزمایش مختلف هستند. P <٠,٠٥ معنادار در نظر گرفته شد.

بحث

بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از این پژوهش، متوپرولول موجب کاهش معناداری در فعالیت حیاتی هر سه رده سلولی مورد مطالعه (دو رده T- Cell و یک رده منوسیت)، به‌صورت وابسته به دوز و زمان شد. پس از ٢٤ ساعت انکوباسیون کاهش معناداری در فعالیت حیاتی هیچ‌یک از رده‌های سلولی مشاهده نشد. کاهش معنادار در فعالیت حیاتی در هر سه رده سلولی، پس از ٤٨ ساعت انکوباسیون به‌صورت وابسته به دوز مشاهده شد. کاهش معنادار در فعالیت حیاتی هر دو رده سلول T پس از مدت ٤٨ ساعت انکوباسیون، در غلظت µg/ml ١٠٠٠ و پس از مدت ٧٢ ساعت انکوباسیون، در غلظت µg/ml ١٠٠≥ از متوپرولول نشان داده شد. همچنین کاهش معنادار در فعالیت حیاتی رده منوسیتی پس از مدت ٤٨ ساعت انکوباسیون، در غلظت µg/ml ١٠٠٠ و پس از مدت ٧٢ ساعت انکوباسیون، در غلظت µg/ml ٥٠٠≥ از متوپرولول مشاهده شد؛ بنابراین به نظر می‌رسد در زمان‌های انکوباسیون کوتاه‌تر (٢٤ و ٤٨ ساعت) حساسیت همه رده‌های سلولی مورد مطالعه یکسان بود. لیکن با افزایش زمان انکوباسیون به ٧٢ ساعت، رده‌های سلولی T حساسیت بیشتری نسبت به متوپرولول (در غلظت µg/ml ١٠٠٠) در مقایسه با رده منوسیتی (در غلظت µg/ml ٥٠٠≥) نشان دادند. این مطلب بیانگر حساسیت متفاوت سلول‌های مختلف نسبت به متوپرولول است. Caldwell و همکاران در مطالعه مشابهی اثر سمیت سلولی متوپرولول بر هپاتوسیت‌های انسان را در غلظت µg/ml ١٣٣≥ پس از ٣ ساعت انکوباسیون در مجاورت دارو نشان دادند (٢٧). در مطالعه Caldwell و همکاران، اثر سمیت سلولی متوپرولول بر هپاتوسیت‌های انسان در زمان خیلی کوتاه‌تر و غلظت کمتری از متوپرولول نسبت به مطالعه ما مشاهده شده است. تفاوت نتایج مطالعه ما با نتایج مطالعه Caldwell و همکاران، ممکن است ناشی از اختلاف در سلول‌های مورد مطالعه باشد. در مطالعه ما سلول‌های لوسمیک انسان بررسی شدند؛ درحالی‌که در مطالعه Caldwell و همکاران، هپاتوسیت‌های کبد انسان مورد بررسی قرار گرفتند. بنابراین به نظر می‌رسد هپاتوسیت‌های کبد انسان در مقایسه با سلول‌های لوسمیک انسان نسبت به متوپرولول حساس‌تر هستند. در مطالعهٔ

مشابهی دیگر توسط Wrobel و همکاران روی اثرات بتا بلوکرها از جمله متوپرولول بر رشد و بقای رده‌های سلولی ملانومایی، اثر سمیت سلولی متوپرولول بر رده سلولی ملانومایی A357 در غلظت ≥۲۶,۷µg/ml پس از ۷۲ ساعت انکوباسیون در مجاورت دارو نشان داده شده است (۲۸). اختلاف نتایج مطالعه ما با نتایج مطالعه Wrobel و همکاران ممکن است ناشی از چند عامل از جمله تفاوت در نوع و تعداد سلول‌های مورد مطالعه و روش بررسی سمیت سلولی باشد. Wrobel و همکاران تعداد ۲×۱۰^{۴} سلول ملانومایی در هر چاهک تقسیم کرده و برای مدت ۷۲ ساعت در مجاورت دارو انکوبه و سمیت سلولی را به روش cytotox اندازه‌گیری کردند درحالی‌که در مطالعه ما تعداد ۳×۱۰^{۴} سلول در هر چاهک پلیت‌های کشت ۹۶ خانه تقسیم شده و برای مدت‌زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در مجاورت متوپرولول انکوبه و فعالیت حیاتی رده‌های سلولی لوسمیک به روش رنگ‌آمیزی با تریپان بلو بررسی شد. همچنین کاهش فعالیت حیاتی سلول‌های سرطانی ریه و اثرات ضدتکثیری سلول‌های سرطانی لوزالمعده ناشی از متوپرولول گزارش شده است (۹-۷). در مطالعه‌ای دیگر از این نوع که توسط Pasquier و همکاران انجام شد، اثرات ضدتکثیری متوپرولول و بعضی از سایر بتا بلوکرها بر رده‌های سلولی نوروبلاستوما نشان داده شده است (۶). در مطالعه فوق کاهش تکثیر سلول‌های نوروبلاستوما در غلظت ۲۶۷,۳۶۹µg/ml از دارو پس از ۷۲ ساعت انکوباسیون نشان داده شده است (۶). اختلاف نتایج مطالعه ما با نتایج مطالعه Pasquier و همکاران، ممکن است ناشی از چند عامل از جمله تفاوت در نوع و تعداد سلول‌های مورد مطالعه و روش بررسی سمیت سلولی باشد. Pasquier و همکاران تعداد ۳۷۵۰ سلول نوروبلاستومایی را در هر چاهک تقسیم کرده و برای مدت ۷۲ ساعت در مجاورت دارو انکوبه و تکثیر سلولی را به روش Alamar blue بررسی کردند؛ درحالی‌که در مطالعه ما تعداد ۳×۱۰^{۴} سلول در هر چاهک پلیت‌های کشت ۹۶ خانه تقسیم شده و برای مدت‌زمان‌های ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در مجاورت متوپرولول انکوبه و فعالیت حیاتی رده‌های سلولی لوسمیک به روش رنگ‌آمیزی با تریپان بلو بررسی شد.

در چندین مطالعه، حساسیت سلول‌های لوسمیک انسانی در برابر تعدادی از بتا بلوکرها از جمله پروپانولول و کارودیلول مورد بررسی قرار گرفته است (۲۳-۲۱). در یک مطالعه قبلی ما سمیت سلولی پروپانولول علیه سلول‌های لوسمیک انسانی در غلظت ≥۵۰µg/ml از دارو پس از مدت‌زمان ۱۲ ساعت انکوباسیون مشاهده شد (۲۱)؛ درحالی‌که در مطالعه حاضر کاهش معنادار در فعالیت حیاتی سلول‌های لوسمیک انسانی پس از مدت ۴۸ ساعت انکوباسیون با متوپرولول، در غلظت ۱۰۰۰ µg/ml و پس از مدت ۷۲ ساعت انکوباسیون، در سلول‌های لوسمیک T در غلظت ≥۱۰۰µg/ml و در سلول‌های لوسمیک منوسیتی در غلظت ≥۵۰۰µg/ml از متوپرولول نشان داده شد. اختلاف نتایج مطالعه حاضر با نتایج مطالعه قبلی ما می‌تواند ناشی از این باشد که پروپانولول یک بتا بلوکر متوسط غیرانتخابی است درحالی‌که متوپرولول یک بتا بلوکر ضعیف و انتخابی است (۹).

همچنین Cheng و همکاران، سمیت سلولی داروی کارودیلول علیه سلول‌های لوسمیک انسانیU937 در غلظت ≥۴,۰۶µg/ml بعد از ۲۴ ساعت انکوباسیون را نشان دادند (۲۲). در مطالعه فوق تعداد ۵×۱۰^{۵} سلول در میلی‌لیتر مورد استفاده قرار گرفت و سمیت سلولی با روش‌های رنگ‌آمیزی با تریپان بلو و MTT بررسی شد. سمیت سلولی کارودیلول در مطالعه فوق در غلظت‌های بسیار کمتر (≥۴,۰۶µg/ml) نسبت به متوپرولول (≥۱۰۰۰ µg/ml در مطالعه ما) مشاهده شد. این اختلاف می‌تواند ناشی از ویژگی‌های ضدتکثیری متفاوت بتا بلوکرها باشد. بتا بلوکرها از نظر فعالیت ضدتکثیری ۳ دسته‌اند: قوی (کارودیلول و نبیولول)، متوسط (پروپرانولول و لابتالول) و ضعیف (آتنولول، متوپرولول و

بوتوکسامین) (۹). ما قبلاً در مطالعه‌ای دیگر حساسیت سلول‌های لوسمیک انسانی در برابر کارودیلول را بررسی کرده بودیم (۲۳). در مطالعه فوق کاهش فعالیت تکثیری سلول‌های لوسمیک انسان U937 در غلظت ≥۱۰۰µg/ml از کارودیلول بعد از ٤٨ ساعت انکوباسیون و در غلظت ≥۲۰µg/ml از کارودیلول بعد از ۷۲ ساعت انکوباسیون مشاهده شد. در همین مطالعه کاهش فعالیت تکثیری سلول‌های لوسمیک انسانی Molt- 4 در غلظت ≥۲۰µg/ml از کارودیلول بعد از ٤٨ ساعت انکوباسیون و در غلظت ≥۱۰µg/ml از کارودیلول بعد از ۷۲ ساعت انکوباسیون مشاهده شد(۲۳)؛ بنابراین در مطالعه فوق، رده سلولی Molt-4 (T-Cell) حساسیت بیشتری نسبت به کارودیلول در مقایسه با رده سلولی منوسیتی U937 نشان داده است که مشابه نتایج مطالعه حاضر است. چراکه در مطالعه حاضر نیز رده‌های سلولی Molt-4 و Jurkat (T-Cell) حساسیت بیشتری نسبت به متوپرولول (در غلظت ≥۱۰۰µg/ml در مقایسه با رده منوسیتی (در غلظت≥ ۵۰۰ µg/ml) نشان دادند.

به‌علاوه مهار تهاجم سلول‌های سرطانی توسط متوپرولول نشان داده شده است (۱۱). القای آپپتوز توسط بتا بلوکرها نیز گزارش شده است (۱۳). همچنین اثرات ضدتوموری متوپرولول و سایر بتا بلوکرها در چندین سرطان به اثرات مهارکنندگی آنها بر تکثیر سلول‌های سرطانی نسبت داده شده است (۱۳-۱۱). به‌علاوه بتا بلوکرها با ویژگی‌های ضدرگزایی و ضدتوموری بالایی که دارند می‌توانند اثرات مفیدی در شیمی‌درمانی و بقای بیماران داشته باشند (۱۵ و ۱٦). کاهش فاکتورهای مؤثر در رگزایی و متاستاز توسط بتا بلوکرها نیز گزارش شده است (۲۹ و ۳۰).

اگرچه در مطالعه حاضر کاهش معنادار فعالیت حیاتی سلول‌های لوسمیک انسان در غلظت‌های نسبتاً بالایی از متوپرولول مشاهده شده است، اثرات ضدتوموری متوپرولول گزارش شده در سایر مطالعات، می‌تواند ناشی از خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدرگزایی و ضدالتهابی متوپرولول (٦-۳) در کنار اثرات سمیت سلولی آن باشد. بررسی دقیق‌تر دوزهای ضدتوموری متوپرولول در کنار مطالعه اثرات سمیت سلولی آن بر سلول‌های نرمال از جمله سلول‌های تک‌هسته‌ای خون محیطی انسان برای تعیین دوز اپتیمم ضدتوموری آن با حداقل سمیت برای سلول‌های نرمال ضروری به نظر می‌رسد.

نتیجه‌گیری

بر اساس نتایج به‌دست‌آمده از این پژوهش، متوپرولول به‌عنوان یک بتا بلوکرموجب کاهش معناداری در فعالیت حیاتی سلول‌های لوسمیک انسان به‌صورت وابسته به دوز و زمان می‌شود. بنابراین اثرات ضدتوموری متوپرولول که توسط سایر محققان گزارش شده است، ممکن است تا حدی ناشی از کاهش فعالیت حیاتی سلول‌ها توسط این دارو باشد. درنتیجه متوپرولول می‌تواند برای درمان سرطان خون و سایر سرطان‌ها کاربرد بالقوه داشته باشد.

ملاحظات اخلاقی

این پژوهش با کد اخلاق **IR.SHAHED.REC.1397.007** در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه شاهد به تصویب رسیده است.

تعارض و منافع

نویسندگان مقاله اعلام می دارند که هیچ گونه تضادی در منافع وجود ندارد.

منابع

1. Escajeda JT, Katz KD, Rittenberger JC. Successful treatment of metoprolol-induced cardiac arrest with high-dose insulin, lipid emulsion, and ECMO. The American Journal of Emergency Medicine. 2015;33(8):1111. e1-. e4.
2. Jurkova E, Ruzgienė D, Ažukaitis K, Jankauskienė A. Pharmacological Treatment of Arterial Hypertension in Children and Adolescents in Lithuania. Int J Environ Res Public Health. 2022;19(21):13949. 2 .
3. Ozaydin M, Peker O, Erdogan D, Akcay S, Yucel H, Icli A, et al. Oxidative Status,

Inflammation, and Postoperative Atrial Fibrillation With Metoprolol vs Carvedilol or Carvedilol Plus N-Acetyl Cysteine Treatment. Clinical Cardiology. 2014;37(5):300-6.
4. Wang D, Chen Y, Jiang J, Zhou A, Pan L, Chen Q, et al. Carvedilol has stronger anti-inflammation and anti-virus effects than metoprolol in murine model with coxsackievirus B3-induced viral myocarditis. Gene. 2014;547(2):195-201.
5. Ulleryd MA, Bernberg E, Yang LJ, Bergstrom GM, Johansson ME. Metoprolol reduces proinflammatory cytokines and atherosclerosis in ApoE-/- mice. BioMed Research International. 2014;2014:548783 .
6. Pasquier E, Street J, Pouchy C, Carre M, Gifford A, Murray J, et al. β-blockers increase response to chemotherapy via direct antitumour and anti-angiogenic mechanisms in neuroblastoma. British Journal of Cancer. 2013;108(12):2485.
7. Sidorova M, Petrikaitė V. The Effect of Beta Adrenoreceptor Blockers on Viability and Cell Colony Formation of Non-Small Cell Lung Cancer Cell Lines A549 and H1299. Molecules. 2022; 27(6):1938.
8. Zhang D., Ma Q., Shen S., Hu H. Inhibition of pancreatic cancer cell proliferation by propranolol occurs through apoptosis induction: The study of beta-adrenoceptor antagonist's anticancer effect in pancreatic cancer cell. Pancreas. 2009; 38, 94−100.
9. Le Bozec A, Brugel M, Djerada Z, Ayad M, Perrier M, Carlier C, Botsen D, Nazeyrollas P, Bouché O, Slimano F. Beta-blocker exposure and survival outcomes in patients with advanced pancreatic ductal adenocarcinoma: a retrospective cohort study (BETAPANC). Front Pharmacol. 2023; 14:1137791.
10. Ribatti D. Anti-angiogenesis in neuroblastoma. Crit Rev Oncol Hematol. 2013; 86(3): 212-21.
11. İşeri ÖD, Sahin FI, Terzi YK, Yurtcu E, Erdem SR, Sarialioglu F. beta-Adrenoreceptor antagonists reduce cancer cell proliferation, invasion, and migration. Pharmaceutical Biology. 2014;52(11):1374-81.
12. Stiles JM, Amaya C, Rains S, Diaz D, Pham R, Battiste J, et al. Targeting of beta adrenergic receptors results in therapeutic efficacy against models of hemangioendothelioma and angiosarcoma. PloS one. 2013;8(3):e60021.
13. Coelho M, Soares-Silva C, Brandão D, Marino F, Cosentino M, Ribeiro L. β-Adrenergic modulation of cancer cell proliferation: available evidence and clinical perspectives. Journal of cancer Research and Clinical Oncology. 2017;143(2):275-91.
14. Zhou C, Chen X, Zeng W, Peng C, Huang G, Li Xa, et al. Propranolol induced G0/G1/S phase arrest and apoptosis in melanoma cells via AKT/MAPK pathway. Oncotarget. 2016;7(42):68314.
15. Watkins JL, Thaker PH, Nick AM, Ramondetta LM, Kumar S, Urbauer DL, et al. Clinical impact of selective and nonselective beta-blockers on survival in patients with ovarian cancer. Cancer. 2015;121(19):3444-51.
16. Raimondi S, Botteri E, Munzone E, Cipolla C, Rotmensz N, DeCensi A, et al. Use of beta-blockers, angiotensin- converting enzyme inhibitors and angiotensin receptor blockers and breast cancer survival: Systematic review and meta- analysis. International Journal of Cancer. 2016;139(1):212-9.
17. Siegel RL, Miller KD, Fuchs HE, Jemal A. Cancer statistics, 2022. CA Cancer J Clin. 2022;72(1):7-33.
18. Greaves M. Leukaemia 'firsts' in cancer research and treatment. Nature reviews Cancer. 2016;16(3):163-72.
19. Kantarjian H, Kadia T, DiNardo C, Daver N, Borthakur G, Jabbour E, et. al. Acute myeloid leukemia: current progress and future directions. Blood Cancer J. 2021 Feb 22;11(2):41.
20. Baumeister J, Chatain N, Sofias AM, Lammers T, Koschmieder S. Progression of Myeloproliferative Neoplasms (MPN): Diagnostic and Therapeutic Perspectives. Cells. 2021;10(12):3551 .
21. Hajighasemi F, Mirshafiey A. In vitro sensitivity of leukemia cells to propranolol. Journal of clinical Medicine Research. 2009;1(3):144.
22. Cheng SM, Yang SP, Ho LJ, Tsao TP, Chang DM, Lai JH. Carvedilol Modulates In Vitro Granulocyte Macrophage Colony Stimulating Factor Induced Interleukin-10 Production in U937 Cells and Human Monocytes. Immunological Investigations. 2003; 32(1-2):43-58.
23. Gaeini A, Hajighasemi F. Sensitivity of human leukemic cells to carvedilol. Journal of Basic and Clinical Pathophysiology. 2018;7(1):37-42 .
24. Terlizzi M, Colarusso C, Somma P, De Rosa I, Panico L, Pinto A, Sorrentino R. S1P-Induced TNF-α and IL-6 Release from PBMCs Exacerbates Lung Cancer-Associated Inflammation. Cells. 2022 ;11(16):2524.
25. Djanani A, Kaneider NC, Meierhofer C, Sturn D, Dunzendorfer S, Allmeier H, Wiedermann CJ. Inhibition of neutrophil migration and oxygen free radical release by metipranolol and timolol. Pharmacology. 2003;68(4):198-203 .
26. Moldéus P, Högberg J, Orrenius S. Isolation and use of liver cells. Methods Enzymol 1978;52:60-71.
27. Caldwell GW, Masucci JA, Chacon E. High throughput liquid chromatography-mass spectrometry assessment of the metabolic activity of commercially available hepatocytes from 96-well plates. Combinatorial Chemistry and High Throughput Screening. 1999;2:39-51.
28. Wrobel LJ, Le Gal FA. Inhibition of human melanoma growth by a non-cardioselective β-blocker. Journal of Investigative Dermatology. 2015;135(2):525-31.
29. Hajighasemi F, Hajighasemi S. Effect of propranolol on angiogenic factors in human hematopoietic cell lines in vitro. Iranian Biomedical Journal. 2009;13(4):223-8.