

مطالعه تاثیر تابش لیزر کم توان به همراه ویتامین A بر زنده‌مانایی و اپیتوز سلول‌های ملانومای پوستی A375

چکیده

دریافت: ۱۴۰۰/۰۵/۳۰ ویرایش: ۱۴۰۰/۰۶/۰۷ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۲۳ آنلاین: ۱۴۰۰/۱۰/۰۱

زمینه و هدف: سرطان پوست از نظر ابتلا در بین همه تومورها شایع‌تر بوده است. ملانوم نوع کمتر شایعی از سرطان پوست و کشنده‌ترین سرطان پوست است. مصرف ویتامین A در پیشگیری و درمان سرطان پوست توصیه می‌شود. لیزر به‌عنوان ابزاری برای درمان بسیاری از ضایعات پوستی استفاده می‌شود. در این مطالعه تاثیر تابش لیزر کم‌توان به همراه ویتامین A بر فاکتورهای سلولی سلول‌های ملانومای پوستی مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: مطالعه آزمایشگاهی مداخله‌ای و در محیط In vitro آزمایشگاه کشت سلولی سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران از تیر ۱۳۹۹ تا تیر ۱۴۰۰ انجام شد. پس از تهیه و کشت سلول‌های رده A375، تیمارهای ویتامین A با غلظت‌های مختلف و لیزر کم‌توان با دوزهای انرژی مختلف بر روی سلول‌ها انجام شد. مطالعه همزمان این تیمارها نیز در از بین بردن سلول‌های سرطانی ملانوم پوستی انجام شد. با روش تست MTT و فلوسایتومتری به‌ترتیب میزان زنده‌مانایی و اپیتوز در اثر این تیمارها بررسی شد.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که لیزر کم‌توان با دوزهای دو و 5 J/cm^2 و ویتامین A با غلظت $50 \mu\text{mol}$ کمترین زنده‌مانایی و بیشترین القای اپیتوز را سبب می‌شود ($P < 0.01$). همچنین نتایج حاصل از تست همزمان لیزر کم‌توان و ویتامین A، کاهش بیشتری در زنده‌مانایی سلول‌های ملانوم پوستی و مقدار بیشتر اپیتوز را نشان می‌داد.

نتیجه‌گیری: کاهش بیشتر زنده‌مانایی سلول‌های سرطانی تحت تاثیر ویتامین A و نور لیزر کم‌توان می‌تواند رویکرد جدیدی را در درمان سلول‌های سرطانی باعث شود.

کلمات کلیدی: فاکتورهای سلولی، لیزر کم‌توان، ملانوما، سرطان پوست، ویتامین A.

مارال بنی‌هاشمی تورشیزی^۱، سید مهدی طباطبائی^۲، مینا سادات نادری^{۳*}، سعید حسامی تکلو^۳

۱- گروه بیوفیزیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، تهران، ایران.

۲- گروه پژوهشی لیزر پزشکی، مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، پژوهشکده بار، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۳- گروه بیوفیزیک، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران مرکز، تهران، ایران.

* نویسنده مسئول: تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد تهران شمال، دانشکده علوم زیستی، گروه بیوفیزیک. تلفن: ۰۲۱-۷۷۰۰۹۸۰۰ E-mail: ms.naderi@ian-tnb.ac.ir

مقدمه

اشتباهاتی در DNA سلول رخ دهد. جهش باعث می‌شود سلول‌ها از کنترل خارج شوند و توده‌های سلول‌های سرطانی را تشکیل دهند.^{۱،۲} سرطان پوست همیشه از نظر ابتلا در بین همه سرطان‌ها، شایع‌ترین بدخیمی در جهان است که مردان و زنان را از هر نژاد درگیر می‌کند.^{۳،۴} سرطان پوست به‌طور کلی به سرطان پوست ملانوم و غیرملانوم طبقه‌بندی شده است.^{۵،۶} ملانوم کشنده‌ترین شکل سرطان پوست است و از ملانوسیت‌های جهش یافته حاصل شده است.^۷ از نظر تاریخی، ملانوم یک سرطان نادر بوده، اما در ۵۰ سال گذشته

پوست بخشی از سیستم پوششی و بزرگترین اندام بدن انسان است.^۱ پوست بزرگترین و اصلی‌ترین اندام محافظ بدن است که تمام سطح خارجی بدن را پوشانده و به‌عنوان یک مانع فیزیکی مهم در برابر محیط بیرونی عمل می‌کند.^{۲،۳} بیماری‌های مختلفی از جمله سرطان پوست، پوست را تحت تاثیر قرار می‌دهند.^۴ سرطان پوست ناشی از رشد غیرطبیعی سلول‌های پوست، زمانی رخ می‌دهد که

مختلف مشتق شده از ویتامین A اطلاق می شود که خود آن نیز به عنوان رتینول (ROL) معروف است. در پوست، ROL به رتینالدهید (RAL) و سپس به رتینوئیک اسید (RA) تبدیل می شود. RA بیان ژن را تعدیل کرده و فرآیندهای سلولی را هم در اپیدرم و هم در درم تحت تأثیر قرار می دهد و از این طریق اثرات مهمی بر سلامت پوست دارد.^{۲۸} ثابت شده است که اسید رتینوئیک چندین عملکرد بیولوژیکی از جمله رشد تومور، رگ زایی و متاستاز را مهار می کند.^{۲۹} پوست یک بافت بزرگ پاسخگو به رتینوئید است. سلول های اپیدرم و درم حاوی پروتئین ها و گیرنده هایی هستند که واسطه اثرات بیولوژیکی متابولیت های ویتامین A در پوست هستند و با توجه به شواهد موجود، اثرات رتینوئید های موضعی بر سلامت پوست اثبات شده است.^{۳۰} به نظر می رسد رتینوئیدها در مهار تکثیر و ایجاد اپیتوز و تمایز موثر هستند.^{۳۱} اعتقاد بر این است که اثرات مهارتی اسید رتینوئیک از طریق فعال سازی گیرنده اسید رتینوئیک (RAR) یا گیرنده X رتینوئیک (RXR) به دست می آید. پس از اتصال لیگاند، RAR و RXR به هسته سلول منتقل می شوند و به عناصر پاسخ اسید رتینوئیک (RARE) متصل می شوند و بیان ژن پایین جریان را فعال می کنند.^{۳۲} فعال سازی مسیر رتینوئید کلاسیک مسئول تمایز سلولی، متوقف کردن و در نهایت اپیتوز است.^{۳۳}

تابش لیزر یک روش درمانی مفید است و از آن به عنوان ابزاری برای درمان سرطان های پوست استفاده می شود.^{۳۴} لیزر کم توان روش درمانی است که از تابش نور با شدت پایین در محدوده نور ۸۳۰-۵۴۰ nm استفاده می شود.^{۳۵} مکانیسم اساسی در تابش لیزر کم توان از طریق جذب نور قرمز و NIR توسط کروموفورهای (Chromophores) میتوکندری، به ویژه سیتوکروم C اکسیداز (CCO) است که در زنجیره تنفسی واقع در میتوکندری وجود دارد. مکانیسم های متعددی در میتوکندری رخ می دهد که منجر به تحریک زیستی فرآیندهای مختلف می شود. فرضیه این است که این جذب انرژی نور ممکن است باعث تجزیه نوری اکسید نیتریک مهارتی از CCO₂ شود که منجر به افزایش فعالیت آنزیم، انتقال الکترون، تنفس میتوکندری و تولید آدنوزین تری فسفات ATP شود. حالت ردوکس سلولی که باعث فعال شدن بسیاری از مسیرهای سیگنالینگ داخل سلولی می شود و منجر به تغییر عوامل رونویسی مربوط به تکثیر سلولی، بقا، ترمیم و بازسازی بافت می شود.^{۲۶،۳۳}

شیوع آن سریعتر از هر سرطان دیگری افزایش یافته است.^{۱۱،۱۲} اگرچه ملانوما یک تومور نادر است که کمتر از ۴٪ موارد سرطان پوست را تشکیل می دهد، اما مسئول ۸۰٪ مرگ و میر ناشی از سرطان پوست است.^{۱۳} ملانوما به دلیل ظرفیت متاستاز و مقاومت به دست آمده در برابر شیمی درمانی، یکی از شدیدترین و کشنده ترین نوع سرطان ها است.^{۱۴} ملانوما توموری است که در اثر تغییر شکل بدخیم ملانوسیت ها تولید می شود. ملانوسیت ها از تاج عصبی مشتق شده اند. در نتیجه، ملانوما اگرچه معمولاً روی پوست مشاهده می شود، اما می تواند در مکان های دیگری که سلول های تاج عصبی مهاجرت می کنند، مانند دستگاه گوارش و مغز هم ایجاد شوند.^{۱۵،۱۶} در سطح پایه اپیدرم، ملانوسیت ها قرار دارند که ماده رنگی جذب ملانین را تولید می کنند.^{۱۷} قرار گرفتن بیش از حد در معرض نور ماوراء بنفش (UV)، می تواند خطر سرطان پوست، از جمله ملانوم را افزایش دهد.^{۱۸،۱۹} در دهه های گذشته اطلاعات عظیمی در رابطه با نقش ویتامین ها در بیماری های مختلف نئوپلاستی منتشر شده است. چندین مطالعه نشان داد که رابطه معکوسی بین مصرف ویتامین ها و خطر ابتلا به سرطان وجود دارد.^{۲۰}

تجویز سیستماتیک ویتامین A به عنوان یک روش پیشگیری شیمیایی از ملانوم پیشنهاد شده است.^{۲۱،۲۲} ویتامین A (رتینول) یک ماده آلی محلول در چربی است که توسط بدن انسان ساخته نمی شود. ویتامین A موجود در مواد غذایی در کبد تا زمان مورد نیاز بدن ذخیره می شود و پیش از انتقال به جایی که مورد نیاز بدن باشد به پروتئین متصل می شود. ویتامین A از جایگزینی روزانه سلول های پوستی حمایت می کند.^{۲۳}

سه شکل فعال این ویتامین در بدن به صورت رتینول، رتینال و رتینوئیک اسید وجود دارد.^{۲۴} اسید رتینوئیک نقش مهمی در رشد و تمایز سلولی و همچنین در درمان سرطان دارد.^{۲۵} ویتامین A به گروهی از ترکیبات به نام رتینوئیدها تعلق دارد که شامل رتینالدهید و اسید رتینوئیک و همچنین تعداد زیادی از ترکیبات مصنوعی است. شواهد قابل توجهی وجود دارد که رتینوئیدهای خوراکی، از جمله ویتامین A و ترکیبات مصنوعی مانند: ایزوترتینوئین (Isotretinoin)، اترتینات (Etretinate)، آسیترتین (Acitretin) در بیمارانی که داروهای موضعی برای جلوگیری از رشد سرطان های جدید مؤثر نبودند، مفید بوده است.^{۲۶،۲۷} اصطلاح رتینوئیدها به ویتامین A و مولکول های

اثر ویتامین A بر سلول‌های سرطان پوست رده A375: جهت بررسی ویتامین A بر روی میزان زنده‌مانایی و اپیتوز سلول‌های ملانوم پوستی، ویتامین A با غلظت‌های ۱، ۵، ۵۰ و $100 \mu\text{mol}$ تهیه شد و تاثیر آن در بازه زمانی ۲۴ ساعت بر روی سلول‌های سرطانی مطالعه گردید.

بررسی اثر لیزر بر سلول‌های سرطان پوست رده A375: جهت بررسی اثر لیزر کم‌توان، سلول‌های کشت داده شده به تنهایی و همچنین سلول‌های تیمار شده با ویتامین A در معرض لیزر کم‌توان با طول موج 685 nm با دوزهای انرژی ۱، ۲، ۵ و 10 m/cm^2 قرار داده شدند و در دو بازه زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعت زنده‌مانایی سلولی و اپیتوز آنها مورد بررسی قرار گرفت.

بررسی تکثیر و بقای سلول‌ها: برای بررسی زنده‌مانایی و تکثیر سلول‌های ملانومای پوستی تحت اثر تیمارهای مختلف ویتامین A و لیزر کم‌توان از تست MTT که یک تست رنگ سنجی به شمار می‌آید، استفاده شد. براساس اطلاعات به‌دست آمده از تست MTT می‌توان میزان تکثیر و بقای سلول‌ها را پیش و پس از تابش لیزر کم‌توان و ویتامین A بررسی کرد. به این ترتیب که پس از گذشت ۲۴ و ۴۸ ساعت از تابش لیزر کم‌توان و گذشت ۲۴ ساعت از ویتامین A پلیت سلول‌ها از انکوباتور خارج کرده و میزان یک دهم محیط رویی سلول‌ها به هر چاهک محلول MTT اضافه شد و پلیت به مدت چهار ساعت در انکوباتور قرار گرفته شد. پس از سپری شدن چهار ساعت محیط رویی پلیت‌ها خارج شد و به هر کدام از چاهک‌ها محلول DMSO اضافه گردید تا کریستال‌های بنفش (فورمازان) (Formazan) ایجاد شده و مایع رنگی یکنواختی ایجاد شود. این مایع رنگی به چاهک‌های پلیت الایزا منتقل و جذب آن در طول موج 570 nm با استفاده از دستگاه (Elisa reader Metertech Inc. Taiwan, R.O.C. (M965/965+ VERSION 1.11) با فیلتر فرانس 620 خوانده شد و درصد سلول‌های زنده در هر نمونه مورد بررسی قرار گرفت.

بررسی میزان اپیتوز سلولی: در مرحله اول پس از جداسازی سلول‌ها از فلاسک، با اضافه کردن 2 ml از محلول PBS در 1500 rpm به مدت پنج دقیقه سانتریفیوژ کرده و شستشو داده می‌شود تا محیط سلول‌ها حذف شود. پس از شستشو رسوب سلولی را به وسیله $1 \times \text{Binding buffer}$ به حجم $500 \mu\text{l}$ رسانده می‌شود.

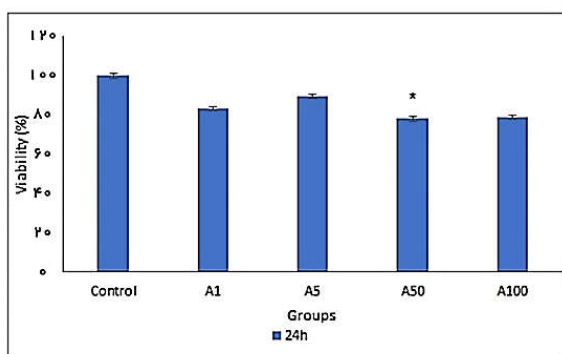
لیزر درمانی می‌تواند منجر به تغییر در مسیر اپیتوز سلولی شود و باعث کاهش زنده‌مانایی سلول در سلول‌های ملانوما شود، نتایج نشان داد که درمان با اشعه لیزر کم‌توان بقا و رشد سلول‌های ملانوما را کاهش می‌دهد.^{۳۷،۳۸}

Bushue و همکاران در مقاله‌ای با موضوع مسیرهای رتینوئید و درمان سرطان به این نتیجه رسیدند که رتینوئیدها طیف عملکردی گسترده‌ای دارند و برای رشد طبیعی ضروری هستند، همچنین اثر اپیتوز دارند، از این رو برای پیشگیری و درمان سرطان استفاده می‌شوند.^{۳۳} مطالعه Naderi و همکاران نشان داد که، تابش لیزر کم‌توان با دوز انرژی 5 J/cm^2 ، منجر به افزایش ROS در سلول‌های فیبروبلاست انسانی می‌شود.^{۳۹} Tam و همکاران در مقاله‌ای با موضوع مکانیسم‌های لیزر کم‌توان به این نتیجه رسیدند که لیزر کم‌توان باعث کاهش تکثیر سلولی می‌شود.^{۴۰} Pan و همکاران گزارش دادند که تولید بیش از حد گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر ROS می‌تواند اپیتوز سلولی را برای از بین بردن سلول‌های سرطانی افزایش دهد.^{۴۱} با توجه به اهمیت ویتامین A و نور لیزر کم‌توان در درمان سلول‌های سرطانی ملانومای پوستی، در این مطالعه به تاثیر ویتامین A در غلظت‌های مختلف و لیزر کم‌توان در دوزهای انرژی مختلف و همچنین تاثیر تواما این دو فاکتور در از بین بردن سلول‌های سرطانی ملانومای پوستی (رده A375) پرداخته شد.

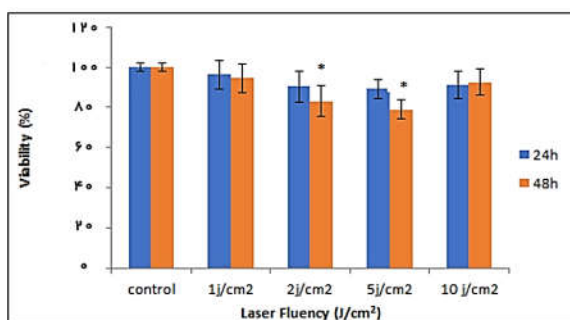
روش بررسی

مطالعه آزمایشگاهی مداخله‌ای و در محیط *In vitro* و در آزمایشگاه کشت سلولی سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران از تیر ۱۳۹۹ تا تیر ۱۴۰۰ انجام شد.

کشت سلول: ابتدا سلول‌های رده ملانومای پوستی (A375) پس از تهیه از آزمایشگاه کشت سلول سازمان جهاد دانشگاهی علوم پزشکی تهران دفریز شد. جهت کشت سلولی سلول‌های ملانومای پوستی از محیط کشت $10\% \text{ FBS} + \text{DMEM}$ استفاده شد. سلول‌ها درون انکوباتور با $5\% \text{ CO}_2$ و دمای 37°C قرار داده شد. هر ۲۴ ساعت یک‌بار تعویض محیط کشت صورت گرفت. پس از رسیدن به پاساژ سلولی سوم تیمارهای ویتامین و لیزر کم‌توان انجام شد. بررسی



شکل ۱: زنده ماندایی سلول های رده A375 تحت تیمار ویتامین A (با غلظت های ۱، ۵، ۵۰ و $100 \mu\text{mol}$) در بازه زمانی ۲۴ ساعت



شکل ۲: اثر لیزر کم توان با انرژی های مختلف (۱، ۲، ۵ و $10 \text{ J}/\text{cm}^2$) بر زنده ماندایی سلول های رده A375 در دو بازه زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعت

نتایج حاصل از تست اپیتوز بر روی سلول های ملانومای پوستی: نتایج حاصل از تست اپیتوز بر روی سلول های سرطان پوست رده A375 در تیمار با ویتامین A در چهار غلظت ۱، ۵، ۵۰ و $100 \mu\text{mol}$ در بازه زمانی ۲۴ در شکل ۵ و همچنین نتایج تیمار لیزر کم توان با دوز انرژی ۱ و ۲ و ۵ و $10 \text{ J}/\text{cm}^2$ در سه بازه های زمانی ۲۴ و ۴۸ در شکل ۶ و نتایج تیمار ویتامین همزمان با لیزر کم توان در شکل ۷ نشان داده شده است. نتایج حاصل از تست اپیتوز حاکی از آن است که غلظت $50 \mu\text{mol}$ ویتامین A در بازه زمانی ۲۴ ساعت بیشترین افزایش اپیتوز سلولی را باعث شد و تابش دوز انرژی لیزر دو و $5 \text{ J}/\text{cm}^2$

به دلیل اینکه رنگ FITC و PI با یکدیگر همپوشانی دارند، برای تصحیح و تنظیم همپوشانی به چهار لوله از نمونه احتیاج است، پس نمونه را در چهار لوله تقسیم شد. (یک لوله بدون رنگ، یک لوله حاوی رنگ Annexin V-FITC، یک لوله حاوی رنگ PI، و لوله آخر حاوی هر دو رنگ FITC، PI) لوله اول که همان سلول بدون رنگ است را به همراه لوله سوم در 4°C نگه داشته می شود.

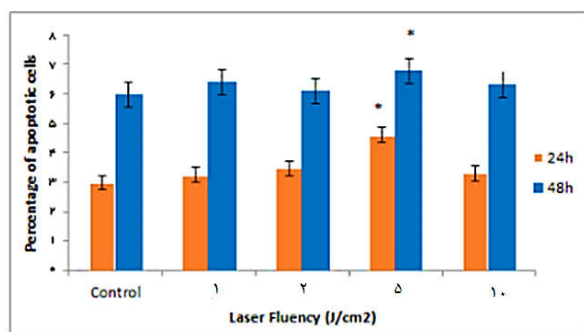
به لوله دوم و چهارم $5 \mu\text{l}$ Annexin V-FITC اضافه شد و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای 4°C و در تاریکی انکوبه گردید. پس از اتمام زمان انکوباسیون به لوله ها ۱ ml از محلول 1X Binding Buffer اضافه کرده و در دوره 1500 rpm به مدت پنج دقیقه سانتریفیوژ شد و به رسوب سلولی $500 \mu\text{l}$ دیگر 1X Binding Buffer اضافه شد. در هنگام خوانش نمونه ها، به لوله سوم و چهارم $3 \mu\text{l}$ رنگ PI اضافه شد.

یافته ها

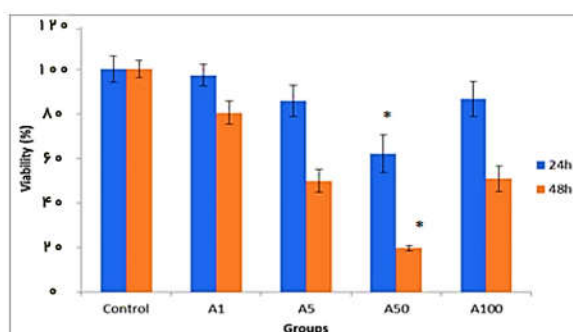
نتایج حاصل از تست MTT بر روی سلول های ملانومای پوستی (A375): در تیمار با ویتامین A در غلظت (۱، ۵، ۵۰ و $100 \mu\text{mol}$) در بازه زمانی ۲۴ ساعت در شکل ۱ و همچنین نتایج تابش لیزر کم توان با دوز انرژی های ۱، ۲، ۵ و $10 \text{ J}/\text{cm}^2$ در دو بازه های زمانی ۲۴ و ۴۸ در شکل ۲ و همچنین نتایج تیمار ویتامین همزمان با تابش لیزر کم توان در شکل ۳ و ۴ نشان داده شده است.

در تست MTT با توجه به شکل ۱، نتایج حاصل، حاکی از آن است که تمام غلظت های ویتامین A در بازه زمانی ۲۴ ساعت کاهش زنده ماندایی سلول های ملانومای پوستی را نشان داد و در غلظت $50 \mu\text{mol}$ ویتامین A بیشترین کاهش زنده ماندایی سلول های ملانومای پوستی را به همراه داشت. با توجه به شکل ۲ تابش لیزر کم توان در دوز انرژی لیزر دو و $5 \text{ J}/\text{cm}^2$ نیز منجر به کاهش زنده ماندایی سلول های ملانومای پوستی در بازه زمانی ۴۸ ساعت شده است.

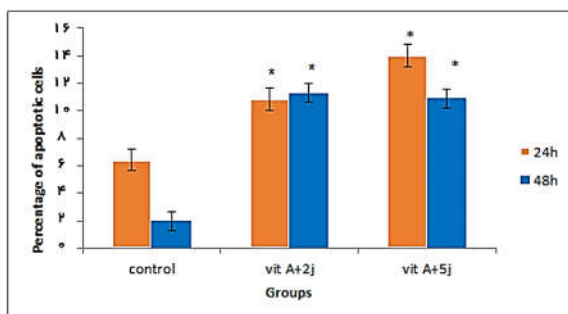
شکل ۳ و ۴ نشان دهنده کاهش بیشتر زنده ماندایی سلول های ملانومای پوستی تحت اثرات همزمان ویتامین A با غلظت $50 \mu\text{mol}$ و نور لیزر کم توان با دوزها انرژی دو و $5 \text{ J}/\text{cm}^2$ است. قابل توجه است که غلظت $50 \mu\text{mol}$ و دوز انرژی لیزر $2 \text{ J}/\text{cm}^2$ در بازه ۴۸ ساعت بیشترین تاثیر را در کاهش زنده ماندایی سلول های سرطانی ملانومای پوستی داشته اند.



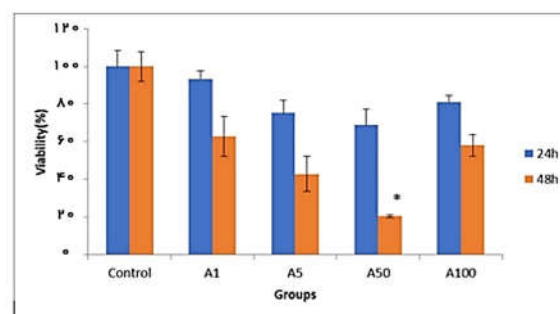
شکل ۶: میزان آپتوز سلول‌های رده ۳۷۵ A تحت تاثیر دوزهای مختلف لیزر کم‌توان (۱، ۲، ۵، ۱۰ J/cm²) در بازه‌های زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعت



شکل ۳: زنده‌مانایی سلول‌های رده ۳۷۵ A تحت تیمارهای تواما ویتامین A (با غلظت ۱، ۵، ۵۰، ۱۰۰ μmol) و لیزر کم‌توان با انرژی ۲ J/cm² در دو بازه زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعت



شکل ۷: میزان آپتوز سلول‌های سرطانی رده ۳۷۵ A تحت تاثیر همزمان لیزر کم‌توان با دوزهای مختلف (۲ و ۵ J/cm²) و ویتامین A با غلظت ۵۰ μmol

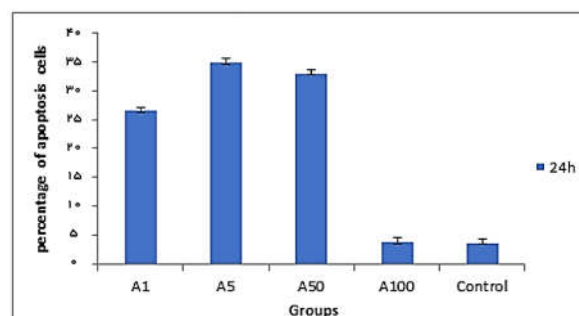


شکل ۴: زنده‌مانایی سلول‌های رده ۳۷۵ A تحت تیمارهای تواما ویتامین A (با غلظت‌های ۱، ۵، ۵۰، ۱۰۰ μmol) و لیزر کم‌توان با انرژی ۵ J/cm² در دو بازه زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعت

در ۴۸ ساعت بیشترین القای آپتوز را به همراه داشته و در انجام تست همزمان نشان داده شد که غلظت ۵۰ μmol ویتامین A به همراه دوز انرژی لیزر ۲ و ۵ J/cm² باعث افزایش آپتوز سلولی شده و منجر به از بین رفتن و آپتوز سلول‌های ملانومای پوستی شده است.

بحث

براساس نظر برخی از متخصصین پوست، مصرف ویتامین‌های مختلفی از جمله ویتامین A برای پیشگیری از سرطان پوست، توصیه



شکل ۵: میزان آپتوز سلول‌های رده ۳۷۵ A تحت تاثیر غلظت‌های مختلف ویتامین A (با غلظت‌های ۱، ۵، ۵۰، ۱۰۰ μmol) در بازه زمانی ۲۴ ساعت

ریتنویک علاوه بر مهار رشد، مانع از حمله سلول های تومور ملانوم انسان می شود.^{۴۳} گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) نقش مهمی در رشد و تهاجم سلول های اپتلیال دارد. Yongshan و همکاران نشان دادند که بیان EGFR توسط ریتنویک اسید تنظیم می شود.^{۴۴} ترکیبی از آلفا اینترفرون و سیس ریتنویک اسید فعالیت قابل توجهی را در برابر تعدادی از تومورهای انسانی نشان داده و همچنین درمان ترکیبی آلفا اینترفرون و ریتنویک اسید با درمان بالینی، تأثیر درمانی قابل توجهی بر ملانوم داشته است.^{۴۵} فعالیت تیروزیناز تعیین کننده اصلی تولید ملانین در پوست انسان است. اسید ریتنویک فعالیت تیروزیناز را در سلول های ملانوم تنظیم می کند به طوری که تجزیه و تحلیل رنگدانه ها در داخل بدن توسط ریتنویک اسید انجام می شود. تنظیم متفاوت فعالیت تیروزیناز در پوست افراد سفید و سیاه در داخل بدن توسط اسید ریتنویک نشان داده شده است.^{۴۶} لیپوزوم کپسوله شده ریتنویک اسید به عنوان حامل دارویی توانایی سرکوب متاستاتیک را به طور موثری دارد و برای درمان سلول های ملانوم به کار رفته است.^{۴۷} همچنین از نانو حامل چند منظوره مبتنی بر هیالورونیک اسید برای انتقال ریتنویک اسید در آزمایشات برای رسیدن به بافت هدف استفاده می شود. افزون بر این، نانوذرات دارای اثر مهاری بر رشد تومور در داخل بدن هستند و در درمان سرطان استفاده می شوند.^{۴۸}

Kim و همکاران در مقاله ای با موضوع ارتباط ویتامین A با خطر سرطان سلول سنگفرشی پوستی در ایالات متحده تحقیقاتی انجام دادند و به این نتیجه رسیدند که ویتامین A نقش محافظت کننده در برابر گسترش SCC دارد و مکمل های غذایی حاوی ویتامین A در جلوگیری از SCC مفید هستند.^{۴۹}

در مطالعات اخیر نشان داده شد ویتامین A با غلظت $50 \mu\text{mol}$ زنده مانایی سلول های سرطان پوست رده A356 را کاهش داده و نتایج به دست آمده تاییدی بود بر مقاله های بیان شده. همچنین ویتامین A با غلظت $50 \mu\text{mol}$ سلول ها را به سمت القای اپیتوز افزایش می دهد و مسیر سیگنال دهی سلول های سرطانی ملانوما را تغییر می دهد و اثرات مهاری بر رشد ملانوما ی انسانی دارد به نحوی که اسید ریتنویک سلول های ملانوما ی بسیار متاستاتیک B16F10 را با تنظیم پایین گیرنده های اینترگرین سطح سلول در برابر پروتیین های ماتریکس خارج سلولی، به ویژه لامینین و فیبرونکتین مهار می کند و همچنین

می شود.^{۴۲} این ویتامین یک ماده آلی محلول در چربی است که توسط بدن انسان ساخته نمی شود.^{۴۳} سه شکل فعال ویتامین A در بدن به صورت رتینول، رتینال ورتینویک اسید وجود دارد.^{۴۴} اسید ریتنویک نقش مهمی در رشد و تمایز سلولی و همچنین در درمان سرطان دارد.^{۴۵} ریتنویک های خوراکی، از جمله ویتامین A، در بیمارانی که داروهای موضعی برای جلوگیری از رشد سرطان های جدید مؤثر نبودند، مفید بوده است.^{۴۶، ۴۷} در یک مطالعه اخیر آینده نگر، Niles و همکاران ارتباط معکوسی بین مصرف مکمل رتینول و خطر ملانوم پیدا کردند. ویتامین A باعث مهار رشد سلول های ملانوما ی انسانی در شرایط آزمایشگاهی می شود.^{۴۸} افزون بر این، نشان داده شده است که ویتامین A از حمله چسبندگی بین سلولی سلول تومور ملانوما ی انسانی جلوگیری می کند.^{۴۹، ۵۰}

Bushue و همکاران در مقاله ای با موضوع مسیرهای ریتنویک در درمان سرطان بررسی هایی انجام دادند، که در این مطالعه با تأکید بر کاربرد ریتنویک ها در درمان و پیشگیری از سرطان به این نتیجه رسیدند که ریتنویک ها طیف عملکردی گسترده ای دارند. آنها برای رشد طبیعی ضروری هستند، همچنین در القای اپیتوز نقش دارند، از این رو برای پیشگیری و درمان سرطان می توانند استفاده شوند.^{۳۲}

در مطالعه اخیر نتایج نشان داد که ویتامین A با غلظت $50 \mu\text{mol}$ زنده مانایی سلول های سرطانی پوست رده A375 را کاهش داده و نتایج تاییدی بود بر مقاله ذکر شده، همچنین ویتامین A با غلظت $50 \mu\text{mol}$ منجر به القای اپیتوز در سلول های سرطانی می شود. از سوی دیگر، ریتنویک اسید دارای اثرات مهاری بر رشد ملانوم های موش و تشکیل کلونی ملانوما ی انسانی است.^{۴۶، ۴۷} تعدیل چسبندگی سلولی ملانوم به اجزای غشای پایه تحت تأثیر درمان با ریتنویک اسید قرار گرفته است.^{۴۸، ۴۹} ژن مولکول چسبندگی بین سلولی I (ICAM-1) توسط اسید ریتنویک در سلول های ملانوم به صورت رونویسی تنظیم می شود.^{۵۰}

اسید ریتنویک همچنین سلول های ملانوما ی بسیار متاستاتیک B16F10 را، با تنظیم پایین گیرنده های اینترگرین سطح سلول در برابر پروتیین های ماتریکس خارج سلولی، به ویژه لامینین و فیبرونکتین مهار می کند.^{۵۱} اسید ریتنویک باعث تغییر حساسیت نوری و بهبود آسیب های پس از تابش اشعه ایکس در محیط آزمایشگاهی می شود به همین دلیل تشکیل ملانوم با تابش اشعه ایکس ارتباط دارد.^{۵۲} اسید

بین بردن سلول‌های سرطانی افزایش دهد.^{۶۱} همچنین مطالعه اخیر نشان داد که ویتامین A با غلظت $50 \mu\text{mol}$ و دوز انرژی لیزر ۲ و 5 J/cm^2 باعث افزایش ROS سلولی شده و سبب افزایش اپیتوز سلولی می‌شود. نتایج حاصل از این مطالعه با توجه به مطالعات انجام شده هماهنگ است. نتایج به‌دست آمده از این مطالعه می‌تواند گامی موثر در جهت بهبود روش‌های سلول درمانی محسوب شود با آگاهی از مکانیسم سلولی و ملکولی تاثیر لیزر کم‌توان و ویتامین A می‌توان به روش بهتر درمانی به‌ویژه در درمان سرطان پوست دست یافت. تدوین پروتکل‌های درمانی آینده به مبنای استفاده از تابش نور لیزر کم‌توان به‌همراه ویتامین A به گونه‌ای که نیاز به تکرار استفاده از تابش نور لیزر کم‌توان و ویتامین A را کم کند چالش‌های امروز در درمان است. ویتامین A و نور لیزر کم‌توان باعث کاهش بیشتر بقای سلول‌های سرطانی ملانومای پوستی شد. بنابراین استفاده از درمان ترکیبی لیزر کم‌توان و ویتامین A می‌تواند در درمان سلول‌های سرطان پوست رده A375 موثر باشد. در مطالعه حاضر نیز نشان داده شد که علاوه بر ویتامین A و تابش لیزر کم‌توان، استفاده همزمان ویتامین A و نور لیزر کم‌توان منجر به کاهش بیشتر در زنده‌مانایی و افزایش اپیتوز سلولی می‌شود. بنابراین استفاده از درمان ترکیبی لیزر کم‌توان و ویتامین A می‌تواند در درمان سلول‌های سرطان پوست ملانومای پوستی موثر باشد. نتایج به‌دست آمده از این مطالعه می‌تواند گامی موثر در جهت بهبود روش‌های درمانی محسوب شود با آگاهی از مکانیسم سلولی و مولکولی تاثیر لیزر کم‌توان و ویتامین A می‌توان به روش بهتر درمانی به‌ویژه در درمان بیماری‌هایی مانند سرطان پوست دست یافت.

سپاسگزاری: این مقاله حاصل بخشی از پایان‌نامه تحت عنوان "تاثیر ویتامین A و نور لیزر کم‌توان بر روی فاکتورهای سلولی رده سلولی سرطانی پوست (A375) در مقطع کارشناسی ارشد در سال ۱۴۰۰ و کد 118709 می‌باشد که با حمایت جهاد دانشگاهی سازمان علوم پزشکی تهران و دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال اجرا شده است.

اسید رتینوئیک علاوه بر مهار رشد، مانع از حمله سلول‌های تومور ملانوم انسان می‌شود. لیزر درمانی به‌عنوان ابزاری در درمان سرطان پوست، می‌تواند استفاده شود.^{۶۲} لیزر کم‌توان روش درمانی است که از تابش نور با شدت پایین در محدوده طول موج $830-540 \text{ nm}$ استفاده می‌شود. اثرات درمانی این روش توسط واکنش‌های فتوشیمیایی که باعث تغییر نفوذپذیری غشاء سلولی و به‌دنبال آن افزایش ساخته شدن mRNA و تکثیر سلولی می‌شود، حاصل می‌گردد. لیزر کم‌توان در پزشکی، دندانپزشکی و دامپزشکی در موارد بیماری‌های مختلف و کنترل درد به‌کار می‌رود.^{۶۳} پرتودرمانی با لیزر کم‌توان تاثیر تحریک‌کننده‌ای بر روی سلول‌ها نشان می‌دهد و پرتوی پراکنده دارای اثر مهاری است.^{۶۴} لیزر کم‌توان باعث بهبود پرفیوژن بافتی و تکثیر فیبروبلاست و افزایش سنتز کلاژن می‌شود.^{۶۵} در این مطالعه نتایج حاصل شده نشان داد که سلول‌های رده A375 که تحت تیمار ویتامین A با غلظت $50 \mu\text{mol}$ و لیزر کم‌توان با دوز انرژی دو و 5 J/cm^2 قرار گرفتند، القای اپیتوز سلولی در آنها افزایش یافت همچنین علاوه بر ویتامین A با غلظت $50 \mu\text{mol}$ و تابش لیزر کم‌توان با دوزهای انرژی ۲ و 5 J/cm^2 ، استفاده همزمان تیمارهای ویتامین و لیزر کم‌توان منجر به کاهش بیشتر در زنده‌مانایی و افزایش اپیتوز سلولی می‌شود. Bushue و همکارانش تحقیقاتی انجام دادند و نتیجه تحقیقاتشان نشان داد که تابش نور لیزر باعث کاهش زنده‌مانایی در رده سلولی سرطانی شده است.^{۶۶} مطالعه Naderi و همکاران نشان داد که تابش لیزر کم‌توان با دوز انرژی 5 J/cm^2 ، منجر به افزایش ROS در سلول‌های بنیادی فولیکول مو می‌شود.^{۶۷} در مطالعه اخیر نتایج حاکی از آن است که لیزر کم‌توان با دوز انرژی ۲ و 5 J/cm^2 باعث افزایش ROS سلول‌های سرطانی شده و در پی آن سلول‌ها را به سمت القای اپیتوز سوق می‌دهد که نتایج این مطالعه تاییدی بر مقاله ذکر شده بود. Pan و همکاران گزارش دادند که تولید بیش از حد گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر ROS می‌تواند اپیتوز سلولی را برای از

References

1. Brown TM, Krishnamurthy K. Histology, Hair and Follicle. *StatPearls [Internet]* 2020.
2. Maranduca MA, Branisteanu D, Serban DN, Branisteanu DC, Stoleriu G, Manolache N, et al. Synthesis and physiological implications of melanic pigments. *Oncol Lett* 2019;17(5):4183-7.
3. Someya T, Amagai M. Toward a new generation of smart skins. *Nat Biotechnol* 2019;37(4):382-8.
4. Brown TM, Krishnamurthy K. Histology, dermis. *StatPearls [Internet]* 2020.
5. Liu Y, Sheikh MS. Melanoma: molecular pathogenesis and therapeutic management. *Mol Cell Pharmacol* 2014;6(3):228.

6. Tsao H. Genetics of nonmelanoma skin cancer. *Arch Dermatol* 2001;137(11):1486-92.
7. Diepgen TL, Mahler V. The epidemiology of skin cancer. *Br J Dermatol* 2002;146:1-6.
8. Laikova KV, Oberemok VV, Krasnodubets AM, Gal'chinsky NV, Useinov RZ, Novikov IA, et al. Advances in the understanding of skin cancer: ultraviolet radiation, mutations, and antisense oligonucleotides as anticancer drugs. *Molecules* 2019;24(8):1516.
9. Apalla Z, Nashed D, Weller RB, Castellsagué X. Skin cancer: epidemiology, disease burden, pathophysiology, diagnosis, and therapeutic approaches. *Dermatol Ther (Heidelb)* 2017;7(1):5-19.
10. Wu S, Han J, Laden F, Qureshi AA. Long-term ultraviolet flux, other potential risk factors, and skin cancer risk: a cohort study. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers* 2014;23(6):1080-9.
11. Rigel DS, Carucci JA. Malignant melanoma: prevention, early detection, and treatment in the 21st century. *CA Cancer J Clin* 2000;50(4):215-36.
12. Guy GP Jr, Thomas CC, Thompson T, Watson M, Massetti GM, Richardson LC; Centers for Disease Control and Prevention (CDC). Vital signs: melanoma incidence and mortality trends and projections-United States, 1982-2030. *MMWR Morb Mortal Wkly Rep* 2015;64(21):591-691.
13. Kuphal S, Bosserhoff A. Recent progress in understanding the pathology of malignant melanoma. *J Pathol* 2009;219(4):400-9.
14. Soengas MS, Lowe SW. Apoptosis and melanoma chemoresistance. *Oncogene* 2003;22(20):3138-51.
15. Ott PA. Intravesical Cancer Immunotherapies. *Hematol Oncol Clin North Am* 2019;33(2):249-60.
16. Tarhini A, Atzinger C, Gupta-Singh K, Johnson C, Macahilig C, Rao S. Treatment patterns and outcomes for patients with unresectable stage III and metastatic melanoma in the USA. *J Comp Eff Res* 2019;8(7):461-73.
17. Williams PF, Olsen CM, Hayward NK, Whiteman DC. Melanocortin 1 receptor and risk of cutaneous melanoma: A meta-analysis and estimates of population burden. *Int J Cancer* 2011;129(7):1730-40.
18. Weinstock MA, Colditz GA, Willett WC, Stampfer MJ, Bronstein BA, Milm MC, et al. Nonfamilial cutaneous melanoma incidence in women associated with sun exposure before 20 years of age. *Pediatrics* 1989;84(2):199-204.
19. Janvilisiri T, Leelawat K, Roytrakul S, Paemanee A, Tohtong R. Novel serum biomarkers to differentiate cholangiocarcinoma from benign biliary tract diseases using a proteomic approach. *Dis Markers* 2015;2015:105358.
20. Lopez-Ojeda W, Pandey A, Alhaji M, Oakley AM. Anatomy, Skin (Integument). *StatPearls [Internet]* 2020.
21. Le Marchand L, Saltzman BS, Hankin JH, Wilkens LR, Franke AA, Morris SJ, et al. Sun exposure, diet, and melanoma in Hawaii Caucasians. *Am J Epidemiol* 2006;164(3):232-45.
22. Millen AE, Tucker MA, Hartge P, Halpern A, Elder DE, Guerry D, et al. Diet and melanoma in a case-control study. *Cancer Epidemiol Prev Biomarkers* 2004;13(6):1042-51.
23. Dahmardhehi M, Kazemikhoo N, Vaghardoost R, Mokmeli S, Momeni M, Nilforoushadeh MA, et al. Effects of low level laser therapy on the prognosis of split-thickness skin graft in type 3 burn of diabetic patients: a case series. *Lasers Med Sci* 2016;31(3):497-502.
24. Groff JL, Gropper SS, Hunt SM. Advanced nutrition and human metabolism, 2nd ed. *St Paul Minneap West Publ Co* 1995.
25. Chen M-C, Hsu S-L, Lin H, Yang T-Y. Retinoic acid and cancer treatment. *Biomedicine* 2014;4(4):1-6.
26. Marquez C, Bair SM, Smithberger E, Cherpelis BS, Glass LF. Systemic retinoids for chemoprevention of non-melanoma skin cancer in high-risk patients. *J Drugs Dermatol* 2010;9(7):753-8.
27. Amini S, Viera MH, Valins W, Berman B. Nonsurgical innovations in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *J Clin Aesthet Dermatol* 2010;3(6):20-34.
28. Kufé DW, Pollock RE, Weichselbaum RR, editors. *Holland-Frei Cancer Medicine*. 6th edition. Hamilton (ON): BC Decker; 2003. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK12354/03>.
29. Alizadeh F, Bolhassani A, Khavari A, Bathaie SZ, Naji T, Bidgoli SA. Retinoids and their biological effects against cancer. *Int Immunopharmacol* 2014;18(1):43-9.
30. Niles RM. Recent advances in the use of vitamin A (retinoids) in the prevention and treatment of cancer. *Nutrition* 2000;16(11-12):1084-9.
31. Connolly RM, Nguyen NK, Sukumar S. Molecular pathways: current role and future directions of the retinoic acid pathway in cancer prevention and treatment. *Clin Cancer Res* 2013;19(7):1651-9.
32. Bushue N, Wan YJ. Retinoid pathway and cancer therapeutics. *Adv Drug Deliv Rev* 2010;62(13):1285-98.
33. Tang XH, Gudas LJ. Retinoids, retinoic acid receptors, and cancer. *Annu Rev Pathol Mech Dis* 2011;6:345-64.
34. Choudhary S, Tang J, Elsaie ML, Nouri K. Lasers in the treatment of nonmelanoma skin cancer. *Dermatologic Surg* 2011;37(4):409-25.
35. Lavery LA, Armstrong DG, Wunderlich RP, Tredwell J, Boulton AJ. Diabetic foot syndrome: evaluating the prevalence and incidence of foot pathology in Mexican Americans and non-Hispanic whites from a diabetes disease management cohort. *Diabetes Care* 2003;26(5):1435-8.
36. Avci P, Gupta A, Sadasivam M, Vecchio D, Pam N, Pam N, et al. Low-level laser (light) therapy (LLLT) in skin: stimulating, healing, restoring. *Semin Cutan Med Surg* 2013;32(1):41-52.
37. Khorsandi K, Kianmehr Z, Hosseinzadeh Z, Hosseinzadeh R. Anti-cancer effect of gallic acid in presence of low level laser irradiation: ROS production and induction of apoptosis and ferroptosis. *Cancer Cell Int* 2020;20(1):1-14.
38. Shain AH, Bastian BC. From melanocytes to melanomas. *Nat Rev Cancer* 2016;16(6):345-58.
39. Naderi MS, Razzaghi M, Djavid GE, Hajebrahimi Z. A comparative study of 660 nm low-level laser and light emitted diode in proliferative effects of fibroblast cells. *J Lasers Med Sci* 2017;8(Suppl 1):S46-S50.
40. Tam SY, Tam VCW, Ramkumar S, Khaw ML, Law HKW, Lee SWY. Review on the cellular mechanisms of low-level laser therapy use in oncology. *Front Oncol* 2020;10:1255.
41. Pan JS, Hong MZ, Ren JL. Reactive oxygen species: a double-edged sword in oncogenesis. *World J Gastroenterol* 2009;15(14):1702-7.
42. Kuruvilla H. Can Your Diet Help Prevent Cancer? *Microreviews Cell Mol Biol* 2019;5(2).
43. Asgari MM, Brasky TM, White E. Association of vitamin A and carotenoid intake with melanoma risk in a large prospective cohort. *J Invest Dermatol* 2012;132(6):1573-82.
44. Wood WR, Seftor EA, Lotan D, Nakajima M, Misiorowski RL, Seftor RE, et al. Retinoic acid inhibits human melanoma tumor cell invasion. *Anticancer Res* 1990;10(2A):423-32.
45. Cilenti L, Toniato E, Ruggiero P, Fusco C, Farina AR, Tiberio A, et al. Transcriptional modulation of the human intercellular adhesion molecule gene 1 (ICAM-1) by retinoic acid in melanoma cells. *Exp Cell Res* 1995;218(1):263-70.
46. Lotan R, Giotta G, Nork E, Nicolson GL. Characterization of the inhibitory effects of retinoids on the in vitro growth of two malignant murine melanomas. *J Natl Cancer Inst* 1978;60:1035-41.
47. Meyskens FL Jr, Salmon SE. Inhibition of human melanoma colony formation by retinoids. *Cancer Res* 1979;39:4055-7.
48. Edward M, Gold JA, MacKie RM. Modulation of melanoma cell adhesion to basement membrane components by retinoic acid. *J Cell Sci* 1989;93(1):155-61.
49. Wang Z, Cao Y, D'Urso CM, Ferrone S. Differential susceptibility of cultured human melanoma cell lines to enhancement by retinoic acid of intercellular adhesion molecule 1 expression. *Cancer Res* 1992;52(17):4766-72.

50. Cilenti L, Toniato E, Ruggiero P, Fusco C, Farina AR, Tiberio A. et al. Transcriptional modulation of the human intercellular adhesion molecule gene I (ICAM-1) by retinoic acid in melanoma cells. *Exp Cell Res* 1995;218:263-70.
51. Sengupta S, Ray S, Chattopadhyay N, Biswas N, Chatterjee A. Effect of retinoic acid on integrin receptors of B16F10 melanoma cells. *J Exp Clin Cancer Res* 2000;19(1):81-7.
52. Rutz HP, Little JB. Modification of radiosensitivity and recovery from X ray damage in vitro by retinoic acid. *Int J Radiat Oncol Biol Phys* 1989;16(5):1285-8.
53. Wood WR, Seftor EA, Lotan D, Nakajima M, Misiorowski RL, Seftor RE. et al. Retinoic acid inhibits human melanoma tumor cell invasion. *Anticancer Res* 1990;10(2A):423-32.
54. Yongshan Y, DeBauche DM, Stanley WS. Epidermal growth factor receptor expression in a retinoic acid-treated human melanoma cell line. *Cancer Genet Cytogenet* 1990;46(2):261-9.
55. Dhingra K, Papadopoulos N, Lippman S, Lotan R, Legha SS. Phase II study of alpha-interferon and 13-cis-retinoic acid in metastatic melanoma. *Invest New Drugs* 1993;11(1):39-43.
56. Talwar HS, Griffiths CE, Fisher GJ, Russman A, Krach K, Benrazavi S, et al. Differential regulation of tyrosinase activity in skin of white and black individuals in vivo by topical retinoic acid. *J Invest Dermatol* 1993;100(6):800-5.
57. Siddikuzzaman, Grace VM. Anti-Metastatic Study of Liposome-Encapsulated All trans Retinoic Acid (ATRA) in B16F10 Melanoma Cells-Implanted C57BL/6 Mice. *Cancer Invest* 2014;32(10):507-17.
58. Yao J, Zhang L, Zhou J, Liu H, Zhang Q. Efficient simultaneous tumor targeting delivery of all-trans retinoid acid and Paclitaxel based on hyaluronic acid-based multifunctional nanocarrier. *Mol Pharm* 2013;10(3):1080-91.
59. Kim J, Park MK, Li WQ, Qureshi AA, Cho E. Association of Vitamin A Intake With Cutaneous Squamous Cell Carcinoma Risk in the United States. *JAMA Dermatol* 2019.
60. Mirza FN, Khatri KA. The use of lasers in the treatment of skin cancer: A review. *J Cosmet Laser Ther* 2017;19(8):451-8.
61. Mester E, Ludany G, Selyei M, Szende B. The stimulating effect of low power laser rays on biological systems. Medical Univ., Budapest; 1968.
62. Badruzzaman A, Bidin N, Bohari SPM. The Effect of Laser Irradiation on the Viability of human Breast Cancer Cell, MDA-MB-231. *J Teknol* 2016;78(3).
63. Naderi MS, Tabaie SM, Soheilifar MH, Pornour M. Evaluation of the effect of low-level laser irradiation on viability and ROS production in human hair follicle stem cells. *Tehran Univ Med J* 2021;79(1):26-32.

Effect of low level laser irradiation with vitamin A on cell viability and apoptosis induction of human skin melanoma

Maral Banihashemi Torshizi
M.Sc.¹
Seyed Mehdi Tabaie M.D.²
Mina Sadat Naderi Ph.D.^{1*}
Saeed Hesami Tackallou Ph.D.³

1- Department of Biophysics,
Faculty of Biological Sciences,
North Tehran Branch, Islamic Azad
University, Tehran, Iran.

2- Department of Medical Laser,
Medical Laser Research Center,
Yara Institute, Academic Center for
Education Culture and Research
(ACECR), Tehran, Iran.

3- Department of Biology, Faculty
of Basic Sciences, Central Tehran
Branch, Islamic Azad University,
Tehran, Iran.

* Corresponding author: Department of
Biophysics, Faculty of Biological
Sciences, North Tehran Branch, Islamic
Azad University, Tehran, Iran.
Tel: +98-21-77009800
E-mail: ms.naderi@ian-tnb.ac.ir

Abstract

Received: 21 Aug. 2021 Revised: 29 Aug. 2021 Accepted: 14 Dec. 2021 Available online: 22 Dec. 2021

Background: Skin cancer is the most prevalent type of cancer and melanoma is the deadliest kind of skin cancer in the world. Due to enhanced induction of apoptosis and ROS levels, low-level lasers can be utilized to destroy skin cancer cells. Lasers are used to treat some skin lesions. Vitamin A is beneficial in the prevention and treatment of skin cancer. Vitamin A inhibits the pathway of cancer signals in the skin and suppresses tumor growth. In this study, the combined effect of low-level laser radiation (LLL) and vitamin A on cellular factors of skin melanoma cancer cells was investigated.

Methods: An in-vitro interventional laboratory study was performed in the cell culture laboratory of Medical Laser Research Center, Yara Institute in 2020-2021 (July 2020 to July 2021). First, A375 skin cancer cells were cultured in DMEM with 10% FBS. After preparation and culture of A375 cell lines, different concentrations of vitamin A (1, 5, 50, 100 μ M) and LLL energy doses (1, 2, 5, 10 J/cm²) as treatments were done. Combination research of these treatments was performed to eliminate skin melanoma cancer cells. The rate of viability was determined using the MTT test, and the rate of apoptosis was determined using flow cytometry.

Results: The results indicated that a low-level laser with energy dosages of two and 5 J/cm² and vitamin A treatment with a concentration of 50 μ M in the A375 skin cancer cell line had the lowest viability and the highest induction of apoptosis. Furthermore, the results of the combination of Vitamin A and LLL treatments showed a synergistic effect with a greater reduction in the viability of skin melanoma cells and a greater amount of apoptosis.

Conclusion: In general, vitamin A and Low-level laser diminish the viability of cancer cells. Combination therapy of Low-level laser in the effective dose with vitamin A in optimal concentration provides anti-cancer effects. Further reductions in cancer cell viability caused by vitamin A and low-level laser radiation could pave the way for a novel approach in cancer treatment.

Keywords: cellular factors, low-level laser (LLL), melanoma, skin cancer, vitamin A.