اثرات فومونیسین B1 بر رده‌های سلولی معده و کولون در محیط آزمایشگاهی

مجید محمودی،[۱] علی‌محمد علیزاده،[۱*] فاطمه امینی نجفی،[۲] علیرضا خسروی،[۳] سیدکاظم حسینی،[۴] زهرا صفری،[۴] داریوش حیدرنسب[۱]

۱- مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران
۲- گروه پاتولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۳- گروه قارچ‌شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه تهران، تهران، ایران
۴- مرکز تحقیقات پیوند اعضا، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

*نویسنده مسئول: تهران، انتهای بلوار کشاورز، مجتمع بیمارستانی امام‌خمینی (ره)، انستیتو سرطان ایران، مرکز تحقیقات سرطان تلفن: ۶۱۱۹۲۵۰۱-۰۲۱
E-mail: aalizadeh@razi.tums.ac.ir

تاریخ دریافت مقاله: ۱۳۹۰/۰۶/۳۱ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۰/۰۹/۱۲

چکیده

زمینه و هدف: فومونیسین‌ها گروه خاصی از مایکوتوکسین‌ها هستند که عمدتاً در گندم، ذرت و فرآورده‌های آن یافت می‌شوند. مطالعات گذشته نشان دادند که فومونیسین B1 (Fumonisin B1, FB1) از فراوان‌ترین نوع آن، عامل بسیاری از بیماری‌ها از جمله سرطان در حیوان و انسان می‌باشد. در مطالعه حاضر اثرات FB1 بر تولید سایتوکین‌های پیش التهابی بر رده‌های سلولی روده و معده بررسی شد. ***روش بررسی:*** رده‌های سلولی اپیتلیال معده و آدنوکارسینومای کولون از انستیتو پاستور ایران خریداری شد و قبل از تحریک سلول‌ها با لیپوپلی‌ساکارید، سلول‌ها به‌مدت سه روز در مجاورت FB1 بین صفر تا ۱۰۰ میکرومول قرار گرفتند. ۲۴ ساعت بعد از شروع تحریک سلولی، اندازه‌گیری سایتوکین‌ها شامل فاکتور نکروز تومووری آلفا، اینترلوکین- ۱ بتا و اینترلوکین- ۸، به روش الایزا انجام شد. ***یافته‌ها:*** داده‌ها نشان دادند که FB1 باعث مهار تولید اینترلوکین- ۸ گردید. اثر فومونیسین در کاهش تولید این سایتوکین وابسته به دوز بوده (P<۰/۰۵) و این کاهش برای هر دو نوع رده سلولی معده و کولون می‌باشد (P<۰/۰۵). هم‌چنین FB1 باعث افزایش تولید سایتوکین‌های التهابی فاکتور نکروز تومووری آلفا و اینترلوکین- ۱ بتا گردید (P<۰/۰۵). این افزایش در هر دو نوع رده سلولی معده و کولون دیده شده است (P<۰/۰۵). ***نتیجه‌گیری:*** نتایج مطالعه حاضر نشان داد که FB1 موجب افزایش سایتوکین‌های التهابی شامل فاکتور نکروز تومووری آلفا و اینترلوکین- ۱ بتا در رده‌های سلولی روده و معده می‌شود. چنین اثرات FB1 می‌تواند پیش‌زمینه‌ای در بروز یا کمک در توسعه التهاب و به تبع آن آتروفی باشد.

کلمات کلیدی: فومونیسین B1، رده سلولی اپیتلیال معده، آدنوکارسینومای کولون.

مقدمه

فومونیسین‌ها (Fumonisins) گروه خاصی از مایکوتوکسین‌ها هستند که عمدتاً در ذرت، گندم و فرآورده‌های آن‌ها یافت می‌شوند.[۱] این متابولیت‌ها به‌وسیله گونه‌های مختلفی از قارچ فوزاریوم تولید می‌شوند که *فوزاریوم ورتی سیلیوییدی (Fusarium verticillioides)*، *فوزاریوم نیگامایی (Fusarium nigamoi)* و *پرولیفراتوم (Fusarium proliferatum)* در این زمینه از اهمیت خاصی برخوردار هستند. فومونیسین‌های B1، B2 و B3 فراوان‌ترین انواع فومونیسین‌ها و فومونیسین B1 (Fumonisin B1, FB1) شایع‌ترین نوع تولید شده در محیط‌های کشت و نمونه‌های ذرت و گندم آلوده در سطح مزرعه و عامل بسیاری از بیمارها در حیوان و انسان می‌باشند.[۲و۳] فومونیسین‌ها از طریق دستگاه گوارش جذب شده و تأثیر آن‌ها در سطح سلول می‌باشد. مهم‌ترین مکانیسم اثر آن دخالت در سنتز اسفنگولیپیدها است که موجب تجمع اسفنگونین و اسفنگوزین و در نتیجه نقص عملکرد غشا می‌شود.[۴] این ترکیبات از طریق تجمع مکرر بازهای آزاد اسفنگوییدی به عنوان تسریع کننده‌های سرطان عمل می‌کند و موجب موتاسیون می‌گردند.[۵] مکانیسم توکسیسیته FB1 پیچیده است و ممکن است چندین جایگاه مولکولی را درگیر سازد[۶] با این حال اطلاعات موجود نشان می‌دهند که FB1 می‌تواند بر ایمنی ذاتی، ایمنی هومورال

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-07]

و سلولی اثر گذارد و در نتیجه می‌توان گفت به نحوی در وقوع التهاب نقش دارد.[۵،۷] مطالعات انجام شده بر روی سلول‌های جدا شده از خون محیطی خوک نشان می‌دهد که FB1 تکثیر لنفوسیت‌ها را کاهش داده[۸] و موجب کاهش سنتز آنتی‌بادی اختصاصی می‌شود[۹] و نیز بر فعالیت‌های مونوسیت و ماکروفاژ اثر می‌گذارد.[۱۰] در گونه‌های دیگر، FB1 با اثر بر روی کارایی و عملکرد مراکز سیستم دفاعی، باعث کاهش پاسخ‌های ایمنی و ایجاد اختلال در اعمال ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها می‌گردد.[۱۱] در جریان التهاب، مدیاتورهای مختلفی توسط سلول‌های سیستم ایمنی به طور اختصاصی و یا غیراختصاصی ترشح می‌شوند که موجب تشدید یا تقویت پاسخ‌های ایمنی می‌گردند. از جمله این مدیاتورها اینترلوکین- ۱، اینترلوکین- ۶، اینترلوکین- ۸، اینترلوکین- ۱۲ و فاکتور نکروز توموری آلفا و برخی کموکاین‌های دیگر می‌باشند.[۱۲] اینترلوکین- ۸ با فعالیت کموکاینی خود در ارتشاح لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها به ناحیه التهابی نقش کلیدی ایفا می‌کند. فاکتور نکروز توموری آلفا نوعی سایتوکین پیش التهابی است و مهم‌ترین منبع ترشح این سایتوکین توسط دودمان سلولی مونوسیت/ ماکروفاژ می‌باشد، اگرچه لنفوسیت‌های T، نوتروفیل‌ها و ماست سل‌ها نیز فاکتور نکروز توموری آلفا را تولید می‌کنند.[۱۳] اینترلوکین- ۱ بتا، نوع دیگری از سایتوکین‌های پیش التهابی درگیر در پاسخ‌های التهابی می‌باشد که توسط انواعی از سلول‌ها، شامل مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های فیبروبلاست و سلول‌های اندوتلیال تولید می‌شود.[۱۴] اینترلوکین- ۱ بتا و فاکتور نکروز توموری آلفا روی ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال اثر کرده و باعث تولید کموکاین‌هایی می‌شوند که با افزایش قدرت اتصال این سلول‌ها به اندوتلیوم به عنوان یک فاکتور کموتاکتیک قوی موجب نفوذ نوتروفیل‌ها به موضع می‌شوند و دارای وظایف بیولوژیکی مشابه در پاسخ به محرک‌های التهابی دارند.[۱۵] در مطالعات گذشته ارتباط قوی بین التهاب معده و بروز سرطان معده و مری گزارش شده است. آتروفی بدنه معده، یک زخم پروکاسور در بروز سرطان معده می‌باشد.[۱۶،۱۷] به‌علاوه التهاب یک معده آتروفیک ریسک فاکتوری برای بروز سرطان معده غیر کاردیایی می‌باشد.[۱۸] هم‌چنین نشان داده شد که ارتباطی بین التهاب مزمن و بروز سرطان معده وجود دارد و وجود التهاب مزمن منجر به آتروفی، متاپلازی، دیس‌پلازی و سرانجام سرطان معده می‌گردد.[۱۹] با توجه به ارتباط بین التهاب معده و خطر بروز سرطان معده از یک طرف و مطالعات اپیدمیولوژیک و تجربی مایکوتوکسین FB1 در بروز سرطان و افزایش مصرف غلات حاوی مایکوتوکسین مذکور در شمال شرقی ایران به‌عنوان یکی از مناطقی که بروز سرطان معده فراوان می‌باشد،[۲۰و۲۱] هدف مطالعه حاضر بررسی اثرات FB1 بر تولید سایتوکین‌های التهابی توسط رده‌های سلولی روده و معده می‌باشد.

روش بررسی

مطالعه حاضر به صورت تجربی- پژوهشی در مرکز تحقیقات سرطان دانشگاه علوم پزشکی تهران به صورت آزمایشگاهی (In vitro) از شهریور سال ۱۳۸۹ تا اسفند ماه سال ۱۳۸۹ انجام گرفت. فومونیسین B1 (FB1, Product Number F 1147, Sigma, USA)، لیپوپلی‌ساکارید (LPS, Product Number 2654, Sigma, USA) و رده سلولی اپیتلیال معده (Gastric epithelial cell line, AGS) و کولون (Colon adenocarcinoma cell line, SW742) از بانک سلولی ایران موجود در انستیتو پاستور خریداری شدند. هم‌چنین لنفوسیت‌های انسانی جدا شده از خون محیطی انسان توسط روش گرادیانت سلولی به عنوان سلول کنترل به‌کار گرفته شد. کلیه اصول اخلاقی مطالعه مطابق با اصول کار با مطالعات آزمایشگاهی، حیوانات آزمایشگاهی و مطالعات انسانی مصوب دانشگاه علوم پزشکی تهران انجام گرفت. رده‌های سلولی در محیط کشت RPMI-1640 حاوی ۱۰٪ سرم جنین گاوی، ال گلوتامین (۱ درصد)، پنی‌سیلین (۱۰۰ واحد در میلی‌لیتر)، استرپتومایسین (۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) در فلاسک‌های استریل یک‌بار مصرف ($۷۵cm^۲$) و در داخل انکوباتور مرطوب با جوی دارای CO_2 ۵٪ و ۹۵ درصد هوا به طور معمول کشت و پاساژ داده شدند. جهت جدا نمودن سلول‌ها از کف فلاسک از محلول تریپسین همراه با EDTA (۰/۰۲ درصد) استفاده شد. شمارش سلول با هموسایتومتر انجام و در تمامی آزمون‌ها ابتدا درصد سلول‌های زنده با رنگ تریپان بلو تعیین گردید (همواره بالای ۹۵ درصد بودند).

ارزیابی سیتوتوکسیسیته سلولی: جهت سنجش اثر سیتوتوکسیسیته سلولی FB1، از روش MTT assay استفاده شد.[۱۴] ابتدا FB1 مورد نظر (۲۰۰ میکرولیتر) در مقدار کمی اتانول حل گردید و سپس جهت تهیه غلظت‌های مختلف آن (غلظت‌های بین صفر تا ۱۰۰ میکرومول) از محیط کشت RPMI استفاده شد. در سرتاسر این مطالعه

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-07]

از کشت‌های سلولی در فاز رشد و تکثیر استفاده گردید. دو رده سلولی AGS، SW742 و نیز لنفوسیت‌های انسانی جدا شده از خون محیطی به عنوان گروه کنترل استفاده شد. ابتدا ۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون سلولی معادل ۱۰ هزار سلول در محیط کشت کامل به چاهک‌های پلیت‌های ۹۶ حفره‌ای ریخته شد. سپس ۵۰ میکرولیتر محیط کشت کامل حاوی غلظت‌های مختلف فومونیسین به چاهک‌ها اضافه گردید. بدین ترتیب غلظت نهایی FB1 بین صفر تا ۱۰۰ میکرومول تنظیم گردید. هر غلظت FB1 در سه چاهک سنجش شد. سه چاهک دارای سلول و محیط کشت کامل به عنوان کنترل استفاده گردید. پلیت‌ها در شرایط ۳۷ $^{\circ}C$ و CO_2 ۵٪ و ۹۵٪ هوا به مدت ۷۲ ساعت انکوبه شدند. پس از پایان انکوباسیون، ۳۰ میکرولیتر محلول MTT (۲/۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر محلول بافر فسفات) به تمامی چاهک‌ها افزوده شده و پلیت به مدت یک ساعت دیگر انکوبه گردید. در پایان، پس از تخلیه آرام محیط کشت، کریستال‌های رنگ فورمازان راسب شده در سیتوپلاسم سلول‌ها با افزودن DMSO (۱۰۰ میکرولیتر) به هر چاهک حل شد. شدت رنگ با دستگاه ثبت الیزا در طول موج ۵۷۰ نانومتر و رفرانس ۶۳۰ نانومتر ثبت گردید. تمامی مراحل آزمون سه مرتبه تکرار شد.

کشت سلولی و آزمایشات In vitro: جهت القای سلول‌های هر رده سلولی (به طور جداگانه) در تولید سایتوکین‌های التهابی از LPS استفاده شد. کشت در پلیت‌های ۲۴ خانه‌ای با تعداد 10^6 سلول در هر یک از حفره‌های پلیت صورت گرفت. هر ۴۸ ساعت محیط کشت سلول‌ها تعویض گردید. قبل از تحریک سلول‌ها با لیپوپلی‌ساکارید، سلول‌های مورد آزمون به‌مدت سه روز در مجاورت فومونیسین FB1 (با غلظت‌های نهایی بین صفر تا ۱۰۰ میکرومول) قرار گرفتند. سلول‌های گروه کنترل با این مایکوتوکسین مجاور نشدند. سه عدد از حفرات پلیت حاوی سلول، فقط با LPS تحریک گردیدند و سه عدد از حفرات پلیت حاوی سلول، فقط با مایکوتوکسین FB1 (با ۱۰۰ میکرومول) تحریک شدند. جهت کنترل هر یک از رده‌های سلولی فوق در تولید سایتوکین‌های مورد بررسی، لنفوسیت‌های جدا شده از خون محیطی انسان سالم نیز همراه با هر یک از دو رده سلولی در چاهک‌های مجزا کشت داده شدند البته با شرایط یکسان و تعداد سلول یکسان (10^6 سلول)، با این تفاوت که فقط با غلظت ۱۰۰ میکرومول فومونیسین مجاور گردیدند. پلیت‌ها در انکوباتور ۳۷ درجه حاوی CO_2 ۵٪ نگه‌داری شدند. غلظت نهایی LPS در حفره‌های تحریک شده با این ماده ۱۰ng/ml بود و غلظت نهایی FB1 در حفره‌های حاوی این توکسین بین صفر تا ۱۰۰ میکرومول بود. ۲۴ ساعت بعد از شروع تحریک سلولی، برداشت مایع رویی کشت جهت اندازه‌گیری سایتوکین‌ها صورت گرفت. این مایع رویی کشت در درجه حرارت ۲۰- $^{\circ}C$ تا زمان اندازه‌گیری سایتوکین‌های مورد نظر نگه‌داری شدند.

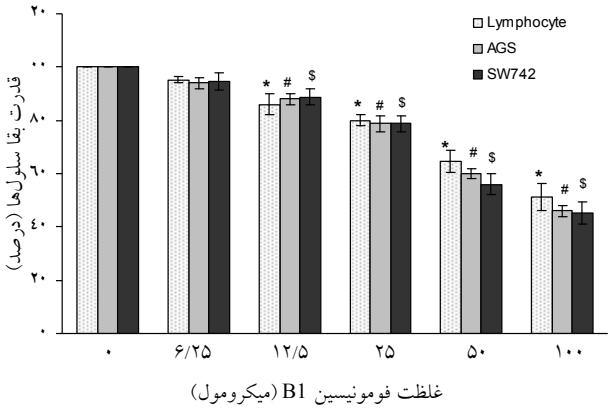
اندازه‌گیری سایتوکین‌ها: اندازه‌گیری سایتوکین‌های پیش التهابی با استفاده از کیت شامل TNF-α، IL-1β و IL-8 (Bender MedSystem GmbH Campus Vienna Biocenter 2 1030 Viena, Austria) و به روش الیزا (ELISA) (S.NO:105501116, Austria) مطابق با دستورات کمپانی سازنده کیت انجام گردید. هنگام اندازه‌گیری هر کدام از سایتوکین‌ها، مایع رویی حاصل از محیط کشت از ۲۰- $^{\circ}C$ خارج گردید. دستورالعمل مراحل اندازه‌گیری همه سایتوکین‌های اندازه‌گیری شده، یکسان بود با این تفاوت که آنتی‌بادی‌های اختصاصی Coating و Detector متفاوت بودند. میزان جذب نور برای هر کدام از چاهک‌های پلیت الایزا با طول موج ۴۵۰ نانومتر توسط دستگاه Reader خوانده و ثبت گردید و غلظت سایتوکین هر کدام از چاهک‌ها از روی منحنی استاندارد با اندازه‌گیری سایتوکین آماده که همراه کیت توسط کمپانی تهیه شده بود استخراج گردید. میزان سایتوکین اینترلوکین- ۸ بر حسب نانوگرم به ازای هر میلی‌لیتر بیان شده ولی دو سایتوکین‌های فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین-۱ بتا بر حسب پیکوگرم به ازای هر میلی‌لیتر استخراج گردید. جهت آنالیز آماری داده‌ها از SPSS ویراست ۱۶ استفاده گردید. در مورد هر یک از سایتوکین‌ها، برای مقایسه بین سری غلظت‌های فومونیسین از آزمون آماری Krus-Kall Wallis و برای مقایسه هر سری غلظت فومونیسین با سری مرجع (سلول‌هایی که فقط با LPS تحریک شده بودند بدون مجاورت با فومونیسین) از آزمون آماری Mann-Whitney U test استفاده گردید.

یافته‌ها

اثر فومونیسین B1 بر سمیت سلولی: اثر FB1 بر سمیت سلول‌های به‌کار گرفته شده شامل AGS، SW742 و لنفوسیت‌های انسانی وابسته

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-07]

به غلظت بوده است. سمیت سلول‌ها در غلظت‌های بالای FB1 (۵۰ و ۱۰۰ میکرومول) معنی‌دار بوده است (P<۰/۰۵) (نمودار ۱). اثر فومونیسین B1 بر تولید سایتوکین‌های التهابی: FB1 باعث مهار تولید سیتوکین اینترلوکین- ۸ گردید. همان‌طوری‌که در روش مطالعه گفته شد، LPS با تحریک هر کدام از رده‌های سلولی AGS و یا SW742 باعث تولید اینترلوکین- ۸ خواهد شد. در مرحله‌ای از این آزمایش که سلول‌های AGS و یا SW742 با غلظت‌های مختلف FB1 (بین صفر تا ۱۰۰ میکرومول) مجاور شده بودند، به‌علت تاثیر این توکسین، اینترلوکین- ۸ تولید شده به میزان قابل توجهی کاهش داشت (نمودار ۲). در واقع اثر FB1 در کاهش تولید این سایتوکین وابسته به غلظت بود و با افزایش غلظت فومونیسین، میزان تولید اینترلوکین- ۸ کاهش بیش‌تری نشان داد. این کاهش برای هر دو نوع رده سلولی AGS و SW742 وجود داشت، منتها سلول SW742 با تحریک LPS در مقایسه با رده سلولی AGS، میزان کم‌تری سایتوکین را تولید نمود. کاهش اینترلوکین- ۸ توسط رده سلولی آدنوکارسینومای کولون با غلظت‌هایی از FB1 (بین ۱۲/۵ تا ۱۰۰ میکرومول) معنی‌دار بود (P<۰/۰۵). در مورد سلول‌های کنترل (لنفوسیت‌ها)، نتایج نشان داد که سطح میزان سایتوکین اینترلوکین- ۸ تولید شده توسط این سلول‌ها اندکی بیش‌تر از رده سلولی AGS بود (۳/۳۲۶ng/ml) توسط لنفوسیت‌های خون محیطی و ۲/۶۳۰ng/ml توسط رده سلولی AGS) و با مجاور نمودن FB1 (غلظت ۱۰۰ میکرومول) این میزان کاهش معنی‌دار پیدا نمود (۲/۹۳۰ng/ml) توسط لنفوسیت‌های خون محیطی) (P=۰/۰۳). هم‌چنین FB1 باعث افزایش تولید فاکتور نکروز توموری آلفا گردید. سلول‌های AGS و SW742 مجاور شده با غلظت‌های مختلف FB1 (بین ۶/۲۵ تا ۱۰۰ میکرومول)، به‌علت تاثیر این توکسین، فاکتور نکروز توموری آلفا تولید شده به میزان قابل توجهی افزایش داشت (نمودار ۳). در واقع اثر فومونیسین در افزایش تولید این سایتوکین وابسته به دوز بوده و با افزایش غلظت FB1، میزان تولید فاکتور نکروز توموری آلفا، افزایش بیش‌تری نشان داد. این افزایش برای هر دو نوع رده سلولی AGS و SW742 وجود داشت، منتها سلول SW742 با تحریک LPS، در مقایسه با رده سلولی AGS میزان بیش‌تری از فاکتور نکروز توموری آلفا را تولید نمود. افزایش فاکتور نکروز توموری آلفا توسط رده سلولی آدنوکارسینومای کولون با غلظت‌های بین ۶/۲۵ تا ۱۰۰ میکرومول از FB1، معنی‌دار بود (P<۰/۰۵) در حالی‌که برای رده سلولی اپیتلیال معده، این افزایش با غلظت‌های بین ۲۵ تا ۱۰۰ میکرومول از FB1 معنی‌دار بود (نمودار ۳). در مورد لنفوسیت‌های خون محیطی، نتایج نشان داد که سطح میزان فاکتور نکروز توموری آلفا تولید شده توسط این سلول‌ها بعد از تحریک با LPS در مقایسه با رده سلولی SW742 کاهش داشت (۷۶۳pg/ml توسط لنفوسیت‌های خون محیطی و ۲۰۱۰pg/ml توسط رده سلولی SW742) و با مجاور نمودن FB1 (غلظت ۱۰۰ میکرومول) این میزان افزایش معنی‌دار پیدا نمود (۹۸۳pg/ml توسط لنفوسیت‌های خون محیطی) (P=۰/۰۴). هم‌چنین فومونیسین B1 باعث افزایش تولید اینترلوکین- ۱ بتا گردید. در سلول‌های AGS و SW742 با مجاورت غلظت‌های مختلف FB1 (بین ۶/۲۵ تا ۱۰۰ میکرومول)، به‌علت تاثیر این توکسین، تولید اینترلوکین- ۱ بتا به میزان قابل توجهی افزایش داشت (نمودار ۴). در واقع اثر فومونیسین در افزایش این سایتوکین وابسته به دوز بوده و با افزایش غلظت فومونیسین، میزان تولید اینترلوکین- ۱ بتا، افزایش بیش‌تری نشان داد. این افزایش برای هر دو نوع رده سلولی AGS و SW742 وجود داشت، منتها سلول SW742 با تحریک LPS، در مقایسه با رده سلولی AGS میزان بیش‌تری

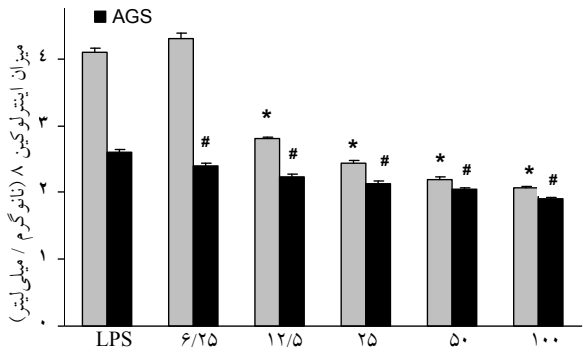


نمودار- ۱: اثرات فومونیسین B1 بر سمیت رده سلول‌های اپیتلیال معده، کولون و لنفوسیت‌های فرد سالم.

همه داده‌ها برحسب میانگین ± خطای استاندارد نشان داده شده است. در صد زنده بودن سلول‌ها (میانگین سه آزمون مستقل) بعد از مجاورت فومونیسین B1 در مقایسه با سلول‌های کنترل بیان شده است. مقایسه هر غلظت فومونیسین B1 با گروه کنترل (غلظت صفر) و معنی‌دار بودن آزمون آماری آن (P<۰/۰۵) با علامت‌های مشخص (*،#، $) نشان داده شده است.

AGS= Gastric epithelial cell line ،SW742= Colon adenocarcinoma cell line

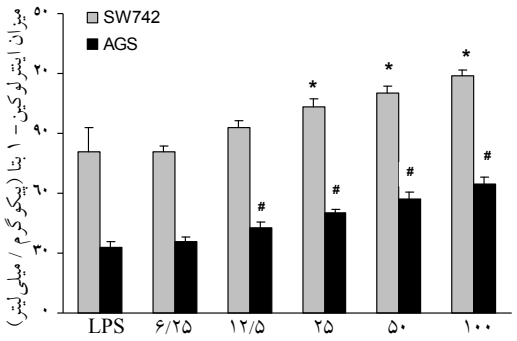
[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-07]



نمودار- ۲: اثر فومونیسین B1 بر تولید اینترلوکین- یک بتا توسط رده سلول‌های اپیتلیال معده، کولون و لنفوسیت‌های فرد سالم.

همه داده‌ها برحسب میانگین ± خطای استاندارد نشان داده شده است. درصد زنده بودن سلول‌ها (میانگین سه آزمون مستقل) بعد از مجاورت فومونیسین B1 در مقایسه با سلول‌های کنترل، بیان شده است. مقایسه هر غلظت فومونیسین B1 با گروه LPS و معنی‌دار بودن آزمون آماری آن (P<۰/۰۵) با علامت‌های مشخص (*،#) نشان داده شده است. LPS= Lipopolysacharide

AGS=Gastric epithelial cell line, SW742= Colon adenocarcinoma cell line

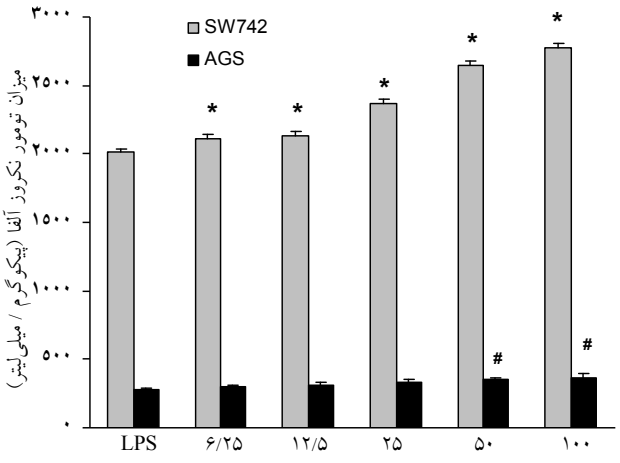


نمودار- ٤: اثر فومونیسین B1 بر تولید اینترلوکین- ۸ توسط رده سلول‌های اپیتلیال معده، کولون و لنفوسیت‌های فرد سالم.

همه داده‌ها برحسب میانگین ± خطای استاندارد نشان داده شده است. درصد زنده بودن سلول‌ها (میانگین سه آزمون مستقل) بعد از مجاورت فومونیسین B1 در مقایسه با سلول‌های کنترل، بیان شده است. مقایسه هر غلظت فومونیسین B1 با گروه LPS و معنی‌دار بودن آزمون آماری آن (P<۰/۰۵) با علامت‌های مشخص (*،#، $) نشان داده شده است. LPS=Lipopolysacharide

AGS= Gastric epithelial cell line, SW742= Colon adenocarcinoma cell line

از سایتوکین اینترلوکین- ۱ بتا را تولید نمود. افزایش اینترلوکین- ۱ بتا توسط هر دو رده سلولی، آدنوکارسینومای کولون و رده سلولی اپیتلیال معده، با غلظت‌های FB1 بین ۲۵ تا ۱۰۰ میکرومول معنی‌دار بود (P<۰/۰۵) (نمودار ۴). در مورد لنفوسیت‌های خون محیطی، نتایج نشان داد که سطح میزان اینترلوکین- ۱ بتا تولید شده توسط این سلول‌ها بعد از تحریک با LPS در مقایسه با رده سلولی AGS افزایش داشت (۶۹/۳pg/ml توسط لنفوسیت‌های خون محیطی و ۳۲/۶pg/ml توسط رده سلولی AGS) و با مجاورت FB1 (۱۰۰ میکرومول) این میزان افزایش معنی‌دار پیدا نمود (۱۰۹pg/ml توسط لنفوسیت‌های خون محیطی) با مجاورت نمودن فومونیسین) (P=۰/۰۳).



نمودار- ۳: اثر فومونیسین B1 بر تولید تومور نکروز آلفا توسط رده سلول‌های اپیتلیال معده، کولون و لنفوسیت‌های فرد سالم.

همه داده‌ها برحسب میانگین ± خطای استاندارد نشان داده شده است. درصد زنده بودن سلول‌ها (میانگین سه آزمون مستقل) بعد از مجاورت فومونیسین B1 در مقایسه با سلول‌های کنترل، بیان شده است. مقایسه هر غلظت فومونیسین B1 با گروه LPS و معنی‌دار بودن آزمون آماری آن (P<۰/۰۵) با علامت‌های مشخص (*،#) نشان داده شده است. LPS=Lipopolysacharide

AGS= Gastric epithelial cell line, SW742= Colon adenocarcinoma cell line

بحث

نتایج مطالعه حاضر نشان داد که فومونیسین B1 موجب افزایش میزان تولید سایتوکین‌های پیش التهابی نظیر اینترلوکین- ۱ بتا و فاکتور نکروز توموری آلفا و کاهش اینترلوکین- ۸ در رده‌های سلولی اپیتلیال معده و آدنوکارسینومای کولون گردید و این افزایش و یا کاهش در میزان تولید سایتوکین‌ها وابسته به غلظت بوده و با افزایش غلظت فومونیسین B1، اثرات آن بر میزان سایتوکین‌های تولید شده

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-07]

توسط رده‌های سلولی به‌کار گرفته شده، شدیدتر بوده است. هم‌چنین این نتایج نشان داد میزان تولید این سایتوکین‌ها در رده سلولی SW742 در مقایسه با رده سلولی AGS بیش‌تر می‌باشد. مطالعات گذشته نشان دادند که التهاب یک پاسخ فیزیولوژیک سلول و یا بافت به محرک‌های مختلف می‌باشد. التهاب حاد با یک پاسخ عمومی (پاسخ مرحله حاد) با تغییر در میزان پروتیین‌های پلاسما مشخص می‌شود. هم‌چنین تداوم پاسخ ایمنی منجر به التهاب مزمن (با عواقب پاتولوژیک) می‌گردد. در جریان یک التهاب، مدیاتورهای مختلفی به‌طور اختصاصی و غیراختصاصی توسط سلول‌های سیستم ایمنی ترشح می‌شوند که موجب تشدید یا تقویت پاسخ‌های ایمنی می‌گردند. سایتوکین‌ها از جمله این مدیاتورها بوده که در توسعه التهاب حاد یا مزمن نقش قابل توجهی ایفا می‌کنند. نشان داده شده است که اینترلوکین- ۸ با فعالیت کموکاینی خود در ارتشاح لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها به ناحیه التهابی نقش کلیدی ایفا می‌کند.[۲۲] هم‌چنین فاکتور نکروز توموری آلفا نوعی سایتوکین پیش التهابی است که مهم‌ترین منبع ترشح این سایتوکین توسط دودمان سلولی مونوسیت/ ماکروفاژ می‌باشد، اگرچه لنفوسیت‌های T، نوتروفیل‌ها و ماست‌سل‌ها نیز فاکتور نکروز توموری آلفا را تولید می‌نمایند.[۱۳] هم‌چنین اینترلوکین- ۱ بتا نوع دیگری از سایتوکین‌های پیش التهابی درگیر در پاسخ‌های التهابی می‌باشد که توسط انواعی از سلول‌ها، شامل مونوسیت‌ها، ماکروفاژها، سلول‌های فیبروبلاست و سلول‌های اندوتلیال تولید می‌شود.[۱۴] اینترلوکین- ۱ بتا و فاکتور نکروز توموری آلفا، روی ماکروفاژها و سلول‌های اندوتلیال اثر کرده و باعث تولید کموکاین‌هایی می‌شوند که با افزایش قدرت اتصال این سلول‌ها به اندوتلیوم به‌عنوان یک فاکتور کموتاکتیک قوی موجب نفوذ نوتروفیل‌ها به ناحیه التهاب می‌گردند.[۱۵] در مورد نقش فومونیسین B1 در تولید سایتوکین‌ها و یا تداخل در میزان ترشح آن‌ها مطالعات چندی صورت گرفته است که نتایج آن‌ها نسبت به هم متفاوت بوده است. در تعدادی از مطالعات فومونیسین B1 به‌عنوان یک عامل تحریک کننده در تولید سایتوکین‌های التهابی و در تعدادی دیگر از مطالعات این مایکوتوکسین به‌عنوان عامل مهار کننده تولید سایتوکین‌های التهابی مطرح شده است.[۸و۲۳] اما هیچ‌کدام از این مطالعات در سلول‌های اپیتلیال معده و کولون صورت نگرفته است. در مطالعه حاضر با مجاور نمودن این سلول‌ها با غلظت‌های مختلف از فومونیسین B1، قبل از تحریک آن‌ها با لیپوپلی‌ساکارید، چنین مشاهده شد که این مایکوتوکسین، در یک رفتار وابسته به دوز، از طرفی موجب افزایش تولید فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین- ۱ بتا و از طرف دیگر باعث کاهش تولید اینترلوکین- ۸ در رده‌های سلولی معده و کولون گردید. همان‌طوری‌که گزارش شده، اینترلوکین- ۸ در ارتشاح لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌ها به ناحیه التهابی نقش کلیدی ایفا می‌کند.[۲۴] چنین به‌نظر می‌رسد که فومونیسین B1 در روده میزبان با تاثیر بر مهار سنتز اینترلوکین- ۸ باعث خواهد شد که تعداد لنفوسیت‌ها و سلول‌های پلی‌مرف در ناحیه التهابی کاهش یابد و در نتیجه فعالیت آن‌ها در از بین بردن باکتری‌های روده‌ای و یا مهاجم کاسته شود و این عمل منجر به تجمع این باکتری‌ها و یا توسعه التهاب و یا ایجاد عفونت در بافت‌های روده‌ای گردد. تایید این نظریه را در مطالعه‌ای که توسط Sansonetti انجام شده را می‌توان یافت.[۲۵] او نشان داد که عفونت تجربی توسط باکتری شیگلا در روده خرگوش، زمانی‌که ترشح اینترلوکین- ۸ خنثی گردد، باعث تجمع سه برابری این باکتری در بافت‌های روده‌ای در مقایسه با گروه کنترل خواهد شد. همین‌طور مطالعات نشان داده که اینترلوکین- ۸ علاوه بر تاثیر بر سایر سلول‌های ایمنی از قبیل سلول‌های T و سلول‌های دندریتیک، باعث تسریع در تکثیر سلول‌های اپی‌تلیال روده و همین‌طور باعث تداخل در مرحله ترمیم این سلول‌ها در زمان آسیب سلولی شود.[۲۶و۲۷] لذا فومونیسین B1 با کاهش سنتز اینترلوکین- ۸ می‌تواند باعث ممانعت در ترمیم سلول‌های اپیتلیال و به طور کلی اختلال در ساختار طبیعی این سلول‌ها گردد. از طرفی مطالعات تجربی در مورد نقش فاکتور نکروز توموری آلفا، نشان داده که این سایتوکین همراه با اینترلوکین- ۸ در تنظیم تکثیر سلول‌های اپیتلیال روده مشارکت دارد.[۲۶] علاوه بر این فاکتور نکروز توموری آلفا به عنوان یک میتوژن در تکثیر سلول‌های اپیتلیال روده معرفی شده،[۲۶] از این‌رو فومونیسین B1 با افزایش سنتز فاکتور نکروز توموری آلفا و یا با مهار تولید اینترلوکین- ۸ می‌تواند باعث تکثیر بیش از حد سلول‌های اپیتلیال روده و یا باعث تداخل در تنظیم تکثیر این سلول‌ها گردد. مطالعات گذشته نشان دادند که فومونیسین B1 تکثیر لنفوسیت‌ها را کاهش داده و موجب کاهش سنتز آنتی‌بادی اختصاصی می‌شود.[۹] هم‌چنین آن با اثر بر روی کارایی و عملکرد مراکز سیستم دفاعی، باعث کاهش پاسخ‌های ایمنی و ایجاد اختلال در اعمال

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-07]

ماکروفاژها و لنفوسیت‌ها می‌گردد.[۱۱] در سال ۲۰۰۷ Chiba در مطالعه‌ای که جهت ارزیابی اثر فومونیسین B1 در بیان سایتوکین‌ها در ماست‌سل‌های تحت تاثیر سرامید انجام داد، گزارش نمود که فومونیسین B1 از طریق مهار سنتز سرامید، تولید فاکتور نکروز تومووری آلفا و اینترلوکین- ۶ را در سلول‌های فوق، که با لیپوپلی‌ساکارید تحریک شده بودند، افزایش می‌دهد. با در نظر گرفتن این‌که هر دو سایتوکین، فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین- ۶، جز سایتوکین‌های پیش التهابی می‌باشند، نتایج مطالعه این محققین با نتایج مطالعه حاضر هم‌خوانی دارد.[۲۸] در سال ۲۰۰۸، Odhav B با مطالعه‌ای که بر روی لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌های جدا شده از خون محیطی افراد سالم و بیماران مبتلا به سرطان پستان و سرطان مری انجام داد، به این نتیجه رسید که فومونیسین B1 علاوه بر کاهش تعداد لنفوسیت‌ها و نوتروفیل‌های افراد مورد بررسی، باعث مهار تولید سایتوکین‌های TNF-α و فاکتور محرک کلنی گرانولوسیت‌ها، توسط این سلول‌ها می‌گردد. در مجموع به این نتیجه رسید که فومونیسین B1، اثر مهارکنندگی بر سیستم ایمنی انسان خصوصاً در افراد مبتلا به سرطان را دارد.[۲۳] در مطالعه دیگری Bouhet با هدف بررسی اثر فومونیسین B1 بر روی پاسخ ایمنی دستگاه گوارش (In vivo و In vitro)، از یک طرف به ۹ سر خوک روزانه ۰/۵ میلی‌گرم فومونیسین B1 خالص شده به ازا هر کیلوگرم وزن بدن، به مدت هفت روز خوراندند، با بررسی نمونه‌های ایلئوم، از نظر تولید سایتوکین‌های التهابی، به این نتیجه رسید که FB1 بیان اینترلوکین- ۸ را در سطح mRNA و پروتیین به صورت وابسته به دوز کاهش می‌دهد از طرف دیگر، آن‌ها در تجربیات In vitro با به‌کارگیری رده سلولی جدا شده از خوک نیز به همین نتیجه رسیده بودند.[۲۹] مطالعه آن‌ها با بررسی حاضر در مورد اثر فومونیسین B1 بر تولید اینترلوکین- ۸ کاملاً هم‌خوانی دارد. در مطالعه دیگری که توسط Bhandari صورت گرفته، نشان داده شده است که با تزریق زیر جلدی FB1 به یک گروه موش (روزانه به مدت پنج روز با دوزی برابر ۲/۲۵mg/kg) باعث افزایش TNF-α و IL-1β می‌گردد.[۳۰] این نتایج هم با نتایج مطالعه حاضر توافق دارد. در قسمت دیگر از مطالعه حاضر، ما نشان دادیم که میزان سطح ترشح سایتوکین IL-1β و TNF-α در اثر مجاورت با فومونیسین B1 در رده سلولی آدنوکارسینومای کولون نسبت به رده‌های سلولی اپیتلیال معده افزایش داشت. ممکن است علت این تفاوت در سطح تولید سایتوکین در دو رده سلولی فوق این باشد که بیش‌تر اثرات فومونیسین B1 از قبیل ممانعت از سنتز سرامید در روده صورت می‌گیرد[۳۱] و لذا سلول‌های روده در مقایسه با سلول‌های معده به این ترکیب بیش‌تر حساس هستند. در تایید این نظریه، مطالعه‌ای است که توسط Kouadio صورت گرفته، نشان داد که از بین رده‌های سلولی که نسبت به FB1 بیش‌تر حساس هست، رده سلولی Caco-2 (شناخته شده‌ترین رده سلولی کولون انسان) می‌باشد که در این رده سلولی متابولیسم میتوکندری با غلظتی از FB1 (معادل ۲۱ میکرومول) تحت تاثیر این توکسین قرار خواهد گرفت.[۳۲] مطالعات دیگر محققین نشان داده که بعد از تزریق یک دوز FB1 (که با کربن رادیواکتیو نشان‌دار شده) در مواد غذایی میمون، ۲۴ ساعت بعد، قسمت اعظم این توکسین در سلول‌های روده یافت شد.[۳۳] از طرفی، دفع FB1 از طریق مجاری صفراوی صورت می‌گیرد که در نهایت در کیسه صفرا جمع و بعد به روده‌ها بازگشت می‌نماید و بدین ترتیب باعث افزایش مجاورت این ماده با سلول‌های روده خواهد شد.[۳۴] در مجموع مطالعات گذشته نشان داد که ارتباط قوی بین التهاب معده و بروز سرطان معده و مری وجود دارد و آتروفی بدنه معده، یک زخم پروکاسور در بروز سرطان معده می‌باشد[۱۶و۱۷] و التهاب یک معده آتروفیک، یک ریسک فاکتور برای بروز سرطان معده غیر کاردیایی می‌باشد.[۱۸] هم‌چنین نشان داده شد که ارتباطی بین التهاب مزمن و بروز سرطان معده وجود دارد و وجود التهاب مزمن منجر به آتروفی، متاپلازی، دیس‌پلازی و سرانجام سرطان معده می‌گردد.[۱۹] گاستریت آتروفیک مزمن و متاپلازی روده‌ای ناشی از آن، به عنوان شرایط پیش‌ساز سرطان معده از نوع روده‌ای می‌باشند. هم‌چنین در مطالعات دیگر نشان داده شد که سرطان معده انسان، در اثر آتروفی غدد اکسینتیک (از دست رفتن سلول‌های جداری اسیدساز) و تغییرات خطی هیپرپلازی و متاپلازی در مخاط معده می‌گردد.[۳۵-۳۷] مطالعات اپیدمیولوژی در برخی نقاط آفریقای جنوبی، ژاپن و چین نشان داده که وقوع سرطان مری و معده همراه با سطوح بالای قارچ *فوزاریوم ورتی سیلیوییدی* و افزایش غلظت FB1 در ذرت در حال رشد در مناطق پر خطر نسبت به مناطق کم خطر می‌باشد، به علاوه موارد انفرادی سرطان مری در افرادی که مصرف ذرت بالا دارند نسبت به گروهی که مصرف کم‌تری دارند نشان داده شده است. چنین الگویی در نواحی با شیوع بالای سرطان مری مانند ایران، ایتالیا، کنیا، آمریکا

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-07]

و برزیل مشاهده شده است.[۴۱-۳۸] نتیجه این‌که این امکان وجود دارد که مصرف فومونیسین، به‌طور غیر مستقیم و طولانی‌مدت با ایجاد التهاب و آتروفی در ایجاد سرطان‌های مری و معده نقش به‌سزایی خواهد داشت. هرچند مطالعات تکمیلی و تجربی برای اثبات این ادعا مورد نیاز می‌باشد. بنابراین کنترل رشد قارچ و تولید مایکوتوکسین‌ها بسیار مهم است. کنترل رشد قارچ در مواد خوراکی از طریق نگه‌داشتن مواد در رطوبت پایین، استفاده از تجهیزات تمیز و بازدارنده‌های رشد قارچ است. غلات و سایر مواد خوراکی خشک باید در رطوبت کم‌تر از ۱۴ درصد نگه‌داری شوند. مایکوتوکسین‌ها با تاخیر در برداشت محصولات کشاورزی و بارندگی افزایش می‌یابند. غلظت مایکوتوکسین‌ها در ذرات ریز و دانه‌های شکسته یا آسیب دیده محصولات حداکثر است. پس تمیز کردن می تواند به کاهش غلظت مایکوتوکسین‌ها کمک کند. انبار مواد غذایی بایستی از باران و سایر منابع آبی حفظ شود. تهویه انبار غلات برای خشک نگه‌داشتن مواد مهم است. نفوذ هوا پس از سیلو کردن می‌تواند به رشد میکروارگانیسم‌های مقاوم به اسید، افزایش PH و سپس رشد قارچ کمک کند. بنابراین استفاده از بازدارنده‌های شیمیایی برای رشد قارچ در صنعت خوراک حایز اهمیت است. به طور کلی هدف از این توصیه‌ها، ایجاد اقداماتی برای جلوگیری از سموم قارچی در مواد غذایی انسان و خوراک دام و طیور و محصولات آن‌ها می‌باشد و اگر قرار باشد وقوع سموم قارچی مهم شناخته شود باید به حداقل ممکن تقلیل یافته و اقدامات پیشگیری و حفاظتی در تمام طول زنجیره غذایی شامل زمان‌های کاشت، برداشت، عمل‌آوری تا انبار این مواد و عرضه به بازار مورد توجه قرار گیرد. نتایج مطالعه حاضر نشان داد که فومونیسین B1 بر روی تولید سایتوکین‌های التهابی توسط رده‌های سلولی روده و معده اثر می‌گذارد. از یک طرف این مایکوتوکسین باعث مهار تولید اینترلوکین ۸ در رده‌های سلولی فوق می‌گردد و از طرفی باعث افزایش سنتز اینترلوکین- ۱ بتا و فاکتور نکروز تومووری آلفا می‌شود. با در نظر گرفتن نقش اینترلوکین- ۸ در تسریع تکثیر سلول‌های اپیتلیال روده و همین‌طور نقش این سایتوکین در مراحل ترمیم این سلول‌ها در زمان آسیب سلولی، چنین به‌نظر می‌رسد که فومونیسین B1 با کاهش سنتز اینترلوکین- ۸ می‌تواند باعث ممانعت در ترمیم سلول‌های اپیتلیال و به طور کلی اختلال در ساختار طبیعی این سلول‌ها گردد. همین‌طور با توجه به فعالیت فاکتور نکروز توموری آلفا که گزارش شده که این سایتوکین همراه با اینترلوکین- ۸ در تنظیم تکثیر سلول‌های اپیتلیال روده مشارکت دارد، به‌علاوه فاکتور نکروز توموری آلفا به عنوان یک میتوژن در تکثیر سلول‌های اپیتلیال روده معرفی شده است، از این‌رو فومونیسین B1 با افزایش سنتز فاکتور نکروز توموری آلفا و یا با مهار تولید اینترلوکین- ۸ می‌تواند باعث تکثیر بیش از حد سلول‌های اپیتلیال روده و یا باعث تداخل در تنظیم تکثیر این سلول‌ها گردد. در مجموع نتایج مطالعه حاضر نشان می‌دهد که فومونیسین B1 موجب افزایش سایتوکین‌های التهابی در رده‌های سلولی روده و معده شده است. این اثرات می‌تواند پیش زمینه‌ای در بروز یا کمک در توسعه التهاب و به تبع آن آتروفی باشد.

سپاسگزاری: تحقیق حاضر با استفاده از حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی تهران در قالب طرح تحقیقاتی با عنوان "بررسی اثرات فومونیسین B1 بر تولید سایتوکین‌های التهابی در سلول‌های اپیتلیال بافت معده در In vitro" با کد ۸۳۳۹ در سال ۱۳۸۸ انجام گرفت که بدینوسیله نویسندگان مراتب تقدیر و تشکر خود را از مسئولین آن ابراز می‌دارند.

References

1. Dutton MF. Fumonisins, mycotoxins of increasing importance: their nature and their effects. *Pharmacol Ther* 1996;70(2):137-61.
2. Oswald IP, Marin DE, Bouhet S, Pinton P, Taranu I, Accensi F. Immunotoxicological risk of mycotoxins for domestic animals. *Food Addit Contam* 2005;22(4):354-60.
3. Stockmann-Juvala H, Savolainen K. A review of the toxic effects and mechanisms of action of fumonisin B1. *Hum Exp Toxicol* 2008;27(11):799-809.
4. Merrill AH Jr, Sullards MC, Wang E, Voss KA, Riley RT. Sphingolipid metabolism: roles in signal transduction and disruption by fumonisins. *Environ Health Perspect* 2001;109 Suppl 2:283-9.
5. Bhandari N, Sharma RP. Fumonisin B(1)-induced alterations in cytokine expression and apoptosis signaling genes in mouse liver and kidney after an acute exposure. *Toxicology* 2002;172(2):81-92.
6. Riley RT, Voss K, Norred WP, Sharma RP, Wang E, Merrill Jr AH. Fumonisins: mechanism of mycotoxicity. *Rev Med Vet* 1998;149:617-26.
7. Bondy GS, Pestka JJ. Immunomodulation by fungal toxins. *J Toxicol Environ Health B Crit Rev* 2000;3(2):109-43.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-07]

8. Taranu I, Marin DE, Bouhet S, Pascale F, Bailly JD, Miller JD, et al. Mycotoxin fumonisin B1 alters the cytokine profile and decreases the vaccinal antibody titer in pigs. *Toxicol Sci* 2005;84(2):301-7
9. Marin DE, Taranu I, Pascale F, Lionide A, Burlacu R, Bailly JD, et al. Sex-related differences in the immune response of weanling piglets exposed to low doses of fumonisin extract. *Br J Nutr* 2006;95(6):1185-92.
10. Müller G, Kielstein P, Rosner H, Berndt A, Heller M, Köhler H. Studies on the influence of combined administration of ochratoxin A, fumonisin B1, deoxynivalenol and T2 toxin on immune and defence reactions in weaner pigs. *Mycoses* 1999;42(7-8):485-93.
11. Qureshi MA, Garlich JD, Hagler WM Jr, Weinstock D. Fusarium proliferatum culture material alters several production and immune performance parameters in White Leghorn chickens. *Immunopharmacol Immunotoxicol* 1995;17(4):791-804.
12. Pandolfi F, Cianci R, Pagliari D, Landolfi R, Cammarota G. Cellular mediators of inflammation: tregs and TH17 cells in gastrointestinal diseases. Mediators Inflamm 2009;2009:132028.
13. Feldmann M, Maini RN. Anti-TNF alpha therapy of rheumatoid arthritis: what have we learned? *Annu Rev Immunol* 2001;19:163-96.
14. Shirakawa F, Saito K, Bonagura CA, Galson DL, Fenton MJ, Webb AC, et al. The human prointerleukin 1 beta gene requires DNA sequences both proximal and distal to the transcription start site for tissue-specific induction. *Mol Cell Biol* 1993;13(3):1332-44.
15. Maes M. The cytokine hypothesis of depression: inflammation, oxidative & nitrosative stress (IO&NS) and leaky gut as new targets for adjunctive treatments in depression. *Neuro Endocrinol Lett* 2008;29(3):287-91.
16. Korstanje A, van Eeden S, Offerhaus JA, Waltman FL, Hartog G, Roelandse FW, et al. Comparison between serology and histology in the diagnosis of advanced gastric body atrophy: a study in a Dutch primary community. *J Clin Gastroenterol* 2008;42(1):18-22.
17. Zavros Y, Waghray M, Tessier A, Bai L, Todisco A, L Gumucio D, et al. Reduced pepsin A processing of sonic hedgehog in parietal cells precedes gastric atrophy and transformation. *J Biol Chem* 2007;282(46):33265-74.
18. Derakhshan MH, Malekzadeh R, Watabe H, Yazdanbod A, Fyfe V, Kazemi A, et al. Combination of gastric atrophy, reflux symptoms and histological subtype indicates two distinct aetiologies of gastric cardia cancer. *Gut* 2008;57(3):298-305.
19. Fox JG, Wang TC. Inflammation, atrophy, and gastric cancer. *J Clin Invest* 2007;117(1):60-9.
20. Ghiasian SA, Maghsood AH, Yazdanpanah H, Shephard GS, Van Der Westhuizen L, Vismer HF, et al. Incidence of Fusarium verticillioides and levels of fumonisins in corn from main production areas in Iran. *J Agric Food Chem* 2006;54(16):6118-22.
21. Marasas WF, Kriek NP, Fincham JE, van Rensburg SJ. Primary liver cancer and oesophageal basal cell hyperplasia in rats caused by Fusarium moniliforme. *Int J Cancer* 1984;34(3):383-7.
22. Hoch RC, Schraufstätter IU, Cochrane CG. In vivo, in vitro, and molecular aspects of interleukin-8 and the interleukin-8 receptors. *J Lab Clin Med* 1996;128(2):134-45.
23. Odhav B, Adam JK, Bhoola KD. Modulating effects of fumonisin B1 and ochratoxin A on leukocytes and messenger cytokines of the human immune system. *Int Immunopharmacol* 2008;8(6):799-809
24. Dinarello CA. Proinflammatory and anti-inflammatory cytokines as mediators in the pathogenesis of septic shock. *Chest* 1997;112(6 Suppl):321S-329S.
25. Sansonetti PJ, Arondel J, Huerre M, Harada A, Matsushima K. Interleukin-8 controls bacterial transepithelial translocation at the cost of epithelial destruction in experimental shigellosis. *Infect Immun* 1999;67(3):1471-80.
26. Zachrisson K, Neopikhanov V, Wretlind B, Uribe A. Mitogenic action of tumour necrosis factor-alpha and interleukin-8 on explants of human duodenal mucosa. *Cytokine* 2001;15(3):148-55.
27. Maheshwari A, Lacson A, Lu W, Fox SE, Barleycorn AA, Christensen RD, et al. Interleukin-8/CXCL8 forms an autocrine loop in fetal intestinal mucosa. *Pediatr Res* 2004;56(2):240-9.
28. Chiba N, Masuda A, Yoshikai Y, Matsuguchi T. Ceramide inhibits LPS-induced production of IL-5, IL-10, and IL-13 from mast cells. *J Cell Physiol* 2007;213(1):126-36.
29. Bouhet S, Le Dorze E, Peres S, Fairbrother JM, Oswald IP. Mycotoxin fumonisin B1 selectively down-regulates the basal IL-8 expression in pig intestine: in vivo and in vitro studies. *Food Chem Toxicol* 2006;44(10):1768-73.
30. Bhandari N, Raghubir P, Sharma. Modulation of selected cell signaling genes in mouse liver by fumonisin B1. *Chem Biol Interact* 2002;139(3):317-31.
31. Merrill AH Jr, Sullards MC, Wang E, Voss KA, Riley RT. Sphingolipid metabolism: roles in signal transduction and disruption by fumonisins. *Environ Health Perspect* 2001;109 Suppl 2:283-9.
32. Kouadio JH, Mobio TA, Baudrimont I, Moukha S, Dano SD, Creppy EE. Comparative study of cytotoxicity and oxidative stress induced by deoxynivalenol, zearalenone or fumonisin B1 in human intestinal cell line Caco-2. *Toxicology* 2005;213(1-2):56-65.
33. Shephard GS, Thiel PG, Sydenham EW, Savard ME. Fate of a single dose of 14C-labelled fumonisin B1 in vervet monkeys. *Nat Toxins* 1995;3(3):145-50.
34. Prelusky DB, Trenholm HL, Rotter BA, Miller JD, Savard ME, Yeung JM, et al. Biological fate of fumonisin B1 in food-producing animals. *Adv Exp Med Biol* 1996;392:265-78.
35. Kato S, Kikuchi S, Nakajima S. When does gastric atrophy develop in Japanese children? *Helicobacter* 2008;13(4):278-81.
36. Lee Y, Jeon YC, Koo TY, Cho HS, Byun TJ, Kim TY, et al. Histological changes of gastric atrophy and intestinal metaplasia after Helicobacter pylori eradication. *Korean J Gastroenterol* 2007;50(5):299-305.
37. Take S, Mizuno M, Ishiki K, Nagahara Y, Yoshida T, Yokota K, et al. Baseline gastric mucosal atrophy is a risk factor associated with the development of gastric cancer after Helicobacter pylori eradication therapy in patients with peptic ulcer diseases. *J Gastroenterol* 2007;42(17):21-7.
38. Chu FS, Li GY. Simultaneous occurrence of fumonisin B1 and other mycotoxins in moldy corn collected from the People's Republic of China in regions with high incidences of esophageal cancer. *Appl Environ Microbiol* 1994;60(3):847-52..
39. Sydenham EW, Theil PG, Marasas WFO, Shephard GS, Van Schalkwyk DJ, Koch KR. Natural occurrence of some Fusarium mycotoxins in corn from low and high esophageal cancer prevalence areas of the Transkei, Southern Africa. *J Agric Food Chem* 1999;38: 38:1900-3.
40. Yoshizawa T, Yamashita A, Luo Y. Fumonisin occurrence in corn from high- and low-risk areas for human esophageal cancer in China. *Appl Environ Microbiol* 1994;60(5):1626-9.
41. Iijima K, Koike T, Abe Y, Inomata Y, Sekine H, Imatani A, et al. Extensive gastric atrophy: an increased risk factor for superficial esophageal squamous cell carcinoma in Japan. *Am J Gastroenterol* 2007;102(8):1603-9.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-07]

Tehran University Medical Journal; Vol. 69, No. 12, March 2012: 744-753

Effects of fumonisin B1 on the stomach and colon cell lines in vitro

Majid Mahmoodi Ph.D.[1]
Ali Mohammad Alizadeh Ph.D.[1*]
Fatemeh Amini-Najafi M.Sc.[2]
Ali Reza Khosravi Ph.D.[3]
Sayed-Kazem Hosseini M.Sc.[4]
Zahra Safari M.Sc.[4]
Daryosh Hydarnasab M.Sc.[1]

1- Cancer Research Center, Cancer Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.
2- Department of Pathology, School of Medicine, Tehran University, Tehran, Iran.
3- Department of Medical Parasitology and Mycology Department, School of Medicine, Tehran University, Tehran, Iran.
4- Iranian Tissue Bank Research and Preparation Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

[*] Corresponding author: Keshavarz Blvd., Cancer Research Center, Cancer Institute of Iran, Tehran, Iran
Tel: +98- 21- 61192501
E-mail: aalizadeh@razi.tums.ac.ir

Received: September 22, 2011 Accepted: December 03, 2011

Abstract

***Background*:** Fumonisins, a family of mycotoxins, are mainly found in wheat, corn and their products. Previous studies have shown that fumonisin B1 (FB1), the most abundant and toxic of known fumonisins, has been associated with many animal and human diseases including cancer. In the present study, the effects of FB1 were examined on the production of inflammatory cytokines in intestine and stomach cell lines.

***Methods*:** This study was performed in the Cancer Research Center of Tehran University of Medical Sciences in 2010. The cell lines of colon adenocarcinoma (SW742) and gastric epithelium (AGS) were purchased from the Pasteur Institute of Iran. The cells were pretreated with different concentrations of FB1 (0 to 100 μM) for 3 days. The cells were later stimulated by lipopolysaccharides. Twenty-four hours after cell induction, the cytokines including tumor necrosis factor-alpha (TNF-α), interlukin-1 beta (IL-1β) and interlukin-8 (IL-8) were measured by ELISA.

***Results*:** Treatment with FB1 induced a dose-dependent decrease in IL-8 production ($P<0.05$). This decrease was seen in both SW742 and AGS cell lines. Moreover, FB1 induced a dose-dependent increase in the production of TNF-α and IL-1β in both cell lines ($P<0.05$).

Conclusion: The results of this study indicated that FB1 could increase the inflammatory cytokines including TNF-α and IL-1β in gastric and intestinal cell lines. These effects might result in the development of inflammatory responses and subsequent mucosal atrophy in in-vivo conditions.

Keywords: Adenocarcinoma, colon, epithelial cell, fumonisin B1, gastric.

[Downloaded from journals.tums.ac.ir on 2026-07-07]