

Determination of Changes in Interleukin-8 Gene Expression in Colorectal Cancer Tissues and Its Relationship with Pathological and Clinical Features of the Affected Patients

Hossein Sadeghi¹, Ramin Hosseinzadeh², Raheleh Torabi³, Ramtin Mohammadi⁴, Saber Mehdizadeh⁵, Ahmad Khonche⁶, Mohammad Heiat^{6,*}

¹ Molecular Genetics Department, Genomic Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran (ORCID: 00006151-9599-0001-)

² Faculty of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran (ORCID: 00009661-6535-0001-)

³ Laboratory of Bioanalysis, Institute of Biochemistry & Biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran (ORCID: 0000-4012-0002-2024)

⁴ Department of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran (ORCID: 00007369-4905-0003-)

⁵ Department of Immunology, School of Medicine, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (ORCID: 00000162-4433-0002-)

⁶ Baqiyatallah Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases (BRCGL), Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran (ORCID: 00002773-9982-0001-)

ABSTRACT

Background:

Interleukin-8 (IL-8) is a member of the pro-inflammatory chemokine family that has been reported to be overexpressed in various human tumors. This chemokine contributes to cancer cell survival, proliferation, metastasis, and angiogenesis. The purpose of this study was to examine the expression level and clinicopathological significance of IL-8 in colorectal cancer (CRC) tissues compared with adjacent normal colorectal tissues in the Iranian population.

Materials and Methods:

The population of the study consisted of 45 pathologically confirmed patients with CRC, including CRC and adjacent control tissues. The expression levels of the IL-8 gene were evaluated by quantitative real-time polymerase chain reaction (RT-qPCR). The correlation between the expression levels and the clinicopathological features was determined.

Results:

IL-8 gene expression was overexpressed in CRC samples compared with controls (fold change=5.5; $P=0.02$). The area under the ROC curve for IL-8 indicates the potential of IL-8 as the diagnostic marker in CRC ($P=0.012$).

Conclusion:

IL-8, which is up-regulated in CRC tissues, can be used to distinguish inflammation-induced CRC from control samples. The significantly up-regulated level of IL-8 needs future investigation for consideration as a biomarker to evaluate the prognosis of CRC.

Keywords: Colorectal cancer (CRC); Interleukin-8 (IL-8); RT-qPCR

please cite this paper as:

SadeghiH, Hosseinzadeh R, TorabiR, MohammadiR, Mehdizadeh S, Khonche A, Heiat M. Determination of Changes in Interleukin-8 Gene Expression in Colorectal Cancer Tissues and Its Relationship with Pathological and Clinical Features of the Affected Patients. *Govareh* 2022;27:142-147.

*Corresponding author:

Mohammad Heiat, Ph.D

Baqiyatallah Research Center for Gastroenterology and Liver Diseases (BRCGL), Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Telefax: + 98 21 88617711

E-mail: Mohamad.heiat@gmail.com,

Mohamad.heiat@bmsu.ac.ir

Received: 31 Mar. 2022

Revised: 01 Sep 2022

Accepted: 02 Sep 2022

تعیین میزان تغییرات در بیان ژن اینترلوکین-۸ در بافت سرطان روده بزرگ و ارتباط آن با ویژگیهای آسیب شناسی و بالینی مبتلایان

حسین صادقی^۱، رامین حسین زاده^۲، راحله ترابی^۳، رامتین محمدی^۴، صابر مهدی زاده^۵، احمد خنجه^۶، محمد هیئت*

^۱ بخش ژنتیک مولکولی، مرکز تحقیقات ژنومیک، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران

^۲ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

^۳ آزمایشگاه آنالیز زیستی، انستیتو بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، تهران، ایران

^۴ بخش زیست شناسی، واحد تهران مرکز، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

^۵ بخش ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

^۶ مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد بقیه الله (عج)، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

چکیده

زمینه و هدف:

اینترلوکین-۸ (IL-8) عضوی از خانواده کموکاین‌های پیش التهابی است، که بیان بیش از حد آن در تومورهای مختلف انسانی گزارش شده است. این کموکاین به بقای سلول‌های سرطانی، تکثیر، متاستاز و رگ‌زایی کمک میکند. هدف از این مطالعه بررسی میزان بیان و اهمیت بالینی آسیب‌شناختی IL-8 در بافت‌های سرطانی روده بزرگ (CRC) در مقایسه با بافت‌های طبیعی روده بزرگ (نمونه شاهد) در جمعیت ایرانی می‌باشد.

روش بررسی:

جمعیت مورد مطالعه شامل بافت‌های جدا شده از ۴۵ بیمار مبتلا به CRC تایید شده از نظر پاتولوژیک و بافت‌های کنترل مجاور بودند. سطح بیان ژن IL-8 توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمرز کمی (RT-qPCR) ارزیابی شد. همچنین ارتباط بین سطوح بیان و ویژگی‌های آسیب‌شناسی بالینی تعیین گردید.

یافته‌ها:

نتایج حاصل از RT-qPCR نشان داد که سطح بیان ژن IL-8 در نمونه‌های CRC در مقایسه با گروه شاهد به طور معنی‌داری بیشتر هستند (fold change=5.5; P=0.02). همچنین ناحیه زیر منحنی ROC^۱ برای IL-8 نشان‌دهنده پتانسیل IL-8 بعنوان نشانگر تشخیصی در CRC بود. (P=0.012)

نتیجه‌گیری:

از سطوح افزایش یافته بیان در ژن IL-8 در بافت‌های CRC، می‌توان برای افتراق بافت سرطانی ملتهب، از نمونه‌های نرمال استفاده نمود. این در حالی است که استفاده از نشانگر IL-8، بعنوان یک فاکتور پیش‌آگهی سرطان روده بزرگ نیازمند بررسی‌های بیشتر است.

کلید واژه: سرطان روده بزرگ (CRC)، اینترلوکین-۸ (IL-8)، RT-qPCR

گوارش/ دوره ۲۷، شماره ۳/ پاییز ۱۴۰۱-۱۴۷/۱۴۲.

1. Colorectal cancer
2. Receiver operating characteristic curve

زمینه و هدف:

سرطان روده بزرگ (CRC) چهارمین علت مرگ ناشی از سرطان در سراسر جهان است (۱). در کشورهای در حال توسعه مانند ایران، انتظار می‌رود که بروز CRC در دو دهه آینده افزایش یابد. در اکثر کشورهای خاورمیانه، بروز CRC در بازه‌های بین ۷-۳ بیمار در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر تخمین زده شده است که بسیار کمتر از بروز آن در اروپا و آمریکای شمالی (۵۰-۳۰ در هر ۱۰۰،۰۰۰ نفر) است (۲). علاوه بر این، سن شروع CRC در ایران پایین‌تر از جمعیت‌های غربی است بدین ترتیب که ۲۰ درصد از کل بیماران مبتلا به CRC در ایران کمتر از ۴۰ سال سن دارند، در حالی که این میزان در کشورهای پرخطر ۲ تا ۸ درصد است (۲). اگرچه تلاش‌های زیادی برای درک اساس مولکولی پاتوژنز CRC

*نویسنده مسئول: محمد هیئت

مرکز تحقیقات بیماری‌های گوارش و کبد بقیه الله (عج)، دانشگاه علوم

پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

تلفن و نمابر: ۰۲۱-۸۸۶۱۷۷۱۱

پست الکترونیک: Mohamad.heiat@gmail.com

Mohamad.heiat@bmsu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۱/۰۱/۱۱

تاریخ اصلاح نهایی: ۱۴۰۱/۰۶/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۶/۱۱

این، بیمارانی که درگیر سرطان‌های دیگر یا دچار بیماری‌هایی که دستگاه گوارش را تحت تاثیر قرار می‌دهند بودند، از مطالعه خارج شدند. تعداد ۴۵ نمونه CRC انسانی تازه و بافت نرمال (از نظر هیستوپاتولوژیکی) حاشیه تومور (NAT) جمع‌آوری شد. قبل از استخراج RNA، تمامی نمونه‌های روده‌ای در نیتروژن مایع در دمای °C ۸۰- ذخیره شدند. این مطالعه توسط کمیته اخلاق در پژوهش علوم پزشکی دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، تهران، ایران مورد تایید قرار گرفته است (کد اخلاق: IR.BMSU.REC.1398.217).

جداسازی RNA و رونویسی معکوس

به وسیله کیت تخلیص RNA، Hybrid-R™ (شرکت Geneall) (کره) و دستورالعمل آن، R-NA کل متعلق به بافت CRC و بافت‌های مجاور جداسازی و تخلیص شد. سنجش غلظت RNA توسط اسپکتوفوتومتر (NanoDrop® ND1000) انجام شد. DNA مکمل (cDNA) از ۱-۰/۵ میکروگرم RNA و توسط کیت سنتز (ThermoFisher Scientific) Revert Aid First-Strand cDNA سنتز شد، و تا زمان استفاده بعدی در دمای °C 20- ذخیره گردید.

تست PCR کمی (qPCR)

تست qPCR، بررسی فرآیند زیستی را به صورت کمی انجام می‌دهد، و اساس انجام آن با استفاده از یک ماده فلورسنت می‌باشد که در هر چرخه با توجه به محصولات تولید شده تشدید می‌شود و این میزان تشدید با مقدار محصولات تکثیر شده تطابق دارد. دلیل محبوبیت و مزیت این روش نسبت به PCR معمولی، امکان آنالیز داده‌ها و در ضمن امکان سنجش مقادیر DNA اولیه با حساسیت بالا و در نهایت پایین بودن امکان آلودگی، به دلیل انجام شدن آن در یک لوله بسته است (۱۲). واکنش qPCR توسط سیستم ABI StepOnePlus™ Real-Time PCR و با استفاده از ۲ عدد مستر میکس RealQ-PCR Master Mix® و رنگ سایبر گرین (SYBR Green) انجام پذیرفت. توالی‌های پرایمر در جدول ۱ مشخص شده‌است. هر واکنش PCR در ۲۵ میکرولیتر متشکل از ۱۲/۵ میکرولیتر مستر میکس RealQ-PCR، ۱ میکرولیتر از هر کدام از پرایمرها، ۱ میکرولیتر از cDNA، و ۹/۵ میکرولیتر آب مخصوص PCR انجام شد. بر طبق مطالعه قبلی، ژن بتا-۲ میکروگلوبولین (2Mβ) به عنوان کنترل داخلی و نرمال‌کننده استفاده شد (۱۳). نمونه‌های cDNA با دنا توراسیون اولیه به مدت ۱۵ دقیقه در دمای °C ۹۵ و به دنبال آن ۴۰ سیکل (چرخه): دنا توراسیون در °C ۹۵ برای ۱۵ ثانیه، و اتصال/گسترش برای ۶۰ ثانیه در °C ۶۰ تکثیر شدند.

تحلیل آماری

برای هر یک از نمونه‌ها، یک آستانه چرخه (Ct) و اثربخشی PCR توسط نرم افزار LinRegPCR (نسخه: ۲۰۱۷، ۱) معین شد. توسط نرم افزار REST (نرم افزار بیان نسبی) تغییر بیان ژن (Fold Change) محاسبه گردید. تهیه اشکال، انجام محاسبات، و تحلیل‌های آماری توسط

انجام شده‌است، اما مکانیسم‌های دقیق آن هنوز به دست نیامده‌است (۳،۴). با توجه به نقش اساسی سیستم ایمنی در ایجاد، بقا و پیشرفت سرطان، می‌توان انتظار داشت که ارتباطات عمیقی بین حضور عوامل خاص مرتبط با ایمنی و پیامدهای CRC وجود داشته باشد (۴،۵). سایتوکاین‌ها، پپتیدهای محلول هستند که واسطه ارتباط بین سلولی در سیستم ایمنی می‌باشند. اعتقاد بر این است که اختلال در تنظیم سایتوکاین نقش مهمی در رشد سلول‌های سرطانی و سرطان‌زایی دارد (۷). IL-8 تأثیرات بیولوژیکی خود را از طریق اتصال به گیرنده‌های کموکاین CXC مرتبط با پروتئین G، CXCR1 و CXCR2، اعمال می‌کند، و در ادامه یک آبشار فسفوریلاسیون را راه انداخته و از این طریق کموتاکسی و فعال شدن نوتروفیل را بعنوان بخشی از پاسخ التهابی فعال می‌نماید (۸).

IL-8 بعنوان یک سایتوکاین التهابی کلیدی در ترویج رشد سلول‌های سرطانی در نظر گرفته می‌شود و بیان آن با رشد، تهاجم و متاستاز تومور مرتبط است (۷). مهم‌تر از همه، شواهد در حال توسعه نشان می‌دهند که غلظت سرمی IL-8 یک نشانگر زیستی مناسب برای پیش‌بینی پاسخ‌ها و مقاومت‌های ایمونوتراپی در اوایل دوره درمان است (۵). مطالعات نشان داده‌اند که مسیر سیگنالینگ IL-8 از طریق محور IL-8/IL-8R^۱، سیگنال‌دهی انکوژنیک، رگزایی و ویژگی‌های پیش‌متاستاتیک را تسهیل می‌کند (۹). مطالعات قبلی نشان داده‌است که سطوح mRNA^۲ ژن IL-8 با درجه بافت‌شناسی التهاب فعال در بیماری التهابی روده مرتبط است (۱۰). غلظت سایتوکاین سرم ممکن است با فرآیندهای التهابی در طول سرطان‌زایی CRC مرتبط باشد (۷). چین و همکاران^۳ نشان دادند که IL-8 سرم یک نشانگر زیستی مناسب برای تشخیص و مرحله‌بندی CRC است. این محققین همچنین عنوان نمودند که ممکن است سطح بیان IL-8 از نظر بالینی برای شناسایی بیماران در معرض خطر ارزشمند باشد (۷). علاوه بر این در گزارش‌های علمی قید شده است که غلظت سرمی IL-8، ارتباط معنی‌داری با مرحله بالینی CRC، تهاجم دیواره روده و متاستاز کبدی دارد (۱۱).

این مطالعه با هدف بررسی میزان بیان و اهمیت بالینی IL-8 در بافت‌های CRC در مقایسه با بافت‌های مجاور (شاهد) در جمعیت ایرانی انجام شد. علاوه بر این، در این مطالعه ارتباط بین سطوح بیان IL-8 و ویژگی‌های آسیب‌شناسی بالینی در بافت‌های CRC مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی:

جمع‌آوری نمونه‌های بافتی

مطالعه حال حاضر بر اساس اصول اخلاقی اعلامیه هلسینکی انجام گرفته است. در ابتدای مطالعه مشخصات بالینی پاتولوژیک و داده‌های دموگرافیک از همه بیماران جمع‌آوری گردید. هر بیماری که قبل از جراحی تحت درمان خاصی قرار گرفته بود از مطالعه حذف شد. علاوه بر

1. Receptor
2. Messenger RNA
3. Jin W et al.

جدول ۱: فهرست پرایمرهای پیشرو و پیرو برای qPCR

Genes	Forward primer	Reverse primer	Amplicon size (bp)
IL-8	AGTTTTTGAAGAGGGCTGAGA	CAGACCCACACAATACATGAAG	124
β 2M	TGTCTTTCAGCAAGGACTGGT	TGCTTACATGTCTCGATCCAC	143

bp: base pair; β 2M: Beta-2-microglobulin

جدول ۲: ارتباط سطح بیان IL-8 و ویژگیهای دموگرافیک و آسیب شناختی بالینی بیماران CRC

Factors	No. of patients(%)	Mean \pm SD	P-value
Age(years)			
>60	25(0.55)	6.21 \pm 5.42	0.27
60 \geq	20(0.45)	4.16 \pm 6.95	
Gender			
Male	29(0.64)	5.83 \pm 4.62	0.68
Female	16(0.36)	5.01 \pm 6.79	
Clinical stage			
I & II	39(0.87)	5.43 \pm 1.99	0.96
III & IV	6(0.13)	5.28 \pm 3.44	
Location			
Colon	33(0.73)	5.32 \pm 4.31	0.99
Rectum	12(0.27)	5.30 \pm 6.65	

بررسی توان تشخیصی ژن IL-8

در مطالعه حاضر توان تشخیصی بالقوه ژن IL-8 برای تشخیص CRC اندازه‌گیری گردید. استفاده از منحنی ROC تعیین می‌نماید که آیا تغییر در بیان IL-8 توانایی افتراق بین بافت‌های سرطانی و نرمال را داراست یا خیر. تحلیل‌های آماری نشان داد که منطقه زیر منحنی ROC برای ژن IL-8، ۰/۶۵۳ (P=0.012) می‌باشد (شکل ۲). این میزان مساحت قابل توجه IL-8 نشان می‌دهد که احتمالاً این شاخص قادر خواهد بود به عنوان یک بیومارکر برای تشخیص بیماری CRC به کارگیری شود، که به دلیل سرعت و دقت زیاد آن تاثیر بسیار زیادی بر استراتژی‌های تشخیصی و درمانی آینده خواهد داشت.

بحث:

چشم‌انداز ایمونولوژیک می‌تواند در ایجاد گزینه‌های تشخیصی و درمانی جدید در سرطان روده بزرگ با معرفی اهداف درمانی کارآمد، جذاب و حیاتی باشد (۱۳). بیماران با افزایش بیان IL-8 نتایج بالینی بدتر و پیش‌آگهی ضعیفی را تجربه می‌کنند (۱۴). تحقیقات قبلی نشان داده‌اند که IL-8 به بقای سلول‌های سرطانی، تکثیر، تهاجم و رگرایی کمک می‌کند (۱۱، ۱۵). در این مطالعه، سطح بیان و توان تشخیصی ژن IL-8 را در بافت‌های CRC در مقایسه با بافت‌های نرمال حاشیه تومور ارزیابی

GraphPad Software, Inc., CA, US) GraphPad Prism 8.0 صورت پذیرفت. از آزمون two tailed test برای بررسی ارتباط بین سطوح بیانی و ویژگی‌های آسیب‌شناسی بالینی استفاده گردید. در ادامه نیز از آنالیز منحنی ROC جهت تعیین توانایی این متغیر برای افتراق بین بافت‌های سرطانی و نرمال استفاده شد. در این مطالعه مقادیر $P < 0.05$ از لحاظ آماری، معنی‌دار در نظر گرفته شد.

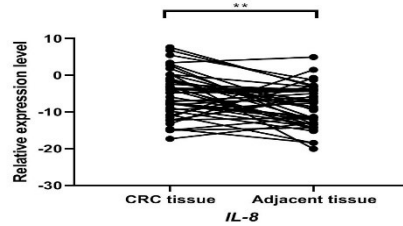
یافته‌ها:

میزان بیان IL-8 در بافت‌های سرطان روده

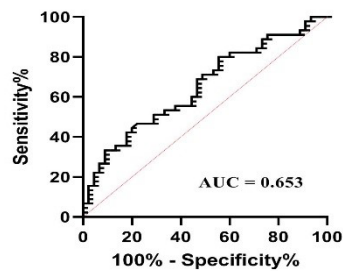
میزان بیان ژن IL-8 توسط واکنش زنجیره‌ای پلیمرازی کمی (RT-qPCR) اندازه‌گیری شد. تحلیل RT-qPCR حاکی از افزایش بیان معنی‌دار IL-8 در تمامی نمونه‌های بافت پاتولوژیکی در مقایسه با بافت‌های مجاور CRC بود که در شکل ۱ به تصویر کشیده شده‌است (fold change=5.5; P=0.02).

ارتباط بین میزان بیان IL-8 و ویژگی‌های آسیب‌شناسی بالینی ارتباط بین میزان بیان ژن IL-8 و ویژگی‌های آسیب‌شناسی بالینی در ۴۵ نمونه‌ی سرطان روده بزرگ در جدول ۲ بیان شده‌است. مطابق برآیندهای آماری، هیچ ارتباط معناداری بین ویژگی‌های آسیب‌شناسی بالینی و میزان بیان IL-8 وجود ندارد ($P > 0.05$).

1. Receiver Operating Characteristic



شکل ۱: میزان نسبی بیان IL-8 در بافت‌های سرطان روده در مقایسه با بافت‌های نرمال حاشیه تومور (شاهد). این شکل بیانگر این است که ژن IL-8 در بافت‌های سرطان روده در مقایسه با بافت‌های نرمال حاشیه تومور بیشتر بیان شده است ($P < 0.0024$).



شکل ۲: آنالیز منحنی ROC منحنی IL-8, Roc8 در بافت‌های سرطان روده در مقایسه با بافت‌های نرمال حاشیه تومور (شاهد). همانگونه که در تصویر مشخص شده است، نواحی زیر منحنی ROC (AUC)، ۰/۶۵۳ است ($P = 0.012$).

برای تشخیص CRC در نظر گرفت. در مطالعه حاضر، همچنین سطوح بیان IL-8 و ویژگی‌های بالینی آسیب‌شناسی در بافت‌های سرطان روده بزرگ بررسی گردید. اوئدا^۵ و همکاران نشان داده‌اند که سطح سرمی IL-8 با ویژگی‌های بالینی پاتولوژیک بیماران CRC مرتبط است. بعنوان مثال سطح غلظت IL-8 در بیماران CRC نیز با درجه‌بندی تومور مرتبط است (۲۶). با این حال نتایج مطالعه حاضر با گزارش اخیر متفاوت است که این اختلاف ممکن است به دلیل حجم نمونه یا حتی خطای اندازه‌گیری در هر یک از مطالعات باشد. در مطالعه حاضر هیچ ارتباطی بین سطوح بیان IL-8 و سایر ویژگی‌های دموگرافیک و آسیب‌شناختی مانند سن، جنسیت، مراحل بالینی و محل سرطان یافت نشد (جدول ۲).

نتیجه‌گیری:

با توجه به یافته‌های پژوهش حاضر، مشخص گردید که بیان ژن IL-8 در بافت‌های CRC در مقایسه با بافت‌های نرمال حاشیه تومور افزایش می‌یابد. علاوه بر این، ارزش تشخیصی بالقوه بیان IL-8 برای تمایز بافت CRC از بافت‌های مجاور نشان داده شد. با این حال، هیچ ارتباطی بین سطح بیان IL-8 و ویژگی‌های بالینی آسیب‌شناسی یافت نشد. مطالعات بیشتری برای بررسی سطوح IL-8 در خون و سایر نمونه‌های بیماران سرطان روده بزرگ مورد نیاز است تا آن را بعنوان یک نشانگر زیستی غیرتهاجمی برای تشخیص و نظارت بر پاسخ به درمان سرطان معرفی کند. همچنین مطالعات دیگری با طراحی متفاوت مورد نیاز است تا بتوان استفاده از نشانگر IL-8، بعنوان یک فاکتور پیش‌آگهی مطلوب برای سرطان روده بزرگ را تایید یا رد نمود.

5. Ueda

گردید. مطالعه حاضر نشان داد که بیان در بافت‌های CRC افزایش می‌یابد (شکل ۱). همانطور که تجزیه و تحلیل ROC نشان داد، میتوان با استفاده از تغییرات بیان ژن IL-8، بافت CRC و بافت‌های نرمال حاشیه تومور را متمایز نمود (شکل ۲).

سطوح بالای IL-8 در انواع مختلفی از سرطان‌ها از جمله سرطان روده بزرگ، سینه، پروستات و تخمدان گزارش شده است (۹). این موضوع به خوبی توضیح داده شده است که IL-8 با بسیاری از مسیرهای مختلف مانند رگ‌زایی در انواع سرطان‌ها در تعامل است (۱۸-۱۶). علاوه بر این، IL-8 توسط مکانیسم‌های اتوکراین یا پاراکرین باعث مهاجرت، تکثیر و مقاومت دارویی سلول‌های سرطانی می‌شود (۱۹). تولید IL-8 توسط چندین مسیر سیگنالینگ التهابی، از جمله مسیرهای سیگنالینگ INF- γ ، PI3K/AKT^۴ و NF-IL-6^۳، MAPK^۲، $\text{I}\kappa\text{B}$ ^۱ تنظیم میشود (۲۰-۲۳).

IL-8 همچنین توانمندی زیادی را بعنوان نشانگر زیستی پیش‌آگهی برای تومورهای مختلف نشان می‌دهد (۲۴). داده‌های حاصل از مطالعات پیشین نشان می‌دهند که سطح سرمی IL-8 با پیش‌آگهی ضعیف، متاستاز و پیشرفت بیماری ارتباط دارد (۷ و ۲۵). هر چند در این مطالعه پیش‌آگهی بیماران مورد ارزیابی قرار نگرفت اما نتایج مطالعات پیشین به نحوری با یافته‌های مطالعه حاضر مطابقت دارد، چرا که نتایج این مطالعه نشان می‌دهد سطح بیان IL-8 در بافت‌های CRC بیشتر از بافت‌های طبیعی مجاور است و می‌توان آن را یک نشانگر زیستی تشخیصی امیدوارکننده

1. Nuclear factor kappa B
2. Mitogen-activated protein kinase
3. nuclear factor interleukin 6
4. phosphatidylinositol 3 kinase/protein kinase B

سیاسگزاری:

ما نویسندگان این مقاله علمی، از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بقیه الله (عج) تهران برای راهنمایی و همکاری که در انجام این طرح نمودند تشکر می‌نماییم.

منابع مالی:

نویسندگان اعلام می‌دارند که در خصوص این مطالعه هیچ منافع مالی ندارند.

تضاد منافع:

نویسندگان در خصوص مطالعه حاضر هیچ تضاد منافع ندارند.

REFERENCES:

- Tang M, Gao L, He B, Yang Y. Machine Learning-Based Prognostic Prediction Models of Non-Metastatic Colon Cancer: Analyses Based on Surveillance, Epidemiology and End Results Database and a Chinese Cohort. *Cancer Manag* 2022;14:25-35.
- Dolatkhah R, Somi MH, Bonyadi MJ, Asvadi Kermani I, Farassati F, Dastgiri S. Colorectal cancer in Iran: molecular epidemiology and screening strategies. *J Cancer Epidemiol* 2015;2015:643020.
- Rawla P, Sunkara T, Barsouk A. Epidemiology of colorectal cancer: Incidence, mortality, survival, and risk factors. *Prz Gastroenterol* 2019;14(2):89-103.
- Jafari D, Noorbakhsh F, Delavari A, Tavakkoli-Bazzaz J, Farashi-Bonab S, Abdollahzadeh R, et al. Expression level of long noncoding RNA NKILAmiR103-miR107 inflammatory axis and its clinical significance as potential biomarker in patients with colorectal cancer. *J Res Med Sci* 2020;25:41-47.
- Markman JL, Shiao SL. Impact of the immune system and immunotherapy in colorectal cancer. *J Gastrointest Oncol* 2015;6(2):208-223.
- Galon J, Costes A, Sanchez-Cabo F, Kirilovsky A, Mlecnik B, Lagorce-Pagès C, et al. Type, density, and location of immune cells within human colorectal tumors predict clinical outcome. *Science* 2006;313(5795):1960-1964.
- Jin W-J, Xu J-M, Xu W-L, Gu D-H, Li P-W. Diagnostic value of interleukin-8 in colorectal cancer: a case-control study and meta-analysis. *World J Gastroenterol* 2014;20(43):16334-16342.
- Ning Y, Lenz H-J. Targeting IL-8 in colorectal cancer. *Expert Opin Ther Targets* 2012;16(5):491-497.
- Alfaro C, Sanmamed MF, Rodríguez-Ruiz ME, Teijeira A, Oñate C, González Á, et al. Interleukin-8 in cancer pathogenesis, treatment and follow-up. *Cancer Treat Rev* 2017;60:24-31.
- Mazzucchelli L, Hauser C, Zraggen K, Wagner H, Hess M, Laissue JA, et al. Expression of interleukin-8 gene in inflammatory bowel disease is related to the histological grade of active inflammation. *Am J Pathol* 1994;144(5):997-1007.
- Wang J, Wang Y, Wang S, Cai J, Shi J, Sui X, et al. Bone marrow-derived mesenchymal stem cell-secreted IL-8 promotes the angiogenesis and growth of colorectal cancer. *Oncotarget* 2015;6(40):42825-42837.
- Keshavarz M, Karbalaie Niya M, Tavakoli A, Keyvani H, Kachooei Mohagheghi Yaghubi A. A review on different types of Real-time PCR methods and its optimization. *J Inflamm Dis* 2017;21(3):76-90.
- Zhang L, Zhao Y, Dai Y, Cheng J-N, Gong Z, Feng Y, et al. Immune landscape of colorectal cancer tumor microenvironment from different primary tumor location. *Front Immunol* 2018;9:1578.
- Sanguinete MMM, Oliveira PHD, Martins-Filho A, Micheli DC, Tavares-Murta BM, Murta EFC, et al. Serum IL-6 and IL-8 correlate with prognostic factors in ovarian cancer. *Immunol Invest* 2017;46(7):677-688.
- Fousek K, Horn LA, Palena C. Interleukin-8: A chemokine at the intersection of cancer plasticity, angiogenesis, and immune suppression. *Pharmacol Ther* 2020:107692.
- Matsuo Y, Ochi N, Sawai H, Yasuda A, Takahashi H, Funahashi H, et al. CXCL8/IL-8 and CXCL12/SDF-1 α co-operatively promote invasiveness and angiogenesis in pancreatic cancer. *Int J Cancer* 2009;124(4):853-861.
- Qazi BS, Tang K, Qazi A. Recent advances in underlying pathologies provide insight into interleukin-8 expression-mediated inflammation and angiogenesis. *Int J Inflamm* 2011;2011:908468.
- Wei Y, Zhang H, Feng Q, Wang S, Shao Y, Wu J, et al. A novel mechanism for A-to-I RNA-edited AZIN1 in promoting tumor angiogenesis in colorectal cancer. *Cell Death Dis* 2022;13(4):1-12.
- Du J, He Y, Li P, Wu W, Chen Y, Ruan H. IL-8 regulates the doxorubicin resistance of colorectal cancer cells via modulation of multidrug resistance 1 (MDR1). *Cancer Chemother Pharmacol* 2018;81(6):1111-1119.
- Shuai F, Wang B, Dong S. MicroRNA-204 inhibits the growth and motility of colorectal cancer cells by down-regulation of CXCL8. *Oncol Res* 2018;26(8):1295-1305.
- Kunsch C, Lang RK, Rosen CA, Shannon MF. Synergistic transcriptional activation of the IL-8 gene by NF-kappa B p65 (RelA) and NF-IL-6. *J Immunol*. 1994;153(1):153-164.
- Khanjani S, Terzidou V, Johnson MR, Bennett PR. NF κ B and AP-1 drive human myometrial IL8 expression. *Mediators Inflamm* 2012;2012.
- Jin G, Yang Y, Liu K, Zhao J, Chen X, Liu H, et al. Combination curcumin and (-)-epigallocatechin-3-gallate inhibits colorectal carcinoma microenvironment-induced angiogenesis by JAK/STAT3/IL-8 pathway. *Oncogenesis* 2017;6(10):e384-e384.
- Nguyen TT, Lian S, Ung TT, Xia Y, Han JY, Jung YD. Lithocholic Acid Stimulates IL-8 Expression in Human Colorectal Cancer Cells Via Activation of Erk1/2 MAPK and Suppression of STAT3 Activity. *J Cell Biochem* 2017;118(9):2958-2967.
- Bălăşoiu M, Bălăşoiu AT, Mogoantă SŞ, Bărbălan A, Stephan AE, Ciurea RN, et al. Serum and tumor microenvironment IL-8 values in different stages of colorectal cancer. *Rom J Morphol Embryol* 2014;55(2 Suppl):575-578.
- Najdaghi S, Razi S, Rezaei N. An overview of the role of interleukin-8 in colorectal cancer. *Cytokine* 2020;135:155205.