گزارش کوتاه
مجله دانشگاه علوم پزشکی رفسنجان
دوره ۱۹، دی ۱۳۹۹، ۱۱۳۰-۱۱۲۳

تأثیر کروسین بر بیان ژن‌های MMP-2 و MMP-9 در بافت کبد موش‌های صحرایی تیمار شده با کادمیوم: یک گزارش کوتاه

فاطمه کسایی‌زاده[۱]، نسترن اصغری‌مقدم[۲]، سولماز شهلا[۳]

دریافت مقاله:۹۹/۰۶/۲۹ ارسال مقاله به نویسنده جهت اصلاح:۹۹/۰۷/۱۳ دریافت اصلاحیه از نویسنده:۹۹/۰۸/۰۳ پذیرش مقاله: ۹۹/۰۸/۱٤

چکیده

زمینه و هدف: یکی از عوامل ایجاد سرطان کبد، فلز سنگین کادمیوم است. کروسین ترکیبی با خاصیت آنتی‌اکسیدانی است. هدف این مطالعه تعیین اثر کروسین بر بیان ژن‌های ماتریکس متالوپروتئیناز ۲ و ۹ (MMP2 و MMP9) در سرطان کبد القاء شده توسط کادمیوم در موش صحرایی بود.

مواد و روش‌ها: در مطالعه تجربی حاضر، ۴۰ موش صحرایی ماده به ۴ گروه کنترل، کروسین (۱۵ mg/kg)، کادمیوم (۲۰ mg/kg)، کروسین±کادمیوم تقسیم شدند. پس از ۸ هفته تیمار از طریق گاواژ روزانه، بافت کبد به‌منظور بررسی بیان ژن‌ها با روش Real-Time PCR جدا شد. داده‌ها با روش one-way ANOVA آنالیز شدند.

یافته‌ها: نتایج نشان‌داد مصرف کادمیوم بیان دو ژن MMP2 و MMP9 را در بافت کبد افزایش می‌دهد ($p<۰/۰۰۱$). مصرف کروسین باعث کاهش قابل توجه بیان هر دو ژن در بافت کبد شد ($p<۰/۰۰۱$)

نتیجه‌گیری: کروسین می‌تواند تأثیر افزاینده کادمیوم بر بیان ژن‌های MMP2 و MMP9 را در بافت کبدی کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: کبد، کادمیوم، کروسین، MMP2، MMP9

۱- کارشناس ارشد ژنتیک، گروه زیست‌شناسی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
۲- (نویسنده مسئول) استادیار گروه زیست‌شناسی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
تلفن: ۴۴۶۰۰۱۸۴-۰۲۱، دورنگار: ۴۴۶۰۰۱۸۴-۰۲۱، پست الکترونیکی: nas.asgharimoghaddam@iauctb.ac.ir
۳- استادیار گروه زیست‌شناسی، واحد تهران مرکزی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-19]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.10.7.8]
[DOI: 10.29252/jrums.19.10.1123]

مقدمه

فرآیند ایجاد بدخیمی تحت تأثیر ژن‌ها و نیز عوامل محیطی است. ایجاد و پیشرفت سرطان رویدادی چند مرحله‌ای است که معمولاً ۲۰ تا ۳۰ سال از زمان مواجهه با عامل کارسینوژن تا ایجاد بیماری به طول می‌انجامد [۱]. تنوع ژنتیکی و عوامل محیطی مختلف در ایجاد آسیب دیدگی کبد نقش دارند [۲]. عوامل خطرزای محیطی شامل عفونت با ویروس هپاتیت B (HBV) و C (HCV)، مصرف الکل و سیگار، رژیم غذایی و آلاینده‌های محیطی مانند آفلاتوکسین، عناصری مانند آرسنیک و کادمیوم می‌باشند [۱]. کادمیوم یک عنصر کمیاب سنگین است و به عنوان یک سرطان‌زای انسانی طبقه‌بندی شده‌است که ریه‌ها، کبد و کلیه‌ها را هدف قرار می‌دهد و قرار گرفتن طولانی‌مدت در معرض کادمیوم می‌تواند به عملکرد این اندام‌ها آسیب برساند و در طولانی مدت باعث رشد تومور شود [۳]. اصلی‌ترین راه آلودگی با کادمیوم از طریق خوردن سبزی‌جات کشت شده در خاک‌های آلوده به کادمیوم است [۲]. فلزات سنگین در عمل سوخت وساز بدن وارد شده و عمل متابولیسم را مختل می‌نمایند و اثرات جدی بر سیستم عصبی، کلیه‌ها، کبد و خون می‌گذارند [۳]. کروکوس ساتیوس (*Crocus sativus*)، که به عنوان زعفران شناخته می‌شود گیاهی از راسته مارچوبه‌سانان (Asparagales) و تیره زنبقیان (Iridaceae) است. آنالیز شیمیایی زعفران نشان داده است که ترکیبات مؤثر اصلی آن شامل کروسین (ترکیبات کارتنوئیدی عامل رنگ زعفران) پیروکسین (عامل طعم) سافرانال (عامل معطر) می‌باشد که کروسین اثر مهاری بر سنتز اسید نوکلئیک داخل سلولی نشان داده است، فرمول شیمیایی کروسین C44H64O24 می‌باشد [۴]. خواص درمانی کروسین بر روی انواعی از بیماری‌ها را به خاطر فعالیت ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی آن می‌دانند. از آن‌جایی که استرس اکسیداتیو و التهاب و در نتیجه آن افزایش بیان انواعی از ماتریکس متالوپروتئیناز ((Metalloproteinases (MMPs)) به عنوان یکی از مهم‌ترین فاکتورهای تأثیرگذار بر آسیب سلولی ناشی از اثر کادمیوم محسوب می‌شوند، بنابراین مهار استرس اکسیداتیو توسط مکمل‌های آنتی‌اکسیدانی نظیر کروسین می‌تواند نقش مهمی در مهار یا کاهش بیان MMPs و کاهش آسیب سلولی داشته باشد. ماتریکس متالوپروتئینازها اندوپپتیدازهایی هستند که در بازسازی ماتریکس خارج سلولی نقش اساسی دارند. بیان و فعالیت MMPs در سرطان‌های انسانی افزایش می‌یابند. دلایل انتخاب ژن MMP-2 و ژن MMP-9 با یک‌دیگر این است که به لحاظ ساختاری با هم مرتبط هستند. MMP-2 و MMP-9 ویژگی مشترک در دامنه اتصال را دارند، در حالت طبیعی خود کلاژن‌های IV و V را کاهش می‌دهند و نیز سیتوکاین‌ها را فعال می‌کنند [۵].

بر اساس نتایج علمی به دست آمده از اثر مهاری کروسین بر آسیب بافت کبدی، هدف از تحقیق حاضر، تعیین تأثیر کروسین بر بیان ژن‌های MMP-2 و MMP-9 به عنوان ژن‌های مؤثر در پیشرفت آسیب و متاستاز در بافت کبد موش‌های صحرایی آسیب دیده ناشی از مصرف کادمیوم بود.

مواد و روش‌ها

در مطالعه تجربی حاضر، ۴۰ سر موش‌صحرایی ماده بالغ (۲۰۰-۲۵۰ گرم) از انستیتو پاستور ایران تهیه شد. آن‌ها تحت شرایط استاندارد (دما ۲۳-۲۰ درجه سانتی گراد، ۵±۵۰ درصد رطوبت و چرخه روشنایی تاریکی ۱۲ ساعته) برای سازگاری با محیط نگهداری شدند. بعد از ۷ روز

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-19]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.10.7.8]
[DOI: 10.29252/jrums.19.10.1123]

موش‌های صحرایی به طور تصادفی به ۴ گروه تقسیم شدند. گروه یک: گروه کنترل که تیماری دریافت نکردند. گروه دوم: تیمار شده با کروسین (Sigma- Aldrich, USA) (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۸ هفته. گروه سوم: تیمار شده با کادمیوم (Germany, Alfa Aesar) (۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۸ هفته. گروه چهارم (گروه کمپلکس): یمار شده با کادمیوم (۱۵ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) و کروسین (۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) به مدت ۸ هفته. کادمیوم و کروسین به صورت حل شده در آب با روش گاواژ به حیوانات داده شد. دوزهای مصرفی از کادمیوم و کروسین براساس مطالعات پیشین انتخاب شدند [۶]. پس از ۸ هفته تیمار مدل‌های حیوانی، موش‌های صحرایی به روش اخلاقی یوتانایز شدند و پس از باز شدن بدن، بافت کبد خارج‌گردید و سپس به RNA Later منتقل شد و تا زمان شروع آزمایش در دمای ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. آزمایش‌های انجام شده روی تمامی حیوانات در شرایط کاملاً یکسان و مطابق با اصول اخلاقی کار با حیوانات آزمایشگاهی صورت گرفته است (NIH publication n. 86-23, revised 1985). مطالعه دارای کد اخلاق به شماره IR.IAU.SRB.REC.1397.029 از دانشگاه آزاد واحد علوم و تحقیقات تهران بود.

RNA تام از بافت کبد با استفاده از کیت RiboEx (GENE ALL, South Korea) بر طبق پروتکل تولیدکننده جداشد. کمیت و کیفیت RNA با اسپکتروفوتومتری (NanoDrop ND-1000 spectrophotometer; Thermo Scientific, Waltham, MA Fisher) و الکتروفورز آگارز ژل ۱/۵درصد ارزیابی شد. به منظور سنتز cDNA، نمونه‌هایی با نسبت جذب ۲۶۰/۲۸۰ نانومتر ۲-۱/۸ برای بررسی‌های بیش‌تر تعیین اعتبار شدند. واکنش رونویسی معکوس با کیت PrimScript RT Reagent Kit (Japan Takara) Corporation with proprietary code RR037A) انجام شد. پرایمرها با کمک نرم‌افزار Oligo 7 طراحی و برای تأیید در سایت NCBI (http://www.ncbi.nlm.nih.gov/blast) ارزیابی شدند و برای ساخت به شرکت پیشگام ارسال شدند. از ژن GAPDH به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. واکنش PCR با استفاده از پرایمرهای طراحی شده برای ژن‌های MMP2 (MMP2-F, 5'-CAAGTTCAACGGCACAGTCA-3' و MMP2-R, 5'-CCCCATTTGATGTTAGCGGG-3')، MMP9 (MMP9-F, 5'-GAACACCATCGAGACCATGC-3' و MMP9-R, 5'-GGTCCAGGTCAGGTGTGTAA-3') و ژن GAPDH به عنوان کنترل داخلی (GAPDH-F, 5'-AGGATGGTCTACTGGCACAC-3' و GAPDH-R, 5'-GTGCAGGACAAATAGGAGCG-3') انجام شد.

cDNA به دست آمده به عنوان الگو برای واکنش Real-Time PCR با دستگاه Rotor Gene 6000 (Corbett Research, Australia) و مسترمیکس شرکت AMPLIQON به شرح زیر استفاده‌شد: دناتوراسیون ابتدایی ۱۵ دقیقه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد که با ۴۰ سیکل تکثیر ادامه یافت: ۱۵ ثانیه در ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۳۰ ثانیه در ۶۰ درجه سانتی‌گراد برای MMP-2 و MMP-9 و ۵۴ درجه سانتی‌گراد برای GAPDH و ۳۰ ثانیه در ۷۲ درجه سانتی‌گراد. منحنی‌های تکثیر و ذوب رسم شدند. به منظور تأیید صحت محصول واکنش Real-time PCR، از آگارز ژل ۲ درصد استفاده شد، تا اندازه قطعات تولید شده بر روی ژل آگارز اندازه‌گیری شود.

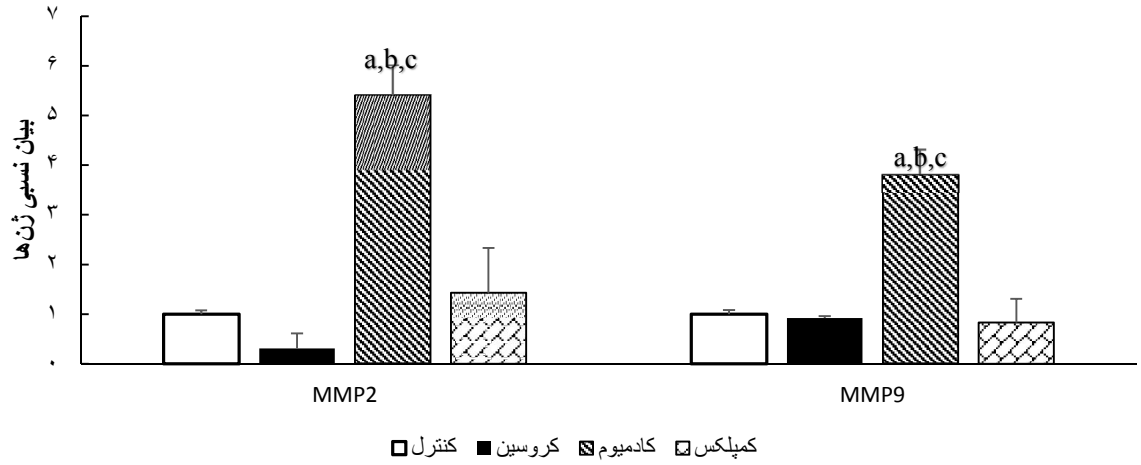
[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-19]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.10.7.8]
[DOI: 10.29252/jrums.19.10.1123]

تمام آزمایش‌ها در سه تکرار انجام شد و نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش‌شدند. پس از تکثیر، CT (cyclic threshold) نمونه‌ها تعیین شد و کارآیی پرایمرها با استفاده از نرم افزار LinRegPCR(11.0) ارزیابی شد. میزان بیان ژن‌های MMP2 و MMP9 در مقایسه با ژن کنترل داخلی GAPDH بر اساس فرمول $E^{-\Delta\Delta CT}$ ((کارآیی پرایمر)+۱=E) به دست آمد (نرم‌افزار LinRegPCR v.10.2). آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه (One-Way ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukey مورد سنجش قرارگرفت. P□۰/۰۵ به لحاظ آماری معنی‌دار در نظر گرفته شد. محاسبه آماری این مطالعه با استفاده از نرم‌افزار SPSS نسخه ۲۴ انجام گرفت.

نتایج

مقایسه بیان ژن‌های MMP2 و MMP9 در میان گروه‌های شرکت کننده در این پژوهش در شکل ۱ آمده است. بیان ژن MMP2 در گروه کادمیوم در مقایسه با گروه کنترل و گروه مصرف کننده هم‌زمان کادمیوم و کروسین، به‌ترتیب، به میزان ۵/۴۲۲ و ۴/۹۸۹ برابر افزایش داشت (p□۰/۰۰۱). اختلاف میزان بیان ژن میان گروه مصرف کننده کروسین، گروه تیمار شده با کادمیوم و کروسین نسبت به گروه کنترل معنی‌دار نبود.

محاسبات آماری برای بررسی تغییرات میزان بیان ژن MMP9 نشان داد که بیان این ژن در گروه کادمیوم نسبت به گروه کنترل افزایش ۳/۸۳ برابر داشته است که به لحاظ آماری معنی‌دار بوده است (p□۰/۰۰۱). بیان ژن MMP9 در گروه تیمار شده با کروسین و کادمیوم کاهش معنی‌دار ۴/۷۵ برابری را نشان داد (p□۰/۰۰۱). اختلاف میزان بیان ژن MMP9 درگروه مصرف‌کننده کروسین، گروه تیمار شده با کادمیوم و کروسین نسبت به گروه کنترل معنی‌دار نبود.



شکل ۱- بررسی میزان بیان ژن‌های MMP2 و MMP9 در گروه‌های کنترل، کروسین، کادمیوم و کمپلکس (مصرف هم‌زمان کادمیوم و کروسین). هر گروه شامل ۱۰ سر موش‌صحرایی بود که از هرکدام از نمونه‌ها با ۳ بار تکرار تجربی آزمایش انجام شد و نتایج به صورت میانگین ± انحراف معیار گزارش شده است. از آزمون تحلیل واریانس یک طرفه و آزمون تعقیبی Tukey برای مقایسه داده‌ها استفاده شد. a نشان دهنده تفاوت معنی‌داری با

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-19]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.10.7.8]
[DOI: 10.29252/jrums.19.10.1123]

گروه کنترل (P≤ ۰/۰۰۱)، b نشان دهنده تفاوت معنی‌داری با گروه کروسین (P≤ ۰/۰۰۱) و c نشان‌دهنده تفاوت معنی‌داری با گروه کمپلکس (P≤۰/۰۰۱) است.

بحث

کروسین ترکیب کارتنوئیدی با خاصیت دارویی است که از گیاه *Crocus sativus* استخراج می‌گردد. به نظر می‌رسد که ویژگی‌های دارویی کروسین به فعالیت آنتی‌اکسیدانی آن مربوط می‌شود [۲]. مطالعات صورت گرفته نشان داده اند که کروسین در تنظیم تکثیر و تمایز سلولی، حفاظت از عملکرد طبیعی سلول از طریق فعالیت‌های ضد التهابی و آپوپتوزی نقش دارد. علاوه براین، اثرات بهبود دهنده کروسین در برابر آسیب کبدی نشان داده شده است [۴] از سویی دیگر، مشخص شده است که جلوگیری از ایجاد تومور اولیه، به دلیل بازه بالای تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی در ژن‌های سرکوب کننده تومور و حضور عوامل بیرونی و کارسینوژن‌ها تقریباً غیرممکن است. پس اگر چه نمی‌توان از ایجاد تومور اولیه جلوگیری کرد، تلاش‌ها برای یافتن روش‌ها و درمان‌های پیشگیرانه در دستور کار محققان زیادی قرار دارد [۷].

از جمله مواد کارسینوژن می‌توان به فلزات سنگین اشاره کرد. کادمیوم به عنوان یک فلز سنگین به عنوان یک آلاینده محیطی شناخته می‌شود که در رتبه هشتم لیست مواد خطرناک قرار گرفته است و نیز توسط IARC به عنوان یک کارسینوژن انسانی ایجادکننده تومور شناخته شده است [۹-۸]. کادمیوم بعد از ورود به بدن به پروتئین کوچک غنی از سیستئین به نام متالوتیونین اتصال می‌یابد و در بافت‌های مسئول در عمل سم زدایی، نظیر کبد و کلیه انباشته می‌گردد [۱۰]. در این حالت می‌تواند عوارض پاتولوژیک خود را درسطح بافت و مولکولی ایجاد نماید. برخی از مطالعات نقش کادمیوم در القاء سرطان را ناشی از افزایش استرس اکسیداتیو در نتیجه تولید رادیکال آزاد و یا ایجاد التهاب به عنوان دلیل احتمالی آسیب سلولی می‌دانند [۲].

تحقیقات نشان داده‌اند که متالوپروتئینازهای ماتریکس خارج سلولی در تخریب ساختار ماتریکس، رگزایی جدید تومور و متاستاز متعاقب آن نقش ایفاء می‌کنند [۵]. هم چنین دو عضو متالوپروتئینازها یعنی MMP2 و MMP9 از فاکتورهای مهم در تهاجمی شدن سلول‌های سرطانی محسوب می‌شوند و احتمالاً بیان آن‌ها در ارتباط با افزایش استرس اکسیداتیو و التهاب ناشی از رادیکال‌های آزاد می‌باشد، لذا مهار پروسه استرس اکسیداتیو و کاهش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها می‌تواند احتمالاً با کاهش بیان این MMPs سبب مهار پیشرفت سلول‌های سرطانی و در نتیجه بهبود آن گردد [۱۰].

با در نظر گرفتن نقش آسیب زای کادمیوم بر بافت کبد [۱۱] و نقش ژن‌های MMP2 و MMP9 در پیشرفت سرطان کبد [۱۲] در مطالعه حاضر برای نخستین بار تأثیر کروسین بر بیان ژن‌های ذکر شده در بافت کبدی موش‌های صحرایی تیمار شده با کادمیوم بررسی شد.

نتایج به دست آمده در این پژوهش نشان دادند که کروسین می‌تواند بر بیان هر دو ژن MMP2 و MMP9 مؤثر باشد و میزان آن‌ها را در نمونه‌های تیمار شده با کادمیوم و

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-19]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.10.7.8]
[DOI: 10.29252/jrums.19.10.1123]

کروسین نسبت به نمونه‌های تحت تأثیر کادمیوم به میزان قابل توجهی کاهش دهد (به ترتیب ۴/۹۹ و ۴/۷۵ برابر).

تاکنون مطالعات مختلفی درباره اثربخشی کروسین بر انواع مختلفی از سرطان‌ها انجام شده است که نتایج مشابهی با یافته‌های مطالعه حاضر داشته‌اند. از جمله در مطالعه Ashfari و همکارانش اثر ضد سرطان کروسین بر سرطان پستان بررسی شد و نشان داده شد که بیان سیکلین D1 و $P21^{Cip1}$ در تومورهای پستانی در اثر مداخله با کروسین سرکوب می‌شوند. این مطالعه، نشان داد که سرکوب رشد تومور نتیجه مهار چرخه سلولی بوده است [۱۳]. مطالعه دیگر که توسط Vazifedan و همکارانش انجام شد، اثربخشی کروسین را در سرطان سر و گردن (HN-5) مورد بررسی قرار داد. آن‌ها سلول‌های HN-5 را کشت داده و بعضی از سلول‌ها را با کروسین انکوبه کردند و بعد آنها را در معرض پرتوهای گاما قرار دادند. سپس زنده ماندن سلول‌ها را با استفاده از روش MTT اندازه‌گیری کردند. آن‌ها دریافتند که زنده مانی در سلول‌های تیمار شده با با کروسین به طور معنی‌داری بیش‌تر شده بود [۱۴]. در یک مطالعه دیگر توسط بخشی و همکارانش بیان شد که تجویز کروسین به موشهای توموری C57BL / 6 ۸۵ درصد متاستاز به ریه را کاهش داده است.

کروسین هم‌چنین بیان MMP-2، MMP-9، ERK-2 را مهارکرده بود [۱۲]. هم‌چنین مطالعه Algandaby نشان داده است که کروسین اثر بهبود دهنده‌ای بر فیبروز کبدی دارد و یکی از ژن‌هایی که بیان آن در اثر کروسین کاهش می‌یابد، MMP2 بوده است [۱۵]. بنابراین با توجه به نتایج به دست آمده در پژوهش حاضر، به نظر می‌رسد که کروسین می‌تواند با مهار MMP2 و MMP9 به عنوان دو جزء اصلی از مجموعه متالوپروتئینازها از پیشرفت سریع تومور و دست اندازی آن به بافت‌های دیگر جلوگیری نماید.

نتیجه‌گیری

در مجموع می‌توان گفت که استفاده از کروسین به عنوان یکی از مواد مؤثره زعفران می‌تواند عوارض کبدی ناشی از کادمیوم را جبران نماید و نیز باعث کاهش حدوداً ۵ برابری میزان بیان دو ژن MMP2 و MMP9 و باز گرداندن میزان بیان آن‌ها به نمونه کنترل گردد. با توجه به این‌که دارویی برای کاهش بیان MMP2 وجود ندارد می‌توان کروسین را به عنوان گزینه مناسبی در نظر گرفت. هم‌چنین به نظر می‌رسد مصرف کروسین می‌تواند به عنوان عاملی برای طب پیش‌گیری در نظر گرفته شود.

References

[1] Mohammadian MS. Liver cancer in the world: epidemiology, incidence, mortality and risk factors. *WCRJ* 2018; 5(2):e1082.

[2] Zhang L, Huang Y, Zhu Y, Yu Z, Shao M, Yunbo L. Identification and Characterization of Cadmium-

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-19]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.10.7.8]
[DOI: 10.29252/jrums.19.10.1123]

[9] Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis. *MUREAV* 2003; 533(1-2): 107-20.

[10] Gong W, Ma Y, Li A, Shi H, Nie S. Trimetazidine suppresses oxidative stress, inhibits MMP-2 and MMP-9 expression, and prevents cardiac rupture in mice with myocardial infarction. *CARDIOVASC THER* 2018; 36(5): e12460.

[11] Ju H, Arumugam P, Lee J, Song JM. Impact of Environmental Pollutant Cadmium on the Establishment of a Cancer Stem Cell Population in Breast and Hepatic Cancer. *ACSOmega* 2017; 2(2): 563-72.

[12] Ashrafi M, Bathaie Z, Abroun S, Azizian M. Effect of Crocin on Cell Cycle Regulators in N-Nitroso-N-Methylurea-Induced Breast Cancer in Rats. *DNA Cell Biol* 2015; 34(11): 684–91.

[13] Vazifedan V, Mousavi SH, Sargolzaei J, Soleymanifard S, Fani Pakdel A. Study of Crocin & Radiotherapy-induced Cytotoxicity and Apoptosis in the Head and Neck Cancer (HN-5) Cell Line. *IJPR* 2017; 16 (1): 230–7.

[14] Bakshi HA, Hakkim FL, Sam S, Javid F, Rashan L. Dietary crocin reverses melanoma metastasis. *J Biomed Res* 2018; 32 (1): 39–50.

[3] Waalkes MP. Cadmium carcinogenesis. *MUREAV* 2003; 533(1-2): 107-20.

[4] Yaribeygi H, Mohammadi MT, Sahebkar A. Crocin potentiates antioxidant defense system and improves oxidative damage in liver tissue in diabetic rats. *Biomed Pharmacother* 2018; 98: 333-7.

[5] Quintero-Fabián S, Arreola R, Becerril-Villanueva E, Torres-Romero JC, Arana-Argáez V, Lara-Riegos M, et al. Role of Matrix Metalloproteinases in Angiogenesis and Cancer. *Front Oncol* 2019; 9: 1370.

[6] Ghotbeddin Z, Fatemi-Tabatabaei S, Tabandeh M, Mirzabeigi M, Badripour N, Amiri R. Effect of crocin on inhibitory avoidance memory, balance and explorative behaviours following cisplatin administration in rat. *Feyz* 2017; 21(2): 118-25. [Farsi]

[7] Jiao L, Bi L, Lu Y, Wang Q, Gong Y, Shi J and Xu L. Cancer chemoprevention and therapy using Chinese herbal medicine. *Biol Proced Online* 2018; 20(1).

[8] ASTDR. "Agency for Toxic Substances and Disease Registry". 12, 8, 2020. [Online]. Available: http://www.atsdr.cdc.gov/.

Related Genes in Liver Carcinoma. *Biol* 2018; 182: 238–47.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-19]
[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.10.7.8]
[DOI: 10.29252/jrums.19.10.1123]

[15] Algandaby MM. Antifibrotic effects of crocin on thioacetamide-induced liver fibrosis in mice. *Saudi J Biol Sci* 2018; 25 (4): 747-54.

[Downloaded from journal.rums.ac.ir on 2024-04-19]

[DOR: 20.1001.1.17353165.1399.19.10.7.8]

[DOI: 10.29252/jrums.19.10.1123]

The Effect of Crocin on the Expression of MMP-2 and MMP-9 Genes in the Liver Tissue of Cadmium-Treated Rats: A Short Report

F. Kasaeezadeh[1], N. Asghari-Moghaddam[2], S. Shahla[3]

Received:19/09/2020 Sent for Revision: 04/10/2020 Received Revised Manuscript:24/10/2020 Accepted:04/11/2020

Background and Objectives: One of the causes of liver cancer is the heavy metal cadmium. Crocin is a compound with antioxidant properties. This study aimed to investigate the effect of crocin on the expression of matrix metalloproteinase 2 and 9 (MMP2 and MMP9) genes in cadmium-induced liver cancer in rats.

Materials and Methods: In this experimental study, 40 female rats were randomly divided into four groups: Control; Crocin (15 mg/kg); Cadmium (20 mg/kg); Crocin±cadmium. After 8 weeks of daily treating by gavage, the liver tissue was removed to evaluate gene expression by Real-Time PCR. Data were analyzed by One-way ANOVA.

Results: The results revealed that cadmium consumption increases the expression of MMP2 and MMP9 genes in the liver tissue ($p<0.001$). Crocin significantly reduced the expression of both genes in the liver tissue ($p<0.001$).

Conclusion: Crocin can reduce the raising effect of cadmium on the expression of MMP2 and MMP9 in the liver tissue.

Key words: Liver, Cadmium, Crocin, MMP2, MMP9

Funding: This manuscript did not have any funds

Conflict of interest: None declared

Ethical approval: The Ethics Committee of Tehran Science and Research branch of Islamic Azad University approved the study (IR.IAU.SRB.REC.1397.029)

How to cite this article: Kasaeezadeh F, Asghari-Moghaddam N, Shahla S. The Effect of Crocin on the Expression of MMP-2 and MMP-9 Genes in the Liver Tissue of Cadmium-Treated Rats: A Short Report. *J Rafsanjan Univ Med Sci* 2021; 19 (10): 1123-30. [Farsi]

1- MSc in Genetics, Dept. of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran, ORCID: 0000-0001-6332-5038
2- Assistant Prof., Dept. of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran, ORCID: 0000-0002-6553-7875
(Corresponding Author) Tel: (021)44600184, Fax: (021) 44600184, E-mail: nas.asgharimoghaddam@iauctb.ac.ir
3- Assistant Prof., Dept. of Biology, Central Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
ORCID: 0000-0001-9884-214X