JAER

2025, 1(2): 45-50

Journal of Animal Environmental Reaserch

Journal homepage: http://www.journalaer.com

Research Article

Investigation of the cytotoxic effects of the measles virus *matrix* gene on the SW480 colorectal cancer cells

Solmaz Morovati [1], Ali Mohammadi [1*], Amir Ali Heidari [2], Mehdi Asad Sangabi [1]

[1]*Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran*
[2] *Department of Clinical Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Iran*

Key Words

Colorectal cancer
Oncolytic viruses
Matrix
Measles
pcDNA3 plasmid

Article info

* Corresponding Author's email: mohammad@shirazu.ac.ir

Received: 30 June 2024
Reviewed: 30 July 2024
Revised: 1 October 2024
Accepted: 30 October 2024

Abstract

Introduction: Colorectal cancer is a highly prevalent malignant disease affecting both men and women globally. colorectal cancer typically demonstrates resistance to conventional therapies. This characteristic renders it a promising contender for the implementation of alternative approaches such as onco-virotherapy. These strategies aim to overcome the limitations posed by traditional treatments. Oncolytic viruses, including measles virus, have been extensively studied in therapeutic models and clinical phases. Nevertheless, there is still a need to fully comprehend the precise mechanism and significance of individual viral proteins in the induction of cell death by the virus.

Materials & Methods: This study presents the initial exploration of the cytotoxic impact of the measles virus' *matrix* gene on human SW480 colorectal cancer cells. The SW480 cells were individually transfected with pcDNA3 plasmids containing the *matrix* gene of the measles virus AIK-C attenuated strain. The recombinant plasmids were verified using agarose gel electrophoresis. Then the MTT assay was employed to confirm the cytotoxic effects of the virus' *matrix* gene on colorectal cancer cells.

Results: The findings revealed that this gene induced a reduction in cell viability, affecting approximately 86.5% of the cells at the 96-hour post-transfection time point.

Conclusion: In conclusion, the results suggest that the *matrix* gene of the measles virus has the potential to serve as a targeted therapy for cancers.

[Downloaded from www.journalaer.com on 2026-11-16]

[DOI: 10.22034/aer.1.2.45]

مقاله علمی - پژوهشی

بررسی اثرات سیتوتوکسیک ژن ماتریکس ویروس سرخک بر سلول‌های توموری کولورکتال SW480

سولماز مروتی[۱]، علی محمدی[۱]، امیرعلی حیدری[۲]، مهدی اسدسنگابی[۱]*

[۱] گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

[۲] گروه بهداشت و بیماری‌های آبزیان، دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

کلمات کلیدی

پروتئین ماتریکس
پلاسمید نوترکیب
سرطان کولورکتال
ویروس سرخک
ویروس‌های آنکولیتیک

چکیده

مقدمه: سرطان‌روده بزرگ ازجمله شایع‌ترین بیماری‌های موجود در مردان و زنان در سراسر جهان است. ویروس‌های آنکولیتیک بی‌شماری هم‌چون ویروس عامل بیماری سرخک تاکنون شناسایی شده‌اند و برخی از آن‌ها در مدل‌های بالینی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. با این‌حال، مکانیسم دقیق و نقش هر پروتئین ویروسی در آپوپتوز سلولی هنوز به‌طور کامل مشخص نشده است. این مطالعه نخستین تلاش برای ارزیابی تأثیرات ضدسرطان ژن‌ماتریکس سویه تجاری AIK-C ویروس سرخک در سلول‌های توموری روده بزرگ انسانی (SW480) می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این راستا، سلول‌های SW480 به‌صورت جداگانه با پلاسمید pcDNA3 حامل ژن ماتریکس ویروس سرخک ترنسفکت شدند و آزمون MTT برای اعتبارسنجی اثرات سیتوتوکسیک پروتئین ماتریکس بر سلول‌های توموری کولورکتال به‌کار گرفته شد. هم‌چنین سلول‌های بدون تیمار و ترنسفکت شده با پلاسمید فاقد ژن خارجی به‌عنوان گروه‌های کنترل مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: نتایج حاکی از کاهش قابل توجه زنده‌مانی سلول‌های توموری بعد از ترنسفکت شدن با پلاسمیدهای نوترکیب حامل پروتئین ماتریکس ویروس سرخک بود. به‌طوری‌که زنده‌مانی سلول‌های SW480 بعد از ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت بعد تیمار به ترتیب به ۳۴/۷۷، ۲۱/۵ و ۱۳/۵ درصد رسید. این نتایج هم‌چنین کاهش معنی‌داری را نسبت به سلول‌های کنترل تیمار نشده و سلول‌های تیمار شده با پلاسمید فاقد ژن ماتریکس نشان می داد.

بحث و نتیجه‌گیری: به‌طورکلی، این مطالعه نشانگر نقش ویژه پروتئین ماتریکس ویروس سرخک در تخریب سلول‌های توموری SW480 می‌باشد به‌طوری‌که به‌نظر می‌رسد با ارزیابی بیش‌تر این پروتئین در مطالعات آینده بتوان به‌عنوان گزینه‌ای قابل اعتماد جهت درمان و جلوگیری از پیشرفت سرطان کولورکتال مورد استفاده قرار گیرد.

* پست الکترونیکی نویسنده مسئول:
mohammad@shirazu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۰ تیر ۱۴۰۳
تاریخ داوری: ۹ مرداد ۱۴۰۳
تاریخ اصلاح: ۱۰ مهر ۱۴۰۳
تاریخ پذیرش: ۹ آبان ۱۴۰۳

[Downloaded from www.journalaer.com on 2026-11-16]

[DOI: 10.22034/aer.1.2.45]

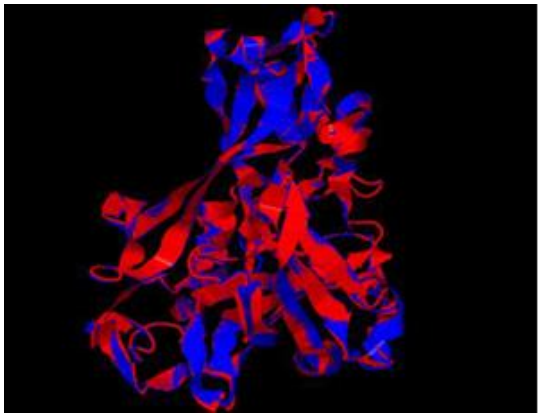
مقدمه

تعداد بیماران تشخیص داده شده با سرطان به‌عنوان علت دوم مرگ و میر در جهان بعد از بیماری‌های قلبی‌عروقی، درحال افزایش است. کمبود روش‌ها و رویکردهای کارآمد برای شناسایی و درمان سرطان در مراحل ابتدایی، سالانه تقریباً ۱۰ میلیون جان را می‌گیرد (۱). در بین انواع مختلف سرطان، سرطان روده بزرگ، چهارمین سرطان متداول در مردان و سومین سرطان متداول در زنان در سراسر جهان است. از آن جایی که سرطان کولورکتال به درمان های رایج مقاوم است، نیاز به بررسی استراتژی‌های جایگزین مانند استفاده از ویروس‌های آنکولیتیک ازجمله ویروس سرخک ضروری می‌باشد (۲، ۳). از اواخر قرن بیستم، انواع مختلفی از ویروس‌ها با خاصیت ضد سرطانی از خانواده آدنوویریده، هرپس ویریده رئوویریده، پاکسوویریده، پارامیکسوویریده و رابدوویریده به عنوان راه‌حلی نوین برای درمان بدخیمی‌های انسانی مورد توجه قرار گرفتند و در این بین اثرات درمانی سویه‌های تخفیف حدت یافته ویروس سرخک با اثرات جانبی کم مورد تایید قرار گرفته است (۴، ۵). سرخک، RNA ویروسی تک رشته‌ای با قطبیت می‌باشد. ژنوم این ویروس، شش پروتئین اصلی از جمله نوکلئوکپسید (N)، فسفوپروتئین(P) ، پروتئین ماتریکس (M)، فیوژن (F)، هماگلوتینین (HN) و پروتئین پلی مراز طویل (L) را کد می‌کند. هم‌چنین سیسترون فسفوپروتئین دو پروتئین غیرساختاری دیگر به نام‌های V و C را نیز از طریق ویرایش RNA و تغییر محل آغاز ترجمه ایجاد می‌کند (۶). مطالعات درون تنی نشان داده است که ویروس سرخک می تواند مسیر آپوپتوز در سلول های توموری کولورکتال را از طریق هردو مسیر خارجی و داخلی فعال کند. استفاده از ویروس سرخک در ترکیب با درمان‌های معمول، کشتن این سلول‌ها را با افزایش فعالیت کاسپاز ۳ و کاسپاز ۷ افزایش می دهد (۷). در حالی که ویژگی های ضدآپوپتوزی فسفوپروتئین در مطالعات دیگر شناخته شده است، اثرات سایر پروتئین‌های ویروس سرخک، مانند پروتئین ماتریکس، در سلول‌های سرطانی مورد مطالعه قرار نگرفته است. پروتئین ماتریکس مستقیماً زیر پوشش ویرون واقع شده است. این پروتئین پلی جهت اتصال گلیکوپروتئین‌های پوششی F و H و کمپلکس ریبونوکلئوپروتئین (RNP) می باشد و به این ترتیب و در سرهم شدن اولیه ویروس و جوانه زدن آن از سطح سلول نقش دارد. به‌علت نقش ویژه این پروتئین و هم‌چنین شناسایی نقش آپوپتوتیک پروتئین‌های همتا آن در سایر ویروس‌ها هم‌چون ویروس نیوکاسل، وزیکولار استوماتیت و ویروس طاعون نشخوارکنندگان کوچک، ممکن است این پروتئین در ویروس سرخک نیز دارای نقشی مشابه در آپوپتوز سلول‌های سرطانی داشته باشد (۸). در مطالعه پیش‌رو، برای اولین بار، تأثیرات سیتوتوکسیک ژن ماتریکس ویروس سرخک را بر سلول‌های سرطان روده بزرگ انسانی در محیط آزمایشگاهی ارزیابی کردیم. به این منظور از پلاسمید نوترکیب حامل ژن ماتریکس ویروس سرخک (سویه AIK-C) استفاده شد و زنده‌مانی سلول‌ها در سه بازه زمانی ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت بعد تیمار بررسی گردید.

مواد و روش‌ها

کشت سلول: رده سلولی SW480(موسسه پاستور،ایران)در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد به همراه ۵ درصد CO2 کشت شد. محیط کشت شامل محیط تازه DMEM/F-12 با قند بالا (سیگما-آلدریچ، آمریکا)، ۱۰ درصد FBS و ۱ درصد پنی‌سیلین/استرپتومایسین (پادزا پادتن پژوه، ایران) بود. بعد از رسیدن سلول‌ها به تراکم ۸۰-۹۵ درصد، تریپسین-EDTA با غلظت ۰/۲۵ درصد (سیگما-آلدریچ، آمریکا) برای جدا کردن سلول ها استفاده گردید. سپس سلول‌ها در محیط رشد تعلیق شده و با استفاده از تریپان‌بلو (بیوسرا، فرانسه) شمارش شدند.

تکثیر ویروس: جهت به‌دست آوردن مقادیر مناسب و کافی از ژنوم ویروس، سویه تخفیف حدت یافته AIK-C ویروس سرخک (موسسه واکسن و سرم سازی رازی، ایران) در سلول های Vero (انیستستو پاستور، ایران) طبق پروتکل های منتشر شده تکثیر داده شدند (۹). بعد از رسیدن تراکم سلولی به ۸۵ درصد، سلول‌ها با استفاده از EDTA-تریپسین با غلظت ۰/۲۵ درصد (سیگما-آلدریچ، آمریکا) از فلاسک و از یکدیگر جدا و در محیط کشت کامل سلولی معلق شدند. اثرات سمیت ویروس بر سلول بعد از ۹۶ ساعت به‌صورت سینسیتیوم سلولی کاملاً مشخص بود (شکل ۱).



شکل ۱: هم‌ردیف کردن ساختار سوم پروتئین ماتریکس ویروس سرخک با و بدون گلیسین اضافه در توالی پروتئینی. این دو ساختار بیش از ۹۹ درصد به یکدیگر شباهت دارند.

Figure 1: Alignment of the tertiary structure of the measles virus matrix protein with and without the additional glycine in the protein sequence. The two structures are more than 99% similar to each other.

[Downloaded from www.journalaer.com on 2026-11-16]

[DOI: 10.22034/aer.1.2.45]

استخراج RNA: جهت استخراج RNA ویروس‌های تکثیر شده، یک میلی‌لیتر از محلول RNX TM – PLUS سرد (سیناژن، ایران) به ۲ میلی لیتر نمونه حاوی سلول های آلوده اضافه گردید. سپس ۲۰۰ میکرولیتر کلروفرم (مرک، آلمان) اضافه و پس از سانتریفیوژ، فاز آبی به یک میکروتیوب تمیز خالص منتقل و حجم مساوی ایزوپروپانول افزوده شد. پس از سانتریفیوژ محلول به‌دست آمده، محیط رویی دور ریخته شد و پلت باقی‌مانده با ۱ میلی‌لیتر اتانول ۷۵ درصد شسته داده شد. در نهایت پلت به‌دست آمده با آب تیمار شده با DEPC مخلوط و نمونه در فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد نگه‌داری شد.

RT-PCR: جهت تبدیل RNA به cDNA، واکنش رونویسی معکوس انجام گردید. در این راستا و جهت تهیه حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر واکنش، ۱ میکروگرم RNA توتال استخراج شده از مرحله قبل، ۲ میکرولیتر آنزیم Mix 2، ۱۰ میکرولیتر بافر 2X و آب تیمار شده DEPC در میکروتیوب با یکدیگر ترکیب گردید. سپس میکروتیوب در دمای ۲۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۱۰ دقیقه و در دمای ۶۰ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۵۰ دقیقه قرار داده شد. این فرآیند با گرم کردن به مدت ۵ دقیقه در دمای ۸۰ درجه سانتی‌گراد متوقف و سپس بر روی یخ خنک شد. شرایط ترموسایکلر برای PCR به ترتیب شامل واسرشت‌سازی اولیه (۹۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۲ دقیقه)، ۳۱ سیکل واسرشت‌سازی، اتصال و پلی‌مریزاسیون (۹۵ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۳۰ ثانیه، ۵۷ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۳۰ ثانیه، ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۲ دقیقه) و پلی مریزاسیون نهایی در ۷۲ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۲۰ دقیقه بود. در نهایت، محصولات تکثیر شده با استفاده از ژل آگارز ۱ درصد (سیناژن، ایران) ظاهر شدند.

ساخت پلاسمید نوترکیب: جهت بررسی شرایط کلونینگ اولیه و تهیه یک نمونه از ژن کلون شده، ژن ماتریکس با استفاده از کیت TA-Cloning شرکت ترموفیشر در پلاسمید pTZ57R/T و با استفاده از دستورالعمل شرکت سازنده کلون شد. در مرحله بعد جهت کلون ژن در پلاسمیدهای pcDNA3 نیز دو پرایمر، فوروارد 5'-CTACTCGAGACCATGGGTACAGAGATCTACGACTTCGAC-3' و 5' ATCGGGCCCCTAATGATGATGATGATGATGCAGAACTTTGAATAGT 3'-CCTTGG ریورز طراحی شدند تا توالی کدکننده ژن ماتریکس ویروس سرخک را تکثیر کنند. توالی دو سایت محدود کننده *XhoI* و *ApaI*، توالی کوزاک و His tag نیز در طراحی پرایمرها در نظر گرفته شدند. یک توالی سه نوکلئوتیدی که یک اسیدآمینه گلیسین را کد می‌کند پس از کدشروع در پرایمر فوروارد ویروس سرخک اضافه شد تا توالی کوزاک با عملکرد بهتر در بیان پروتئین ایجاد شود. در مرحله بعد، ساختار سه بعدی تغییر یافته پروتئین ماتریکس (که یک گلیسین اضافی دارد) با استفاده از سرورهای Phyre 2 و TM-align پیش‌بینی و به ترتیب با توالی اصلی این پروتئین مقایسه شد (شکل ۲). ژن ماتریکس تخلیص شده، با استفاده از پرایمرهای فوق الذکر تکثیر و در وکتور بیانی pcDNA3 کلون شد. پس از به‌دست آوردن مقادیر مطلوب، پلاسمید نوترکیب و پلاسمید فاقد ژن ماتریکس با استفاده از روش حرارتی کلرید کلسیم به سلول‌های *E. coli* DH5α ترنسفورم شدند.



شکل ۲: تشکیل سینسیتیوم سلولی در سلول‌های Vero، ۹۶ ساعت بعد از تیمار با ویروس سرخک
Figure 2: Cell syncytium formation in Vero cells, 96 hours after treatment with measles virus

گروه‌های مطالعه: سه گروه جهت بررسی شرایط مطالعه به‌شرح زیر تعریف شدند: گروه ۱. کنترل: سلول‌های سرطانی SW480 بدون تیمار. گروه ۲. پلاسمید نوترکیب: پلاسمید pcDNA3 حامل ژن ماتریکس ویروس سرخک. گروه ۳. پلاسمید: پلاسمید بیانی pcDNA3 بدون ژن خارجی ماتریکس.

تست MTT: سلول‌های سرطانی SW480 در پلیت‌های ۹۶ خانه (۶۰۰۰ سلول در هر خانه) کشت شدند و با پلاسمید نوترکیب حامل ژن ماتریکس و پلاسمید خالی (بدون ژن ماتریکس) تیمار شدند (۱۰، ۱۱). در ادامه به‌مدت ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. محلول ترنسفکشن مطابق پروتکل زیر تهیه شد: 0.3 µg DNA total; cells in 0.14 ml medium; 7.8 µl total volume of DNA/CaCl2 mix (with 1 µl 2M CaCl2); 7.8µl 2XHBS. سپس سلول‌ها با ۱۰ میکرولیتر MTT ۱۲ میلی‌مولار در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به‌مدت ۴ ساعت انکوبه شدند تا تترازولیوم بی‌رنگ به فرمازان غیرقابل حل و با رنگ بنفش تبدیل شود. فرمازان در ادامه در ۵۰ میکرولیتر DMSO حل شده و با استفاده از فعالیت آنزیمی اکسیدوردوکتاز سلول‌ها، تخمین کلورومتریک انجام شد. در نهایت، جذب در ۵۷۰ نانومتر با استفاده از خواننده میکروپلیت اندازه‌گیری شد.

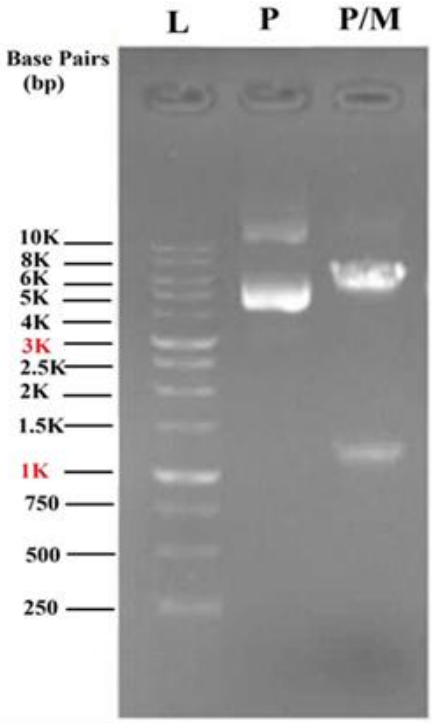
آنالیز آماری: در این مطالعه آنالیزهای آماری و نمودارها توسط نرم‌افزار GraphPad prism (نسخه ۹) انجام و ترسیم شد. داده‌ها به

[Downloaded from www.journalaer.com on 2026-11-16]
[DOI: 10.22034/aer.1.2.45]

صورت میانگین و انحراف معیار بیان شدند. جهت مقایسه آماری گروه‌ها از آنالیز واریانس دوطرفه (Two-way ANOVA) و آزمون تعقیبی Tukey استفاده گردید. سطح معنی‌داری $p\leq ۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

نتایج

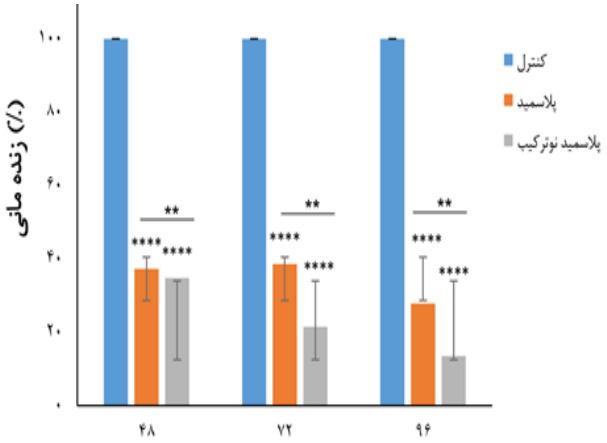
بررسی کلونی‌های نوترکیب: جهت تأیید کلونی‌های نوترکیب، پلاسمیدها استخراج شده، با استفاده از آنزیم های محدودالاثر *XhoI* و *ApaI* به‌صورن دوطرفه برش داده شدند و سپس از طریق ژل آگارز ۱٪ مورد ارزیابی قرار گرفتند. الکتروفورز ژل‌آگارز برای پلاسمیدهای نوترکیب و پلاسمیدهای فاقد ژن در شکل ۳ قابل مشاهده است. باندهای پلاسمید نوترکیب در اندازه‌های ۱۰۳۸ باز و حدود ۵/۵ کیلوباز قابل رویت هستند درحالی‌که پلاسمید فاقد ژن به‌عنوان یک باند تفریق شده است (شکل ۳).



شکل ۳: الکتروفورز ژل آگارز. حضور پلاسمید نوترکیب هضم نشده (ستون P) و پلاسمید نوترکیب هضم شده با دو آنزیم (ستون P/M) بر روی ژل آگارز ۱ درصد تایید شده است. ژن ماتریکس و وکتور پلاسمیدی pcDNA3 به ترتیب با اندازه ۱۰۳۸ باز و ۵/۵ کیلوباز بر روی ژل قابل مشاهده هستند. L: نردبان ژنی؛ P: پلاسمید نوترکیب هضم نشده؛ P/M: پلاسمید نوترکیب هضم شده

Figure 3: Agarose gel electrophoresis. The presence of undigested recombinant plasmid (column P) and recombinant plasmid digested with two enzymes (column P/M) was confirmed on a 1% agarose gel. The matrix gene and the pcDNA3 plasmid vector are visible on the gel with sizes of 1038 bp and 5.5 kb, respectively. L: Gene ladder; P: Undigested recombinant plasmid; P/M: Digested recombinant plasmid

تست سمیت سلولی توسط MTT: در بررسی تأثیر پلاسمید نوترکیب بر سلول‌های سرطانی SW480 در هریک از زمان های ۴۸ ساعت، ۷۲ ساعت و ۹۶ ساعت (شکل ۴) با استفاده از آزمایش سمیت سلول MTT، کاهش قابل توجهی در سلامتی سلول‌ها نسبت به گروه کنترل (بدون درمان) ($p<۰/۰۰۰۱$) و گروه پلاسمید فاقد ژن ماتریکس ($p<۰/۰۱$) مشاهده شد. کم ترین درصد بقای سلول‌های سرطانی SW480 نسبت به نمونه کنترل پس از تیمار با پلاسمید نوترکیب بعد از ۹۶ ساعت مشاهده شد. به‌طوری‌که مرگ سلول‌های SW480 تیمارشده با پلاسمید نوترکیب از ۶۵/۲۳٪ در ۴۸ ساعت به ۸۶/۵٪ در ۹۶ ساعت رسید. این در حالی است که میزان زنده‌مانی سلول‌ها در گروه کنترل در هر سه بازه‌زمانی ۹۹/۹۹٪ بود و زنده‌مانی سلول‌ها در گروه تیمار شده با پلاسمید pcDNA3 فاقد ژن ماتریکس ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت بعد تیمار به‌ترتیب ۳۷/۲۷٪، ۳۸/۶۵٪ و ۲۷/۷۹٪ محاسبه شد (شکل ۴).



شکل ۴: تست سمیت سلولی. سمیت سلولی پلاسمید pcDNA3 و پلاسمید نوترکیب حامل ژن ماتریکس بر سلول‌های توموری SW480 بعد ۴۸، ۷۲ و ۹۶ ساعت

تمام داده‌ها به‌صورت میانگین±خطای استاندارد بیان شده‌اند. آزمایش برای هر گروه ۴ مرتبه تکرار شده است. برای تمام نمودارها **: $p<۰/۰۱$؛ ****: $p<۰/۰۰۰۱$

Figure 4: Cytotoxicity test. Cytotoxicity of pcDNA3 plasmid and recombinant plasmid carrying matrix gene on SW480 tumor cells after 48, 72 and 96 hours.

All data are expressed as mean ± standard error. The experiment was repeated 4 times for each group. For all graphs **: p<0.01; ****: p<0.0001

بحث

در این مطالعه، تأثیرات سمیت سلولی پروتئین ماتریکس ویروس سرخک در سلول‌های توموری کولورکتال به‌صورت دورن تنی مورد بررسی قرار گرفت. سلول‌های SW480 را به‌صورت جداگانه با پلاسمید pcDNA3 نوترکیب حاوی ژن ماتریکس ترنسفکت و میزان مرگ سلولی ارزیابی گردید. نتایج نشان داد که پروتئین ماتریکس ویروس سرخک

[Downloaded from www.journalaer.com on 2026-11-16]
[DOI: 10.22034/aer.1.2.45]

توانایی قابل توجهی در تخریب سلول‌های توموری SW480 دارد. در نتیجه این پروتئین احتمالاً می‌تواند جهت ارائه یک رویکرد نوآورانه در درمان سرطان در نظر گرفته شود. استفاده از ویروس‌های آنکولیتیک، روشی نوین برای درمان انواع سرطان‌ها می‌باشد. تاکنون، انواع مختلفی از ویروس‌های آنکولیتیک شناسایی شده‌اند و برخی از آن‌ها در مدل‌های درمانی و فازهای بالینی مورد بررسی قرار گرفته‌اند. خواص ضدتوموری ویروس سرخک نیز در مطالعات مختلف تأیید شده است. با این حال، مکانیسم‌های دقیق آن هنوز مشخص نیست (۱۱، ۱۲، ۱۳). در حالی که ویژگی آنکولیتیک ویروس سرخک در کلیت مطالعات مختلف تایید شده است، بررسی برخی پروتئین‌های این ویروس به صورت جداگانه نتایج متنوعی را نشان می‌دهد. مطالعه Bhattacharjee و همکاران، نشان داد که در سلول‌های HeLa که با پروتئین P ویروس سرخک تیمار شده‌اند، سطح بیان پروتئین‌های مهارکننده آپوپتوز مانند Bcl2 و Bcl-xL و پروتئین‌های افزایش‌دهنده مهاجرت سلولی مانند vimentin، N-Cadherin و PLAU، افزایش می‌یابد (۱۴). با این حال، در مطالعه Bhaskar و همکاران که تأثیر پروتئین N ویروس سرخک بر سلول‌های سرطان پستان بررسی شد، نتایج نشان می‌داد که این پروتئین باعث تغییراتی در ساختار سلولی از جمله قطعه قطعه شدن DNA، از بین رفتن یکپارچگی غشا سلولی و متراکم شدن کروماتین می‌شود. هم‌چنین، این پروتئین باعث فعال شدن کاسپاز ۳ و استرس اکسیداتیو و در نتیجه باعث مرگ سلولی در سلول‌های MCF-7 می‌گردد (۱۵). اگرچه در کل انتظار می‌رود که پروتئین‌های ویروس آنکولیتیک به‌صورت جداگانه قدرت کم‌تری در ایجاد سمیت در سلول نسبت به ذره کامل ویروس داشته باشند، اما شناسایی پروتئین‌های آپوپتوتیک ویروسی و استفاده از آن‌ها در از بین بردن سلول‌های سرطانی، محدودیت‌هایی که در استفاده از ذره ویروسی وجود دارد را ندارد. این محدودیت‌ها شامل فرار موتانت‌های ویروسی از سیستم ایمنی و یا خنثی شدن ویروس توسط آنتی‌بادی‌ها می‌باشد (۱۵). پروتئین ماتریکس در پارامیکسوویروس‌ها با عوامل سلولی تعامل دارند که ممکن است در تنظیم سلول میزبان به سمت آپوپتوز و تنظیم پاسخ ایمنی در میزبانان آلوده نقش داشته باشند. این پروتئین در فرآیند سرهم شدن و جوانه زدن ویروس از سطح سلول میزبان مشارکت می کند. هم‌چنین مقدار زیادی از این پروتئین در ساختار پارامیکسویروس ها وجود دارد و پس از ورود ویروس به‌داخل سلول میزبان، درون غشا سلول باقی می‌ماند و احتمالاً آپوپتوز را در سلول میزبان ایجاد می کند (۱۶). نتایج ارائه شده توسط Gray و همکاران نشان داد که هر دو پروتئین ماتریکس وحشی و نوترکیب ویروس وزیکولار استوماتیت گاو توانایی ایجاد آپوپتوز در سلول‌های SW480 آپوپتوز را دارد (۸). در مطالعه پیش‌رو، خواص سیتوتوکسیک ویروس سرخک با استفاده از پلاسمید نوترکیب pcDNA3 ارزیابی شد. بر اساس نتایج MTT، درصد مرگ سلول به‌تدریج در طول زمان افزایش یافت و کم‌ترین میزان زنده‌مانی سلول (۱۳/۵٪) پس از ۹۶ ساعت تیمار مشاهده شد (شکل ۴). در توافق با این نتیجه، پژوهشگران نشان داده‌اند که پروتئین‌های ماتریکس ویروس‌های نیوکاسل و طاعون نشخوار کنندگان کوچک، به عنوان سایر اعضای خانواده پارامیکسوویریده، موجب ایجاد آپوپتوز در ۲۱٪ و ۹۱٪ سلول‌های سرطانی می‌شوند (۱۷، ۱۸). به‌علاوه، در مطالعه‌ای دیگر انجام شده توسط تیم ما (مقاله در حال آماده‌سازی)، پروتئین ماتریکس ویروس اوریون نیز رفتار مشابهی را نشان داده است. در مطالعات قبلی ما، نقش موتیف BH3 پروتئین ماتریکس ویروس PPRV در ایجاد آپوپتوز در تیره‌های سلولی مرتبط با سرطان کولورکتال مشخص شده است (۱۷). Molouki و همکاران نیز نشان داده‌اند که انتهای آمینی پروتئین ماتریکس ویروس نیوکاسل که موتیف BH3 را شامل می‌شود، مسئول آپوپتوز سلول‌های HeLa می‌باشد (۱۹). Kusunoki و همکاران نیز پیشنهاد دادند که پروتئین X ویروس هپاتیت B که دارای موتیف BH3 است، می‌تواند با تشکیل ساختاری هلیکسی، پروتئین‌های ضدآپوپتوزی سلول میزبان را مستقیماً غیرفعال کند (۲۰). در مقابل، تعدادی از ویروس‌ها، ازجمله آدنوویروس، هرپس ویروس و پاکس ویروس‌ها، پروتئین‌های همولوگ Bcl-2 را کد می‌کنند که از مرگ زودرس سلول میزبان جلوگیری می‌کنند (۲۰، ۲۱، ۲۲، ۲۳، ۲۴، ۲۵، ۲۶، ۲۷، ۲۸). به‌طورکلی، شواهد حاصل از پژوهش انجام‌شده نشان می‌دهد که ژن ماتریکس ویروس سرخک سویه واکسن AIK-C می‌تواند موجب تخریب سلول‌های توموری SW480 گردد. این اثر ممکن است ناشی از تعامل موتیف BH3 این پروتئین با سایر پروتئین‌های سلول باشد که بایستی در مطالعات آینده مورد بررسی قرار گیرد. بنابراین، درمان سرطان کولورکتال با استفاده از پروتئین ماتریکس ویروس سرخک که معمولاً در برابر رژیم‌های کلاسیک مانند شیمی درمانی مقاوم است و یا استفاده از آن به‌عنوان ادجوانت در تولید واکسن‌های سرطان و در ترکیب با روش‌های درمانی دیگر، می‌تواند در مطالعات بعدی مورد توجه قرار گیرد.

تشکر و قدردانی

نویسندگان این مقاله مراتب سپاسگزاری خود را از پرسنل دانشکده دامپزشکی شیراز به جهت مساعدت‌هایی که جهت انجام این پژوهش نمودند، ابراز می‌دارند. هم‌چنین، هزینه انجام این پروژه توسط دانشکده دامپزشکی دانشگاه شیراز با شماره گرنت 98GCU2M1881 فراهم گردیده است.

[Downloaded from www.journalaer.com on 2026-11-16]

[DOI: 10.22034/aer.1.2.45]

منابع

1. **Moghaddam, F.D., Akbarzadeh, I., Marzbankia E, Farid, M., Reihani, A.H. and Javidfar, M., 2021.** Delivery of melittin-loaded niosomes for breast cancer treatment: an in vitro and in vivo evaluation of anti-cancer effect. *Cancer Nanotechnology*. 12(1): 1-35. https://doi.org/10.1186/s12645-021-00085-9
2. **Moghaddam, F.D., Mortazavi, P., Hamedi, S., Nabiuni, M. and Roodbari, N.H., 2020.,** Apoptotic effects of melittin on 4T1 breast cancer cell line is associated with up regulation of Mfn1 and Drp1 mRNA expression. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry*. 20(7): 790-799. https://doi.org/10.2174/1871520620666200211091451.
3. **Seyed-Khorrami, S.M., Soleimanjahi H., Łos, M.J., Zandi, K. and Emameh, R.Z., 2023.** Oncolytic viruses as emerging therapy against cancers including Oncovirus-induced cancers. *European Journal of Pharmacology*. 939: 175393. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2022.175393
4. **Lech, P.J. and Russell, S.J., 2010.** Use of attenuated paramyxoviruses for cancer therapy. *Expert Review of Vaccines*. 9(11): 1275-1302. https://doi.org/10.1586/erv.10.124.
5. **Morovati, S., Bassami, M.R., Kalidari, G.A., Tavassoli, A., Razmyar, J. and Ghahramani Seno, M.M., 2022.** Characterization of the Full length P and M genes in a Newcastle Disease Virus Isolated from Chicken Farms in Northeast of Iran. *Iranian Journal of Veterinary Medicine*. 16(2): 126-143. https://doi.org/10.22059/IJVM.2021.323 058.1005172
6. **Ariad, S., Milk, N., Bolotin, A., Gopas, J., Sion-Vardy, N. and Benharoch, D., 2011.** Measles virus antigens in breast cancer. *Journal of Antibiotics Research*. 31(3): 913-920. PMID: 21498713.
7. **Boisgerault, N,, Guillerme, J.B., Pouliquen, D., Mesel Lemoine, M., Achard, C. and Combredet, C., 2013.** Natural oncolytic activity of live-attenuated measles virus against human lung and colorectal adenocarcinomas. *BioMed Research International*. https://doi.org/10.1155/2013/387362.
8. **Gray, Z., Tabarraei, A., Moradi, A. and Kalani, M.R., 2019.** M51R and Delta-M51 matrix protein of the vesicular stomatitis virus induce apoptosis in colorectal cancer cells. *Molecular Biology Reports*. 46(3): 3371-3379. https://doi.org/10.1007/s11033-019-04799-3
9. **Ghorbankhani, G.A., Mohammadi, A., Kazemipour, N., Morovati, S., Gharesi-Fard, B. and Nazifi, S., 2023.** Apoptotic activity of Newcastle disease virus in comparison with Nisin A in MDA-MB-231 cell line. *Veterinary Research Forum*. 14(1): 29-37. https://doi.org/10.30466/vrf. 2022.542258.3297.
10. **Meftahi, M. and Mashak M kefayat, M., 2021.** Study the molecular prevalence rate of Toxoplasma gondii in raw milk samples collected from Alborz province by PCR method. *Journal of Animal Environment*. 13(3): 41-48. https://doi.org/20.1001.1.27171388.1400.13.3.5.3 (In Persian)
11. **Poorghafoor Langroodi, P. and Noaman, V., 2022.** dentification of Anaplasma species and their prevalence in cattle and sheep in northeastern Iran by molecular methods. *Journal of Animal Environment*. 14(2): 1-8. https://doi.org/10.22034/AEJ.2021.301970.2624 (In Persian)
12. **Deyle, D.R., Escobar, D.Z., Peng, K.W. and Babovic Vuksanovic, D., 2015.** Oncolytic measles virus as a novel therapy for malignant peripheral nerve sheath tumors. *Gene*. 565(1): 140-145. https://doi.org/10.1016/j.gene.2015.04.001
13. **Hadryś, A., Sochanik, A., McFadden, G. and Jazowiecka Rakus, J., 2020.,** Mesenchymal stem cells as carriers for systemic delivery of oncolytic viruses. *European Journal of Pharmacology*. 874: 172991. https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.172991.
14. **Bhattacharjee, S., Jaiswal, R.K. and Yadava, P.K., 2019.** Measles virus phosphoprotein inhibits apoptosis and enhances clonogenic and migratory properties in HeLa cells. *Journal of Biosciences*. 44(1): 10. https://doi.org/10.1007/s 12038-018-9834-6.
15. **Bhaskar, A., Bala, J., Varshney, A. and Yadava, P., 2011.** Expression of measles virus nucleoprotein induces apoptosis and modulates diverse functional proteins in cultured mammalian cells. *PLoS One*. 6(4): e18765. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0018765.
16. **Ghrici, M., El Zowalaty, M., Omar Rahman, A. and Ideris, A., 2013.** Induction of apoptosis in MCF-7 cells by the hemagglutinin-neuraminidase glycoprotein of Newcastle disease virus Malaysian strain AF2240. *Oncology Reports*. 30(3): 1035-1044. https://doi.org/10.3892/or.2013. 2573.
17. **Masaharu, I., Makoto, T., Yuta, S., Yuichiro, N., Takanori, N. and Yusuke, Y., 2009.** The Matrix Protein of Measles Virus Regulates Viral RNA Synthesis and Assembly by Interacting with the Nucleocapsid Protein . *Journal of Virology*. 83(20): 10374-10383. https://doi.org/10.1128/JVI. 01056-09.
18. **Masoudi, R., Mohammadi, A., Morovati, S., Heidari, A.A. and Asad-Sangabi, M., 2023.** Induction of apoptosis in colorectal cancer cells by matrix protein of PPR virus as a novel anti-cancer agent. *International Journal of Biological Macromolecules*. 245(125536). https://doi.org/10.1016/j.ijbio mac.2023.125536.
19. **Molouki, A., Hsu, Y.T., Jahanshiri, F., Abdullah, S., Rosli, R. and Yusoff, K., 2011.** The matrix (M) protein of Newcastle disease virus binds to human bax through its BH3 domain. *Journal of Virology*. 8(1): 1-13. https://doi.org/10.1186/ 1743-422X-8-385.
20. **Kusunoki, H., Tanaka, T., Kohno, T., Wakamatsu, K. and Hamaguchi, I., 2014**. Structural characterization of the BH3-like motif of hepatitis B virus X protein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*. 450(1): 741-745. https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2014.06.042
21. **Cuconati, A. and White, E., 2002.** Viral homologs of BCL-2: role of apoptosis in the regulation of virus infection. *Genes and Development*. 16(19): 2465-2478. https://doi.org/ 10.1101/gad.1012702
22. **Su, J., Wang, G., Barrett, J.W., Irvine, T.S., Gao, X. and McFadden, G., 2006.** Myxoma virus M11L blocks apoptosis through inhibition of conformational activation of Bax at the mitochondria. *Journal of Virology*. 80(3): 1140-1151. https://doi.org/10.1128/jvi.80.3.1140-1151.2006.
23. **Han, J., Modha, D. and White, E., 1998.** Interaction of E1B 19K with Bax is required to block Bax-induced loss of mitochondrial membrane potential and apoptosis. *Oncogene*. 17(23): 2993-3005. https://doi.org/10.1038/sj.onc.1202215.
24. **Wang, G., Barrett, J.W., Nazarian, S.H., Everett, H., Gao, X. and Bleackley, C., 2004.** Myxoma Virus M11L Prevents Apoptosis through Constitutive Interaction with Bak. *Journal of Virology*. 78(13): 7097-7111. https://doi.org/10.1128/ jvi.78.13.7097-7111.2004.
25. **Postigo, A. and Way, M., 2012.** The vaccinia virus-encoded Bcl-2 homologues do not act as direct Bax inhibitors. *Journal of Virology*. 86(1): 203-213. https://doi.org/10. 1128/jvi.05817-11.
26. **Nava, V.E., Cheng, E.H., Veliuona, M., Zou, S., Clem, R.J. and Mayer, M.L., 1997.** Herpesvirus saimiri encodes a functional homolog of the human bcl-2 oncogene. *Journal of Virology*. 71(5): 4118-4122. https://doi.org/10. 1128/jvi.71.5.4118-4122.1997.
27. **Fitzsimmons, L., Cartlidge, R., Chang, C., Sejic, N., Galbraith, L.C.A. and Suraweera, C.D., 2020.** EBV BCL-2 homologue BHRF1 drives chemoresistance and lymphomagenesis by inhibiting multiple cellular pro apoptotic proteins. *Cell Death and Differentiation*. 27(5): 1554-1568. https://doi.org/10.1038/s41418-019-0435-1
28. **Marshall, W.L., Yim, C., Gustafson, E., Graf, T., Sage, D.R. and Hanify, K., 1999.** Epstein-Barr Virus Encodes a Novel Homolog of the bcl-2 Oncogene That Inhibits Apoptosis and Associates with Bax and Bak. *Journal of Virology*. 73(6): 5181-5185. https://doi.org/10.1128/jvi.73.6.5181-5 1 85.1999.

[Downloaded from www.journalaer.com on 2026-11-16]

[DOI: 10.22034/aer.1.2.45]