اثرات سیتوتوکسیک وروتوکسین تیپ ۱ بر روی رده‌های سلولی Vero و MCF-7

دکتر مرتضی ستاری[۱]، دکتر عبدالامیر علامه[۲]، دکتر زهیر محمدحسن[۳]، دکتر حسن حسین‌زادگان[۴*]

۱-گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس ۲- گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس ۳- گروه ایمنی‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه تربیت مدرس ۴- گروه میکروب‌شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان

Title: *Comparative study of cytotoxic effect of verotoxin1 on Vero and MCF-7 cells.*

Authors: *Sattari M,(PhD); Allame AA,(PhD); Zahir MH,(PhD); Hosain Zadegan H,(PhD);*

Introduction: *Verotoxins are subunit toxins, that involve in pathogenesis of Enterohemorrhagic Escherichia coli. Early studies of cytotoxicity on tumor cells indicate that verotoxin1 is effective in in vitro and laboratory animals. Because of specific receptors on studied tumor cells, verotoxin1 exerts selective cytotoxicity. The purpose of this study was to compare the cytotoxicity of verotoxin1 on vero and MCF-7 cell lines.*

Methods: *Toxin production in five verotoxigenic straines was screened by verotoxin–producing Escherichia coli-reverse passive latex agglutination test (VTEC-RPLA kit, Oxoid, Co, Ltd) and after confirming verotoxin1 production from one of them,toxin purified by affinity chromatography. Then Vero and MCF-7 cells treated with serial dilutions of toxin, and viability and fragmentation of genome were studied .*

Results: *Our results indicated that MCF-7 cells was also susceptibile. The Lethal Dose 50% (LD 50%) for the treated cells was about 50 nanograms of toxin per milliliter. Evidences of apoptosis in the cells were studied by the fragmentation of DNA.*

Conclusion: *Our results are in accordance with previous studies about cytotoxicity of verotoxin1 against human tumor cells and specially breast cancer lines. It indicates that verotoxin1 can be used as a potential selective cytotoxic factor against wide variety of human tumors.*

Keywords: *Verotoxin1, vero cells, MCF-7.*

Hakim 2005; 8(2); 41-46.

*- نویسنده مسؤول: خـرم‌آباد، گلدشـت، دانشکده پزشکی، گروه میکروب‌شناسـی. تـلفن: ۳۲۲۰۶۸۵-۰۶۶۱، نـمابر: ۳۲۰۰۳۰۹ و ۴۲۰۹۰۴۰-۰۶۶۱

E-mail: asadzade_2003@yahoo.com

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-04-05]

چکیده:

مقدمه: *وروتوکسین‌ها[1] سمومی با ساختمان دو بخشی هستند، که در پاتوژنز سویه‌های اشرشیا کولی انتروهموراژیک دخالت دارند. مطالعات اولیه درمان برخی تومورهای سرطانی و نیز بررسی اثرات سیتوتوکسیسیته این سموم روی رده‌های توموری در شرایط محیط کشت[2] و حیوانات آزمایشگاهی نشان دهنده اثر بخشی آنهاست. این سموم به دلیل دارا بودن گیرنده‌های اختصاصی بر روی رده‌های توموری مطالعه شده بصورت انتخابی عمل می‌نمایند.*

روش کار: *در این تحقیق ابتدا سم تولید شده از ۵ سویه مولد وروتوکسین بدست آمده از انستیتو پاستور ایران و آزمایشگاه رفرانس بو علی با استفاده از کیت آگلوتیناسیون معکوس تأیید، با استفاده از کروماتوگرافی جذبی تخلیص شد. در مرحله بعد رقت‌های مختلف سم بر روی سلول‌های ورو[3] و MCF-7 تاثیر داده شد، و قابلیت زنده ماندن سلول‌ها[4] و شکستگی ژنوم آنها مورد بررسی قرار گرفت.*

نتایج: *بدست آمده نشان داد که سلول‌های MCF-7 حساسیت فوق العاده‌ای به وروتوکسین ۱ دارند و مقدار ۵۰ نانوگرم در هر میلی لیتر اثری معادل دوز سیتوتوکسیک ۵۰ درصد CD 50% ایجاد می‌کند. بررسی‌های شکستگی ژنوم سلولی الگوی مشخصی از بروز پدیده آپوپتوزیز را نشان می دهد.*

بحث: *نتایج این تحقیق با بررسی‌های قبلی در مورد سیتوتوکسیسیته وروتوکسین ۱ برای بسیاری از سلول‌های سرطانی انسانی از جمله رده‌های توموری پستان همخوانی دارد و نشان می‌دهد که وروتوکسین ۱ می‌تواند به عنوان یکی از مواد بالقوه سیتوتوکسیک انتخابی علیه طیف وسیعی از تومورهای انسانی مورد استفاده قرار گیرد.*

گل‌واژگان: *وروتوکسین ۱، سلول‌های ورو، MCF-7.*

مقدمه:

وروتوکسین‌ها یا سموم شبه شیگا، سمومی با ساختمان زیر واحدی هستند، که توسط برخی از سویه‌های اشرشیا کولی و شیگلا دیسانتریه تیپ ۱ تولید می‌شوند. این سموم به دلیل ساختمان زیر واحدی پروتئینی جزء قویترین سموم شناخته شده هستند. باکتری‌های مولد وروتوکسین علاوه بر اسهال آبکی یا خونی در بروز سندرم اورمی همولیتیک[5] و کولیت هموراژیک[6] نیز نقش دارند (۱).

در سال ۱۹۷۷ کونووالکوک و همکارانش اولین بار گزارش کردند، که برخی سویه‌های اشرشیا کولی اثرات سیتوتوکسیک روی سلول‌های ورو دارند، بدین سبب آن را وروتوکسین نام‌گذاری کردند. وروتوکسین‌ها به دو نوع اصلی ۱ و۲ شناخته شده، نوع ۱ از نظر ساختمانی و ایمنی شناسی مشابه سم شیگا است.که از شیگلا دیسانتریه نوع ۱ تولید می‌شود. این سموم متشکل از دو زیر واحد A و B هستند، و به ترتیب حدود ۳۲ و ۷/۵ کیلو دالتون وزن دارند. زیر واحد A بخش سمی است که دارای فعالیت N –گلیکوزیدازی است و با حذف باز آدنین از موقعیت ۴۳۲۴ در 28srRNA مانع سنتز پروتئین و مرگ سلول‌های حساس می‌شود. بخش ملکولی گیرنده اصلی این سم بر روی سلول‌های حساس Gb3 یا گلوبوتریا اوسیل سرامید است، که بنام‌های CD-77 در سطح سلول‌های لنفوسیت B مراکز زاینده و یا آنتی ژن pK در سطح سلول‌های خونی P نامیده می‌شود (۲). این گیرنده علاوه بر بخش کورتیکال کلیه‌ها و سلول‌های اندوتلیال عروق، در سطح بسیاری از سلول‌های توموری نیز شناسایی شده است. بنابر این وروتوکسین‌ها به عنوان یکی از مواد سیتوتوکسیک انتخابی برای درمان انواع تومورها مورد مطالعه و توجه قرار گرفته‌اند (۹-۳). در سال‌های اخیر دو مورد از درمان تومورهای بدخیم منتژیوما و آستروسیتومای مقاوم به درمان در کانادا گزارش شده است (۴ و ۵).

سرطان پستان علیرغم پیشرفت‌های مهم در تشخیص و درمان هنوز از معضلات شایع زنان است. اگرچه وجود داروهای

1- Verotoxin
2- *In vitro*
3- Vero
4- Viability
5- Hemolytic uremic syndrome
6- Hemorhagic colitis

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-04-05]

مؤثری مانند تاموکسیفن[1] و رالوکسیفن[2] (مدولاتورهای گیرنده استروژنی یا آنتی استروژن‌ها) و یا داروهای داخل توموری آناسترازول (Armidex) و لتروزول (ممانعت کننده‌های آروماتازی) که به همراه اشعه درمانی و یا ادجوانت درمانی در طی ۳۰ سال گذشته جان بسیاری از زنان مبتلا را نجات داده است (۱۰). ولی معایب مختلفی از جمله عود موارد بیماری ناشی از متاستاز در چند ماه پس از درمان، اثرات ناشی از مصرف داروها بر روی متابولیسم گلوکوکورتیکوییدها و خطرات سرطان بعد از شیمی درمانی سرطان سینه (۱۱ و۱۲) سبب محدودیت استفاده از این سیستم‌های درمانی شده است.

هدف اصلی این تحقیق با توجه به سابقه مطالعات انجام شده، بررسی اثرات سیتوتوکسیک وروتوکسین ۱ بر روی رده‌های توموری MCF-7 در مقایسه با سلول‌های ورو بوده است.

با توجه به سابقه مطالعات سیتوتوکسیسیته وروتوکسین ۱ بر روی سلول‌های توموری مختلف و اثبات وجود گیرنده مربوطه روی آنها، رده‌های توموری MCF-7 به عنوان مدل و نمونه شاخصی از رده‌های توموری کارسینومای پستانی در این تحقیق استفاده شده است.

روش کار:

سویه‌های مولد وروتوکسین از انستیتو پاستور ایران و آزمایشگاه رفرانس بوعلی تهیه گردید. از محیط کشت TSB[3] با ۲٪ آگار و سولفات پلی میکسین ب (سیگما) سلیت ۵۴۵ خشک و Gb3[4] (سیگما) برای تولید، تخلیص و استخراج سم استفاده شد. کیت سرولوژیک آگلو تیناسیون معکوس VTEC-RPLA[5] (اکسوئید) برای بررسی وجود و تعیین نوع و تیتر سموم وروتوکسین ۱ و ۲ استفاده شد. رده‌های سلولی ورو و MCF-7 نیز از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه شد.

تولید و تخلیص وروتوکسین ۱:

هر یک از ۵ سویه در محیط TSB، دمای ۳۷ درجه با ۱۵۰ دور در دقیقه به مدت ۲۴ ساعت کشت داده شدند. سپس سوسپانسیون باکتری‌ها با فیلتر ۰/۴۵ میکرون استریل و با استفاده از کیت VTEC-RPLA طبق دستور العمل کارخانه سازنده، تولید و یا عدم تولید دو سم وروتوکسین ۱ و ۲ بررسی شد. یکی از سویه‌ها که تنها تولید کننده وروتوکسین ۱ بود، در محیط TSB کشت و در شرایط ۲۰- درجه و ۱۰ درصد گلیسرول به عنوان استوک نگهداری و بنام PA101 نامگذاری شد.

سویه PA101 در ۳۷ درجه و محیط کشت TSB با ۲ درصد آگار کشت شد. کلنی باکتری‌ها بعد از ۲۴ ساعت جمع‌آوری و با بافر فسفات استریل شستشو داده شدند. سپس با ۰/۳ میلی‌گرم در هر میلی‌لیتر از پلی میکسین ب سولفات به مدت نیم ساعت در ۳۷ درجه مجاورت داده شدند، تا وروتوکسین ۱ استخراج شود. محلول حاوی سم با استفاده از آنتی پروتئاز فنیل متیل سولفونیل فلوراید[6] (PMSF) با غلظت ۳۰ میلی‌مولار در هر میلی‌لیتر استریل، دیالیز و پس از لیوفیلیزه کردن با استفاده از کروماتوگرافی جذبی تخلیص و مجدداً لیوفیلیزه شده، به عنوان سم خالص برای بررسی‌های سیتوتوکسیسیته استفاده شد (۵).

تعیین قابلیت زنده بودن سلول‌های ورو و MCF-7:

از هر یک از رده‌های سلولی ۱۰۰۰۰ سلول در هر چاهک پلیت ۹۶ خانه‌ای در محیط کشت RPMI-1640 ۱۰ درصد سرم جنین گاوی در شرایط ۵ درصد Co_2 و ۳۷ درجه به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شد. سپس با تعویض محیط کشت با غلظت‌های مختلف سم (۰، ۰/۱، ۵، ۵۰، ۱۰۰ نانوگرم در هر میلی‌لیتر وروتوکسین ۱) تیمار شدند. هر غلظت به صورت سه تایی صورت گرفت. تعداد سلول‌های زنده و مرده با استفاده از جذب رنگ تریپان بلو در روزهای ۱، ۲ و ۳ بعد از تیمار در مقایسه با گروه شاهد (بدون تیمار سم) و مقدار سیتوتوکسیک ۵۰ درصد سم برای هر رده سلولی محاسبه گردید (۳).

بررسی قطعه قطعه شدن ژنوم سلول‌ها:

میزان قطعه قطعه شدن DNA سلولی پس از مجاورت با سم بر اساس روش زیر انجام شد: تعداد یک میلیون سلول در هر چاهک از پلیت ۶ خانه‌ای به مدت ۱ روز با (غلظت‌های ۵ و ۵۰ نانوگرم به ترتیب برای ورو و MCF-7) وروتوکسین ۱ تیمار شد. سلول‌ها با بافر فسفات شستشو و در بافر لیز سرد (10mM تریس- HCL با pH برابر ۷/۴، 1mM از EDTA و ۰/۲ درصد از تریتون X-100) به مدت ۱۵ دقیقه در ۴ درجه لیز شدند. سپس با سانتریفوژ در 14000g به مدت ۱۵ دقیقه لیزات سلول‌ها حذف و به سوپرناتانت حاوی ملکول‌های با وزن ملکولی پایین مقدار ۰/۲

[1] - Tamoxifen
[2] - Raloxifen
[3] - Tripticase soy broth
[4] - Globotriaocyl ceramide
[5] - Verotoxigenic Escherichia coli-reverse-passive latex agglutination
[6] - Phenyl Methyl Solfonyl Floride

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-04-05]

میلی‌گرم در میلی‌لیتر از پروتئیناز K در ۳۷ درجه به مدت ۴ ساعت افزوده شد، سپس DNA سلولی دو بار با فنل/ کلروفرم استخراج و با اتانول سرد ۲۰°- به مدت یکشب رسوب داده و با سانتریفوژ در 14000g به مدت ۱۵ دقیقه در ۴ درجه جمع‌آوری و پلت DNA در ۱۵ میکرولیتر از بافر TE حل شد. بعد از یک ساعت تیمار با RNAse در ۳۷ درجه با استفاده از بافر loading در ژل اگارز ۱ درصد دارای اتیدیوم بروماید وجود شکستگی بین نوکلئوزوم‌ها زیر نور ماورای بنفش بررسی شد (۱۴).

یافته‌ها:

در شکل ۱ نمونه‌ای از سلول‌های ورو و MCF-7 تیمار شده با وروتوکسین ۱ نشان داده شده است، مشاهدات میکروسکوپی نشان داد تیمار همزمان وروتوکسین۱ با سلول‌ها مانع اتصال آنها در سطح فلاسک‌های کشت و یا چاهک‌های میکروپلیت می‌شود و حداکثر سیتوتوکسیسیته را بر روی آنها ایجاد می‌کند. در همه مطالعات انجام شده حساسیت کمتر سلول‌های MCF-7 نسبت به رده ورو در برابر وروتوکسین ۱ مشاهده شد.

شکل ۱- الف: سلول‌های MCF-7 که تحت تأثیر ۲۰ نانوگرم از وروتوکسین ۱ قرار گرفته است وگرد شدن سلول‌ها و اثرات سیتوپاتیک به وضوح مشاهده می‌شوند.

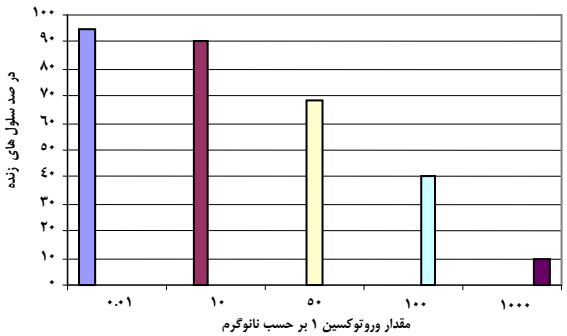
شکل ۱- ب: سلول‌های ورو که با ۲۰ نانوگرم از وروتوکسین ۱ تیمار شده‌اند، اثرات شدید از جمله گرد شدن سلول‌ها و دفرمه شدن آنها مشاهده می‌شود.

شکل ۱- الف: سلول MCF-7 تیمار شده با ۲۰ نانوگرم از ورتوکسین ۱

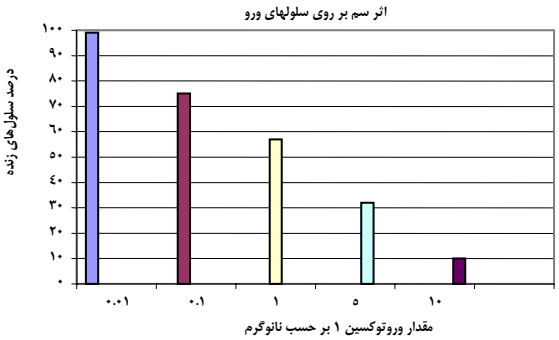
در نمودار ۱- الف و ب منحنی اثرات وروتوکسین ۱ به ترتیب بر روی قابلیت زنده ماندن سلول‌های MCF-7 و ورو

شکل ۱- ب: سلول وروی تیمار شده با ۲۰ نانوگرم ورتوکسین ۱

نشان داده شده است، مقدار دوز سیتوتوکسیک ۵۰ ٪ غلظتی از سم است که بعد از ۳ روز از تیمار سلول‌ها سبب مرگ ۵۰٪ سلول‌های موجود در کشت تک لایه می‌شود. مقدار ۵۰ نانوگرم برای رده MCF-7 و ۵ نانوگرم برای سلول‌های ورو دارای اثر سیتوتوکسیک ۵۰٪ هستند.



نمودار ۱- الف: اثر وروتوکسین ۱ بر قابلیت زنده ماندن سلول‌های MCF



نمودار ۱- ب: اثر وروتوکسین ۱ بر قابلیت زنده ماندن سلول‌های ورو

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-04-05]

در شکل ۲- نمونه‌ای از الکتروفورز DNA استخراج شـده از سـلول‌هـای تیمـار شـده در کنـار سـلول‌هـای تیمـار نـشده بـا وروتوکسین ۱ نشان داده شده است. وجود باندهای مختلـف کـه نشان دهنده شکستگی ژنوم از نواحی بین نوکلئوزوم‌ها اسـت، از معیارهـای آپوپتـوزیز تحریـک شـده در سـلول‌هاسـت. کـه در بررسی‌های مربوط به سیتوتوکسیسیته از آن استفاده می‌شود. در هر دو رده سلولی وجود شکستگی در ژنـوم مـشخص اسـت. در ستون‌های ۱ و ۲ به ترتیب سلول‌های ورو و MCF-7 تیمار شده با سم و در ستون‌های ۳ و ۴ سـلول‌هـای ورو و MCF-7 بـدون تیمار سم مشاهده می‌شوند.

۱ ۲ ۳ ٤

شکل ۲- الکتروفورز ژنوم تیمار شده با وروتوکسین ۱

بحث:

وروتوکسین ۱ یا شبه سم شیگا ۱ (SLT1) از پروتئی‌عن‌های غیر فعال کننده ریبوزوم‌های یوکاریوتی است. که عمـدتاً توسـط سویه‌های پاتوژنیک اشریـشیا کـولی سـروتیپ O157:H7 و یـا سویه‌های انتروهموراژیک اشریشیا کولی (EHEC) تولید و سبب مرگ سلول‌هایی می‌شود که در سطح خـود دارای ملکـول‌هـای Gb3 و یا CD77 هستند. در ایـن تحقیـق نـشان داده شـد کـه وروتوکسین ۱ مانع رشد رده توموری پستانی انسان بنام MCF-7 می‌شود، حساسیت این سلول‌ها به اندازه سـلول ورو کـه بطـور استاندارد برای شناسایی وروتوکسین‌ها استفاده می‌شـود، نیـست ولی مقادیر بسیار کمی از این سم اثرات سیتوتوکسیک شـدیدی بر روی آنها ایجاد می‌کند، کـه نـشانه حـساسیت زیـاد آنهـا بـه وروتوکسین ۱ است.

اخیـراً وجـود گیرنـده گلیکـو لیپیـدی ایـن سـم در سـطح سلول‌های سرطانی پستان، به همراه لنفوما و میلوما بررسی شده است، ولی علیرغم وجود گیرنده زیاد در سـطح برخـی از رده‌هـا، حساسیت متفاوتی در برابر وروتوکسین ۱ گزارش شده است. این نشان دهنده دخالت سـایر عوامـل در سیتوتوکسیـسیته ناشـی از وروتوکسین ۱ بر روی این سلول‌هاست (۸).

وروتوکـسین ۱ عامـل فعـال آنتـی نئوپلاسـتیک موجـود در باکتریوسین نیمه خالص است کـه چنـدین سـال قبـل اثـر ضـد توموری آن بر روی فیبروسارکومای موشی نشان داده شده است (۱۵). بطوریکه درمان موش‌های توموردار دارای Gb3 در سـطح سلول‌های توموری مانع متاستاز تومورها شده است (۱۶) و برای رده‌های توموری مختلف از جمله آستروسـیتوما (۳و۴)، منتژیومـا (۵)، لنفوم بورکیت (۱۶)، بیماری لنفـو پرولیفراتیـو بعـد از پیونـد ناشـی از ویـروس اپـشتین بـار (۶)، میلـوم مولتیپـل و رده‌هـای سـرطانی پـستان (۸) اثـرات ضـد تومـوری و سیتوتوکسیـسیته وروتوکسین ۱ نتایج بسیار درخـشان و امیـدوار کننـده‌ای داشـته است. حتی رده‌های مقاوم چند دارویی در برابر این سم حساسیت بیشتری نسبت به سلول‌های نرمال دارند.

در بسیاری از سرطان‌ها سطح Gb3 در سلول‌هـای تومـوری نـسبت بـه سـلول‌هـای نرمـال افـزایش مـی‌یابـد و حتـی در سـرطان‌هـای رده سـلولی زاینـده از جملـه کوریـو کارسـینوما و بیضه‌ها نیز Gb3 از مارکرهای سرطانی شدن آنهاسـت (۹). زیـر واحد B سم بدون فعالیت زیر واحد A قادر به تحریک آپوپتـوزیز است، بنا بر این وروتوکسین ۱ علاوه بر توقف ساخت پـروتئین، بـا اسـتفاده از تحریـک کاسـپازهای غـشای میتوکنـدری‌هـای سلول‌های حساس و مـستقل از زیـر واحـد A مـی‌توانـد، سـبب تحریک آپوپتوزیز در سلول‌های حساس دارای Gb3 شـود (۱۷). این پدیده از مهمترین فرایندهای سلولی اسـت، کـه در تمـایز و حفظ هوموستاز موجودات پر سلولی مورد استفاده قرار مـی‌گیـرد (۴) و اساس طراحی داروهای ضد نئو پلاستی است.

در سلول‌های MCF-7 بررسی شده، ۳ ساعت پس از شـروع تیمار با وروتوکسین ۱ شکستگی ژنـوم بـا الکتروفـورز مـشاهده شده، و در صورتیکه همزمان با پاساژ، سلول‌هـا در معـرض سـم قرار گیرند، بطور کلی در مقایسه با سلول‌های شاهد مانع اتـصال سلول‌ها به ته فلاسک‌های کشت می‌شود. ژن bcl-2 و پـروتئین مربوطه یکی از راه‌های ممانعت از پدیده مرگ برنامه‌ریزی شـده

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-04-05]

سلول‌هاست، که با جایگیری در غشای میتوکندری‌ها و تا حدودی غشای هسته و شبکه اندوپلاسمی مانع رها شدن سیتوکروم C از میتوکندری‌ها می‌شود. این پروتئین در سلول‌های MCF-7 بیش از حد تولید می‌شود (۱۸). علیرغم این گزارشات بررسی‌های الکتروفورز آگارز ما نشان می‌دهد که وروتوکسین ۱ در سلول‌های MCF-7 تیمار شده اثرات شدید شکستگی ژنوم را ایجاد می‌کند، که یکی از معیارهای آپوپتوزیز محسوب می‌شود.

نتایج این تحقیق با بررسی‌های قبلی در مورد سیتوتوکسیسیته وروتوکسین ۱ برای بسیاری از سلول‌های سرطانی انسانی از جمله رده‌های توموری پستان همخوانی دارد (۶-۳ و ۸). نیز نشان می‌دهد که وروتوکسین ۱ می‌تواند به عنوان یکی از مواد بالقوه سیتوتوکسیک انتخابی علیه طیف وسیعی از تومورهای انسانی مورد استفاده قرار گیرد. زیرا با توجه به افزایش بیان گیرنده سم به ویژه در سطح سلول‌های متاستازی در مقایسه با انواع داروهای ضد توموری، تنها یکبار استفاده داخل توموری از این سم می‌تواند اثرات مفیدی در بر داشته باشدکه لازم است در الگوهای *In vivo* نیز مورد بررسی قرار گیرد.

References:

1- Chart H. Clinical significance of verotoxin- producing Echerichia coli O157:H7. World J Microbiol Biotech 2000; 16: 719-24.

2- Ramotar K, Boyds B, Tyrrel G, et al. Characterization of Shiga-like toxin 1 B subunit purified from overproducing clones of the SLT-1 B cistron. Biochem J 1999; 272:805-11.

3- Sara A, Murakami M, Boyd B, et al. Verotoxin inhibits the growth of and induce apoptosis in human astrocytoma cells. J Neurol Oncol 1998; 40: 137-150.

4- Sara A, James R, Lingwood C. Verotoxin induces apoptosis and the complete, rapid, elimination of human astrocytoma xenografts in nude mice. Oncol Res 1999; 11: 33-9.

5- Salhia B, James R, Lingwood C, et al. The treatment of malignant meningioma with verotoxin. Neoplasia 2002; 4: 304-11.

6- Arbus GS, Grisara S, Segal O, et al. Verotoxin targets lymphoma infiltrates of patients with post- transplant lymphoproliferative disease. Leuk Res 2000; 24: 857-64.

7- Wenk J, Peter WA, Jochen C, et al.Glycolipids of germ cell tumors, extended globo- series glycolipids are a hallmark of human embryonal carcinoma cells.Int J Cancer 1994; 58: 108-15.

8- Lacasse EC, Bary MR, Patterson B, et al. SLT-1 receptor on human breast cancer, lymphoma, and myeloma and absence from CD34+ hematopoietic stem cells: Implications for ex vivo tumor purging and autologous stem cell transplantation. Blood 1999; 94: 2901-10.

9- Chikara O, Yasuo F, Makoto S, et al. Changes in glycolipid expression in human testicular tumors. Int J Cancer 1990; 451040-1044.

10- Baum M. The changing face of breast cancer post- present and future perspectives. Breast Cancer Res Treatment 2002; 75: S1-S5.

11- Lowrence W. Tamoxifen- An update on current data and where it can now be used.Breast Cancer Rese Treatment 2002; 75-S7-S12.

12- Carole R, Florent DV, Ibrahima D, et al.Radiation dose, chemotherapy and risk of lung cancer after breast cancer treatment. Breast Cancer Res Treatment 2002; 75: 15-24.

13- Jean B, Sara A, Clifford AL. Universal method for the facile production glycolipid/lipid matrices for the affinity purification of binding ligands. Analy Biochem 1994; 217: 1-6.

14- Beatriz M, Sira N, Maria P, et al. Prodiogiogin from the supernatant of Serratia marcesense induces apoptpsis in haematopoietic cancer cell lines. British J harmacol 2000; 131: 585-93.

15- Hill RP, Frakas H. Further studies of the action of a partially purified bacteriocin against a murine fibrosarcoma. Cancer Res 1991; 51: 1359-65.

16- Frakas H, Hill P, Rosen B, et al. The bacterial colicin active against tumor cells in vitro and in vivo is verotoxin1. Pro Natl Acad Sci USA 1995; 92: 6996-7000.

17- Taga S, Carlier D, Tetaud C, et al. Intracellular signaling events in CD77-mediated apoptosis of Burkits lymphoma cells. Blood 1997; 90: 2757-67.

18- Villar E, Redendo M, Rodrigo I, et al. bcl-2 expression and apoptosis in priming and metastatic breast carcinomas. Tumor Biol 2001; 22: 137-45.

[Downloaded from hakim.tums.ac.ir on 2026-04-05]