آنالیز ژنومیک مولکول C-fos در دیواره راه‌های هوایی بیماران مبتلا به COPD در پی افزایش رادیکال‌های آزاد پس از مواجهه با گاز خردل

سمانه یزدانی[1]، محمدحسن کریم‌فر[2]، عباسعلی ایمانی فولادی[3]، محمدرضا نورانی[4*]

[1]کارشناس‌ارشد بیوشیمی، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، [2]دکتری علوم تشریح، دانشیار، گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی زابل، دانشگاه علوم پزشکی ایلام، [3]دکتری میکروبیولوژی، استادیار، مرکز تحقیقات فرآورده‌های میکروبی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)، [4]دکتری بیولوژی سلولی، استادیار، مرکز تحقیقات آسیب‌های شیمیایی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه‌الله (عج)

[*] نویسنده پاسخگو: Email: r.nourani@yahoo.com

چکیده:

هدف: اپی‌تلیوم راه هوایی به عنوان سد فیزیولوژیکی بدن به مبارزه با عوامل مخاطره‌زای بیرونی در بیماری‌های ریوی از جمله بیماری ریوی انسدادی مزمن (COPD) می‌پردازد و به نظر می‌رسد این مکانیسم از طریق تغییرات در بیان ژن‌های درگیر در التهاب صورت می‌گیرد. رادیکال‌های آزاد اکسیژن که نقش مهمی در بیان پروتئین‌های التهابی دارند، ازطریق فعال‌شدن فاکتور رونویسی پروتئین فعال‌کننده نوع ۱(AP-1) سبب رونویسی ژن‌های سیتوکین و ژن‌های التهابی می‌شوند. سولفور موستارد نیز به عنوان یک عامل مخاطره‌زای بیرونی به‌طور مشابه سبب افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌شود. با توجه به گستردگی سیتوکین‌ها و پروتئین‌های التهابی، بر آن شدیم تا بیان فاکتور رونویسی سیتوکین‌ها وپروتئین‌های التهابی را به دنبال افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن پس از مواجهه با سولفور موستارد بررسی‌کنیم و برای این منظور از متداولترین منومر فاکتور رونویسی AP-1 یعنی C-fos استفاده‌کردیم.

مواد و روش‌ها: بیان ژن C-fos در۲۰ نمونه مصدوم شیمیایی و ۱۰ نمونه کنترل مورد بررسی قرارگرفت. پس از استخراج mRNA از سلول‌های راه‌هوایی، از mRNA تخلیص‌شده، cDNA ساخته‌شد و بیان ژن C-fos مورد بررسی قرارگرفت. به منظور مطالعه میزان افزایش بیان ژن C-fos در نمونه‌های شیمیایی نسبت به کنترل، از تکنیک Real-Time PCR استفاده‌شد.

یافته‌ها: نتایج نشان‌داد بیان ژن C-fos در دیواره راه‌های هوایی مصدومین شیمیایی نسبت به افراد کنترل به دنبال مواجهه با سولفور موستارد افزایش می یابد اما این افزایش بیان در سطح mRNA با توجه نتایج به‌دست‌آمده از تحلیل آماری معنی‌دار نیست (p>۰.۰۵).

بحث: بررسی‌های فوق نشان‌داد بیان ژن C-fos در دیواره راه‌های هوایی مصدومین شیمیایی افزایش‌یافته‌است و این افزایش بیان ممکن‌است به دنبال افزایش رادیکال‌های آزاد اکسیژن پس از مواجهه با سولفور موستارد باشد اما این افزایش بیان چشمگیر نیست و این امر ممکن است به دلیل کاهش سطح آنتی‌اکسیدان‌ها که یک فعال‌کننده بارز AP-1 هستند، باشد.

کلید واژه: دیواره راه‌های هوایی، سولفور موستارد، رادیکال‌های آزاد اکسیژن، پروتئین فعال‌کننده نوع ۱(AP-1)، C-fos.

تاریخ دریافت:۱۳۸۹/۸/۲۲
تاریخ پذیرش:۱۳۹۰/۱/۲۲

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-22]

مقدمه

اپی‌تلیوم راه هوایی اولین سد فیزیولوژیکی بدن در برابر عوامل مخاطره‌زای بیرونی نظیر آلرژن‌ها، ذرات صنعتی، آلاینده‌های محیطی و عوامل عفونت‌زاست. برهم کنش‌های فیزیولوژیکی دفاعی که در راه‌های هوایی در پاسخ به ذرات تنفسی اتفاق می‌افتد، در التهاب راه‌های هوایی و بیماری‌های ریوی نقش‌دارند. گرچه مکانیسم دقیق این استراتژی دفاعی که سبب بیماری‌های التهابی راه‌های هوایی نظیر بیماری ریوی انسدادی مزمن (COPD) می‌شود، هنوز کاملاً مشخص نشده‌است، اما به نظر می‌رسد تغییرات در بیان ژن‌های درگیر در التهاب و در نهایت بیان محصولات آن‌ها، نقش مهمی را در این فرایند ایفا می‌کند(۱).

رادیکال‌های آزاد اکسیژن (ROS) نقطه حیاتی در مسیر کنترل‌کننده بیان پروتئین‌های ایجادکننده التهاب می‌باشند. تعادل سلولی ممکن است در مواجه با رادیکال‌های آزاد اکسیژن تغییرکند و برای ایجاد تعادل سلولی در این شرایط، سلول با تولید مولکول‌های پیام‌رسان جدید که توانایی آغاز رونویسی ژن‌ها را دارند، رونویسی برخی ژن‌ها را موجب می‌شود. مهمترین این مولکول‌ها فاکتور رونویسی با نام پروتئین فعال‌کننده نوع ۱(AP-1) می‌باشد(۲و۱). فعال‌شدن AP-1 منجر به القای ژن‌های سیتوکین و واسطه‌های ایجادکننده التهاب می‌شود و بر این اساس مولکول AP-1 یک فاکتور حساس به رادیکال‌های آزاد اکسیژن می‌باشد(۲).

P-1 تنظیم‌کننده مهم در رشد سلولی، تمایز، تغییر شکل، تکثیر (۳)، انکوژنز (۴) و آپوپتوز (Mukhopadhyay, S, et al. 2008) است. اعضای تشکیل‌دهنده پروتئین AP-1 شامل پروتئین‌های خانواده Fos یعنی C-fos، Fos-B، Fra-1 و Fra-2، پروتئین‌های خانواده Jun نظیر C-Jun، Jun-B و Jun-D (۶و۵) اعضای خانواده فاکتور رونویسی فعال‌کننده یعنی ATF-a, ATF-2 وATF-3 (۷و۶) و زیرخانواده JDP شامل JDP-1 و JDP-2 می‌باشند. وجه مشترک تمام این پروتئین‌ها دومین زیپ‌لوسین حفظ شده‌است. درواقع زیپ‌لوسین مسئول دایمرشدن این پروتئین‌هاست که شرط لازم برای اتصال به DNA می‌باشد(۸و۷). همچنین مسئول پایداری و اختصاصی بودن همودایمر و هترودایمرهای ایجادشده به‌وسیله پروتئین‌های Fos و Jun است. پروتئین کدشده توسط این ژن‌ها به طور وسیعی در انواع سلول‌ها و بافت‌ها بیان می‌شوند.

فعالیت AP-1 به‌وسیله تنوعی از تحریکات فیزیولوژیکی و پاتولوژیکی شامل سیتوکین‌ها، فاکتورهای رشد، پیام استرس نظیر رادیکال‌های آزاد اکسیژن (۲۵و۹و۶و۱)، سم، تحریکات میتوژن (۵)، عفونت و تحریکات انکوژنی تنظیم می‌شود(۷). ناحیه پروموتر بسیاری از سیتوکین‌های التهابی و کموکین‌ها حاوی جایگاه‌های اتصال به AP-1 هستند و این امر بیانگر این مطلب است که فعال‌شدن AP-1 ممکن‌است در القاء التهاب ایجادشده به‌وسیله سیتوکین‌ها ضروری باشد(۵). براین اساس حضور AP-1 در دیواره راه‌های هوایی به دنبال مواجهه با ذرات محیطی به اثبات رسیده‌است.

یکی از این عوامل مخاطره‌زای بیرونی، سولفور موستارد یا گاز خردل با فرمول شیمیایی۲و ۲ بیس‌کلرو اتیل‌سولفید (۱۲-۱۰) می‌باشد که طی جنگ تحمیلی بارها توسط رژیم بعثی عراق استفاده‌شد(۱۴و۱۳) و در پی آن تعداد زیادی از رزمندگان و افراد ساکن در برخی شهرهای مرزی ایران از جمله سردشت متحمل تأثیرات سوء این گاز شدند. در حال حاضر هزاران مصدوم شیمیایی به‌جا مانده از این جنگ از ضایعات ریوی ناشی از این گاز به ویژه COPD رنج می‌برند (۱۸-۱۵). به دنبال تماس با این گاز سطح ROS در این بیماران نیز افزایش می‌یابد (۲۰و۱۹)، اما مکانیسم آسیب مولکولی این ترکیب پس از افزایش ROS هنوز کاملاً مشخص نیست. با توجه به گستردگی سیتوکین‌ها، برآن شدیم تا ابتدا حضور فاکتور رونویسی کدکننده این ترکیبات را بررسی‌کنیم و برای این منظور از متداولترین و مهم‌ترین منومر AP-1 یعنی C-fos استفاده‌کردیم.

مواد و روش‌ها

برونکوسکوپی و جمع‌آوری نمونه

نمونه‌های مورد نیاز برای این مطالعه بیوپسی دیواره راه‌های هوایی بودند که از بخش برونکوسکوپی مجتمع بیمارستانی بقیه‌الله الاعظم (عج) جمع‌آوری شدند. پس از کسب موافقت کمیته اخلاق پزشکی دانشگاه بقیه‌الله (عج) از تمامی شرکت‌کنندگان در این مطالعه، رضایت‌نامه کتبی گرفته‌شد. شرکت‌کنندگان در این طرح به دو گروه تقسیم شدند:

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-22]

۱- اشخاص مبتلا به COPD که سابقه مواجهه با سولفور موستارد را در جنگ تحمیلی داشتند. متخصصین ریه با استفاده از یافته‌های اسپیرومتری و HRTC و بالینی، بیماران را انتخاب و به مطالعه وارد می‌شدند. تعداد این بیماران ۲۰ نفر بود.

۲- افراد کنترل که به دلایل بالینی و به تشخیص پزشک معالج تحت عمل برونکوسکوپی قرار می‌گرفتند ولی پس از برونکوسکوپی هیچ‌گونه عارضه شناخته‌شده‌ی ریوی را نشان نمی‌دادند. همچنین عکس‌های ریوی (اسکن ریه) این افراد نیز بیانگر عارضه‌ای مشخص در ریه آن‌ها نبود. ۱۰ نمونه به عنوان کنترل نیز از این گروه جمع‌آوری‌شد.

به‌منظور بررسی اثرات سولفور موستارد در نمونه‌های بیوپسی ریه، کسانی که سابقه بیماری‌های ریوی پیش از مواجهه با این گاز را داشتند، افراد مسن، معتادین، افراد سیگاری و بیماران مبتلا به سل از این مطالعه حذف شدند. نمونه‌های بیوپسی به‌وسیله پنس بیوپسی و توسط پزشک فوق تخصص ریه از محل ضایعه برداشته‌شد. پیش از عمل برونکوسکوپی، راه‌های هوایی فوقانی بااستفاده از لیدوکائین ۲درصد بی‌حس شد و پس از نمونه‌گیری، نمونه‌های مورد نظر در محلول تخلیص RNA (Tripure Isolation Reagent (Roche applied science, (Germany)) قرارگرفته وبلافاصله به فریزر ۸۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شدند.

تخلیص RNA و نسخه‌برداری معکوس واکنش زنجیره‌ای پلیمراز

پس از هموژن‌کردن بافت بیوپسی توسط هموژنایزر (Heidolph,SilentCrusher, German) RNA تام سلولی با استفاده از محلول تخلیص RNA و طبق پروتکل استخراج‌شد. میزان RNA استخراج شده با استفاده از اسپکتروفوتومتر نانودراپ (NanoDrop, ND1000) سنجیده‌شد. مقدار ۳۰۰ نانوگرم از RNA تام سلولی به‌منظور ساخت cDNA به وسیله آنزیم ترنس‌کریپتاز معکوس موجود در کیت (CycleScript RT PreMix (dN6), Bioneer, Korea) مورد استفاده قرارگرفت و cDNA به دست‌آمده از نسخه‌برداری معکوس به عنوان الگو برای PCR مورد استفاده قرارگرفت. به‌منظور انجام PCR، پرایمرهای ژن C-fos و بتااکتین (به عنوان یک ژن خانه‌دار و برای نرمال‌سازی بیان ژن‌ها) طراحی‌شدند و برای بررسی اختصاصی‌بودن هر یک از پرایمرها، هومولوژی کامل پرایمر مورد نظر با ژن مذکور توسط نرم‌افزار BLAST تأییدگردید. جدول شماره ۱ توالی پرایمرهای مذکور به همراه دمای اتصال و تعداد نوکلئوتیدها را نشان می‌دهد. شرایط دمایی PCR شامل مراحل زیر بود: ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳ دقیقه، ۳۳ سیکل با دمای ۹۴ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، ۶۰ درجه سانتی‌گراد به مدت ۳۰ ثانیه، ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۱ دقیقه و در نهایت ۷۲ درجه سانتی‌گراد به مدت ۵ دقیقه. محصولات PCR بر روی ژل آگارز ۲ درصد جداشده و پس از رنگ‌آمیزی با اتیدیوم بروماید توسط دستگاه UV قابل شناسایی شدند. به منظور بررسی میزان افزایش بیان در نمونه‌ها از تکنیک Real-time PCR و آنزیم (Master Mix SYBER GREENAB, Takara, Japan)استفاده‌شد. برای تجزیه و تحلیل داده‌های PCR از SPSS13 استفاده‌شد. بر این اساس برای مقایسه بیان ژن C-fos در نمونه‌های کنترل و شیمیایی از آزمون آماری T-test استفاده‌شد. نتایج به صورت میانگین± نحراف‌معیار گزارش‌شد و P-value کمتر از ۰.۰۵معنی‌دار در نظر گرفته‌شد.

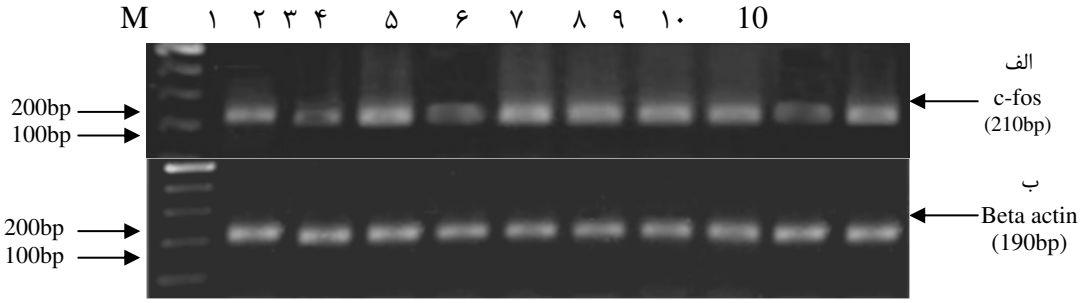
جدول۱: پرایمر های طراحی شده برای بررسی بیان ژن های مورد مطالعه

GENES	Primer sequences (5-3)	Tempreture Annealing	Size (bp)
C-fos (NM_003367)	5'-GTGATCCAAAATCCCTTCAGC-3'	60ºC	210bp
	5'-GATCGTCCTCTGTGTTCCTG-3'		
Bactin (NM_001101)	5'-TTCTACAATGAGCTGCGTGTGG-3'	59ºC	190bp
	5'-GTGTTGAAGGTCTCAAACATGAT-3'		

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-22]

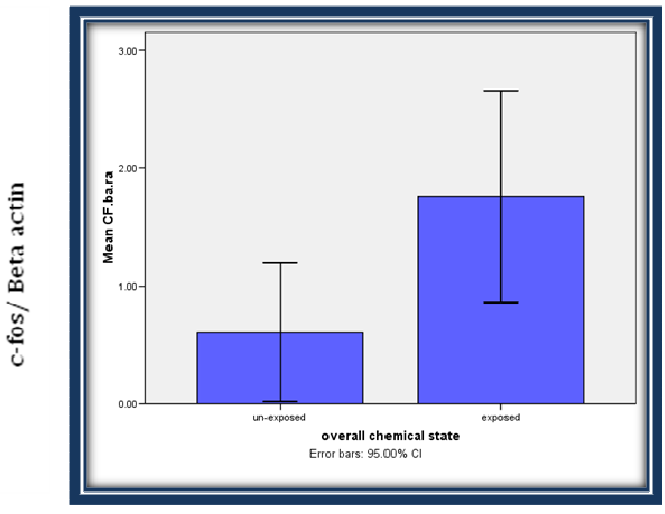
یافته‌ها

در این مطالعه ۲۰ مصدوم شیمیایی مبتلا به بیماری COPD و ۱۰ نمونه کنترل مورد بررسی قرارگرفتند. بیان ژن C-fos ابتدا توسط روش PCR در این نمونه‌ها ارزیابی شد. نتایج حاصل از PCR بر روی ژل آگارز ۲ درصد نشان‌داد بیان این ژن در مصدومین شیمیایی نسبت به افراد کنترل تا حدودی افزایش یافته‌است. شکل ۱ الف بیان این ژن را در نمونه‌های مذکور نشان می‌دهد. برای این منظور از ژن بتا اکتین به عنوان ژن کنترل استفاده‌شد و نتایج حاصل از آن هیچ‌گونه تفاوتی را در بیان این ژن در نمونه‌های کنترل و شیمیایی نشان‌نداد (شکل ۱ب).



شکل۱. نتایج حاصل از PCR ژن c-fos نمونه‌های کنترل در مقایسه با نمونه‌های شیمیایی را نشان می‌دهد. در چاهک M ۳ میکرولیتر ازشاخص اندازه ملکولی ۱۰۰جفت باز (غلظت ۵۰ نانوگرم بر میکرولیتر)ران شده‌است. چاهک شماره ۱ و ۲ ژن‌های c-fos نمونه‌های کنترل و چاهک‌های ۳ تا ۱۰ نمونه‌های بیماران را نشان می‌دهد که مشاهده می‌شود بیان این ژن در بیماران نسبت به نمونه‌های کنترل تا حدی افزایش‌یافته‌است. ب) الکتروفورز نتایج PCR ژن بتااکتین از نمونه‌های دیواره راه‌های هوایی: چاهک (M) شاخص اندازه ملکولی 100bp (غلظت ۵۰ نانوگرم بر میکرولیتر)، چاهک ۱ و ۲ شامل باند 190bp ژن بتااکتین نمونه‌های کنترل و چاهک‌های ۳ تا ۱۰ شامل نمونه‌های بیماران می‌باشد. نتایج نشان‌داد که تغییر محسوسی در میزان بیان این ژن در بین دو گروه کنترل و بیماروجودندارد.

به منظور تأیید نتایج حاصل از PCR در سطح کمی از تکنیک Real-Time PCR استفاده‌شد. نتایج نشان‌داد بیان ژن C-fos در سطح mRNA در مصدومین شیمیایی به طور متوسط ۲.۸۹ برابر افزایش‌یافته‌است. این نتایج تأییدکننده آزمایش PCR بود(نمودار ۱).



نمودار ۱. نتایج حاصل از مقایسه بیان ژن c-fos در بین دو گروه شیمیایی و کنترل. در این مطالعه از آزمون T-test استفاده‌شد. نتایج به دست آمده نشان می‌دهد که C-fos در سطح mRNA در مصدومین شیمیایی به طور متوسط ۲.۸۹ برابر افزایش یافته‌است.

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-22]

بحث

در این مطالعه، بیان ژن c-fos که یکی از منومرهای فاکتور رونویسی AP-1 است، توسط PCR مورد بررسی بیان این ژن در دیواره راه‌های هوایی مصدومین شیمیایی بود. به‌منظور تأیید این نتایج بیان این ژن با تکنیک Real-time PCR در دو گروه مصدوم و کنترل بررسی شد و همان‌طور که ذکر شد، افزایش بیان ۲/۸۹ برابری را نشان‌داد.

یکی از محتمل ترین توجیه‌ها برای این مطلب نحوه فعال‌شدن AP-1 است. به‌طور معمول TNF-α فعالیت AP-1 را از طریق مسیر MAPK القا می‌کند و ناحیه پروموتر بسیاری از سیتوکین‌های التهابی و کموکین‌ها حاوی جایگاه اتصال به AP-1 است. در مطالعه‌ای که توسط Mukhopadhyay S و همکاران بر روی سلول‌های آلوئولی به دنبال تماس با ۲-کلرواتیل‌سولفید (CEES) انجام‌شد، نشان‌داد که TNF-α فعالیت AP-1 را در این سلول‌ها القا می‌کند. تماس با ۰.۵میلی‌گرم بر کیلوگرم دوز CEES، ۱ ساعت بعد از تماس به طور چشمگیری فعالیت AP-1 را در ریه خوکچه هندی افزایش‌داد. این نتایج نشان می‌دهد CEES القای مسیرهای پیام‌رسان MAPK را آغاز می‌کند و در نهایت آسیب ریوی را سبب می‌شود. این مسیرهای پیام رسان مسئول فسفریلاسیون و فعالیت پروتئین‌های AP-1 هستند(۵). در مطالعه‌ای که توسط عماد و همکاران انجام‌شد، بیان ژن TNF-α در نمونه‌های سرم مصدومین شیمیایی افزایش‌یافته‌بود(۲۱).

اما این مولکول از طریق مسیر دیگری نیز القا می‌شود که می‌تواند نقش بسیار مؤثری در بیان آن داشته‌باشد. به نظر می‌رسد فاکتورهای رونویسی نظیر AP-1 تحت‌تأثیر حالت ردوکس سلول تنظیم می‌شوند. فعالیت اتصالی AP-1 به وسیله تغییرات ردوکس باقیمانده‌های سیستئین در دومین‌های اتصالی c-fos به DNA تنظیم می‌شود. به عنوان مثال در سلول‌های هلا فعالیت اتصالی AP-1 به وسیله آنزیم آنتی‌اکسیدان تیوردوکسین، آنتی‌اکسیدان پیرولیدین‌دی‌تیوکربومات (PDTC) و N-استیل سیستئین (NAC) افزایش می‌یابد.

قرارگرفت. پرایمر طراحی شده برای c-fos توانایی سنتز قطعه‌ای به طول ۲۱۰ جفت باز از ژن مورد نظر را داشت. نتایج به دست‌آمده از تصاویر الکتروفورز بیانگر افزایش

این داده‌ها بیان می‌کند فاکتور رونویسیAP-1 ممکن‌است به عنوان یک عنصر پاسخ‌دهنده به آنتی‌اکسیدان‌ها عمل کند. PDTC به‌طور مستقل یا همراه با TNF-α منجر به افزایش سطح mRNA منومرهای c-fos می‌شود و در نهایت فعالیت اتصالیAP-1 به وسیله PDTC افزایش می‌یابد. باتوجه بهنتایج به‌دست‌آمده از نورترن‌بلات، فاکتور رونویسی AP-1 ممکن است به عنوان یک فاکتور رونویسی پاسخ‌دهنده به آنتی‌اکسیدان‌ها عمل‌کند(۲۲). این مطالب نشان می‌دهد بیان منومرهای c-fos تحت‌تأثیر برخی آنتی‌اکسیدان‌ها افزایش می‌یابد. در مطالعه‌ای که توسط نورانی، ابراهیمی و همکاران در دانشگاه علوم پزشکی بقیۀالله انجام‌شد، بیان ژن‌های آنتی‌اکسیدان در دیواره راه‌های هوایی مصدومین شیمیایی به‌طور چشمگیری در مقایسه با نمونه‌های کنترل افزایش‌یافت. اما مطالعات ایمونوهیستوشیمی که به دنبال این آزمایشات صورت گرفت، نشان‌داد حضور پروتئین‌های آنتی‌اکسیدان در دیواره راه‌های هوایی مصدومین شیمیایی نسبت به نمونه‌های کنترل به‌طور قابل‌توجهی کاهش‌یافته‌است (۲۴و۲۳). بدین ترتیب حضور پروتئین‌های آنتی‌اکسیدان در مصدومین شیمیایی کمتر از حد معمول است و می‌تواند دلیل محکمی برای عدم‌فعالیت c-fos از طریق تحریک آنتی‌اکسیدان‌ها باشد. محتمل‌ترین توجیه برای افزایش بیان c-fos فعال‌شدن آن از طریق مولکول TNF-α و مسیر MAPK است و عدم‌معنی‌داربودن این افزایش بیان ممکن است در نتیجه کاهش حضور آنتی‌اکسیدان‌ها وعدم‌القای بیان c-fos توسط این مولکول‌ها باشد.

به‌طورکلی و با توجه به نتایج به‌دست‌آمده از این بررسی، افزایش بیان ژن C-fos، ممکن‌است نشانگر فعال‌شدن این مولکول از طریق ROS باشد و ممکن است بیان ژن‌های سیتوکین و ژن‌های التهابی را به‌دنبال داشته باشد.

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-22]

منابع

1. Martin L D, Krunkosky T K, Judith A. Voynow and Adler K B, the Role of Reactive Oxygen and Nitrogen Species in Airway Epithelial Gene Expression. Environmental Health Perspectives, 1998. Vol 106: P. 1197-1203.
2. Azad N, Rojanasakul Y, Vallyathan V, Inflammation and lung cancer: Roles of reactive oxygen/nitrogene species. Journal of Toxicology and Environmental Health, Part B, 2008. 11: p. 1–15.
3. Elsasser A, Franzen M, Kohlmann A, Weisser M, Schnittger S, Schoch C, Reddy V A, Burel S, Zhang D, Ueffing M, Tenen D G, Hiddemann W and Behre G, The fusion protein AML1-ETO in acute myeloid leukemia with translocation t(8;21)induces c-jun protein expression via the proximal AP-1 site of the c-jun promoter in an indirect, JNK-dependent manner. Oncogene, 2003. 22: p. 5646–5657.
4. Chinenov Y and Kerppola T K, Close encounters of many kinds, Fos-Jun interactions that mediate transcription regulatory specicity. Oncogene, 2001. 20: p. 2438-2452.
5. Mukhopadhyay S, Mukherjee S, Smithb M, Das S K, Activation of MAPK/AP-1 signaling pathway in lung injury induced by 2-chloroethyl ethyl sulfide, a mustard gas analog. Toxicology Letters, 2008.181: p. 112–117.
6. Chavanas S, Adoue V, Méchin M, Ying S, Dong S, Duplan H, Charveron M, Takahara H, Serre G and Michel Simon, Long-Range Enhancer Associated with Chromatin Looping Allows AP-1 Regulation of the Peptidylarginine Deiminase 3 Gene in Differentiated Keratinocyte. PLoS ONE, 2008: 3(10).
7. Hess J, Angel P and Schorpp-Kistner M, AP-1 subunits: quarrel and harmony among siblings. Journal of Cell Science, 2004.117: p. 5965-5973.
8. Abate C, Curran T, Encounters with Fos and Jun on the road to AP-1, Semin Cancer Biol. 1990 Feb; 1(1):19-26.
9. Jurado J, Fuentes-Almagro C A, Prieto-Álamo M J and Pueyo C, Alternative splicing of c-fos pre-mRNA: contribution of the rates of synthesis and degradation to the copy number of each transcript isoform and detection of a truncated c-Fos immunoreactive species. BMC Molecular Biology, 2007. 8:83.
10. McClintock S D, Laszlo M. Hoese, Salil K. Das, Gerd O. Till, Thomas Neff, Robin G. Kunke, Milton G. Smith and Peter A. Ward, Attenuation of half sulfur mustard gas-induced acute lung injury in rats, J. Appl. Toxicol. 2006; 26: 126–131.
11. Balali-Mood M and Mehrdad Hefazi, Comparison of Early and Late Toxic Effects of Sulfur Mustard in Iranian Veterans, Clinical Pharmacology & Toxicology 2006, 99, 273–282.
12. Ishida H, Ray R, Ray P, Sulfur mustard downregulates iNOS expression to inhibit wound healing in a human keratinocyte Model, Journal of Dermatological Science (2008) 49, 207—216.
13. Beheshti J, Marka E J, Akbaei H M H, Aslani J, Ghanei M, Mustard lung secrets: Long term clinicopathological study following mustard gas exposure. Pathology. Research and Practice, 2006. 202: p. 739–744.
14. Paramov V, Suntres Z, Smith M, Stone W L, Sulfur Mustard Toxicity Following Dermal Exposure, Role of Oxidative Stress, and Antioxidant Therapy. Jornal of burns and wounds, 2007. 7: p. 60- 85.
15. Ghanei Mostafa, Majid Shohrati, Mehrdad Jafari, Soleyman Ghaderi, Farshid Alaeddini and Jafar Aslani, N-Acetylcysteine Improves the Clinical Conditions of Mustard Gas-Exposed Patients with Normal Pulmonary Function Test. Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology,103, 428–432. 2008.
16. Momeni A, Enshaeih S, and Meghdadi M, Skin manifestations of mustard gas. Arch Dermatol, 1992. 128: p. 775-780.
17. Mandl, H and Freilinger G, First report on victims of chemical warfare in the Gulf War treated in Vienna. Arch Belges (Supplement), 1984: p. 330-340.
18. 1Eisenmenger W, Drasch G and Clarmann V, Clinical and morphological findings on mustard gas (bis (2-chloroethyl) sulfide) poisoning. J Forensic Sci, 1991. 36(6): p. 1688-1698.
19. Jafari M, Dose and time-dependent effects of sulfur mustard on antioxidant system in liver and brain of rat. Toxicology, 2007. 231: p. 30–39.
20. Min Qui, Victor M Paromov, Hongsong Yang, Milton Smith and William L Stone, Inhibition of inducible Nitric Oxide Synthase by a mustard gas analog in murine macrophages, BMC Cell Biology 2006, 7:39.
21. Emad A, Emad Y, Levels of cytokine in bronchoalveolar lavage (BAL) fluid in patients with pulmonary fibrosis due to sulfur mustard gas inhalation. J Interferon Cytokine Res, 2007. 27(1): p. 38-43.
22. Munoz C, Pascual-Salcedo D, Castellanos MC, Alfranca A, Aragones J, Vara A, Redondo MJ and de Landazuri MO, modulation of NF-kappa B and AP-1 transcription factors activity by human endothelial cells in response to inflammatory mediators: interleukin-8, and granulocyte-macrophage colony-stimulating factor Pyrrolidine dithiocarbamate inhibits the production of interleukin-6. Blood, 1996. 88: p. 3482-3490.
23. Ebrahimi M, Roudkenar MH, Imani Fooladi AA, Halabian R, Ghanei M, Kondo H, Nourani MR. Discrepancy between mRNA and protein expression of neutrophil gelatinase-associated lipocalin in bronchial epithelium induced by sulfur mustard. J Biomed Biotechnol. 2010;2010:823131. Epub 2010 May 20.

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-22]

24. Nourani Mohammad Reza, Samaneh Yazdani, Mehryar Habibi Roudkenar, Majid Ebrahimi, Raheleh Halabian, Leila Mirbagheri, Mostafa Ghanei1 and Abbas Ali Imani Fooladi. HO1 mRNA and Protein do not Change in Parallel in Bronchial Biopsies of Patients After Long Term Exposure to Sulfur Mustard. Gene Regulation and Systems Biology 2010:4 83–90

25.Han Suhua, Luis A. Espinoza, Hongling Liao, A. Hamid Boulares & Mark E. Smulson, Protection by antioxidants against toxicity and apoptosis induced by the sulphur mustard analog 2-chloroethylethyl sulphide (CEES) in Jurkat T cells and normal human lymphocytes, British Journal of Pharmacology (2004) 141, 795–802.

[Downloaded from ijwph.ir on 2026-11-22]