

Comparison of BCL-2 protein expression in nasal polyp and chronic rhinosinusitis

Hassan Alimoradi Sharifabadi¹,
Mohammadreza Jalali Nadoushan²,
Motahareh Sedaghat Telgard¹

¹ Medical Student, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

² Professor, Department of Pathology, Mostafa Khomeini Hospital, Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran

(Received February 14, 2024; Accepted October 15, 2025)

Abstract

Background and purpose: Chronic rhinosinusitis is a common inflammatory disorder affecting the sinonasal mucosa, which can develop with or without nasal polyps. Identifying the mechanisms involved in nasal polyp development in patients with chronic rhinosinusitis could be useful in the prevention and treatment of these polyps. One of the suggested mechanisms in this context is increased cellular proliferation and apoptosis inhibition. The present study aims to compare the expression of the anti-apoptotic B-cell lymphoma 2 (BCL-2) protein in nasal polyps and chronic rhinosinusitis.

Materials and methods: In this cross-sectional study, a total of 70 nasal polyps and 60 chronic rhinosinusitis samples obtained from patients who were referred to Shahid Mostafa Khomeini Hospital, Tehran, during 2017 to 2021 were immunohistochemically stained using the BCL-2 marker. The percentage of BCL-2 expression was determined for each sample. Data were analyzed using SPSS statistical software, version 16, and the percentage of BCL-2 expression in the two groups and its association with patients' age and gender were evaluated.

Results: The mean percentage of BCL-2 expression in all samples was 23.09 ± 11.2 with a range of 0-62%. The mean percentage of BCL-2 expression in nasal polyps samples (26.58 ± 12.47) was significantly higher than that in chronic rhinosinusitis (19.01 ± 7.82) samples ($P=0.001$). In the nasal polyps group, the mean percentage of BCL-2 expression in male patients was significantly higher than in female patients ($P=0.008$). There was also a significant positive correlation between the percentage of BCL-2 expression and patients' age in the nasal polyps group ($P=0.027$, $R = 0.265$).

Conclusion: The findings of this study are suggestive of the role of BCL-2 overexpression as an anti-apoptotic protein in the development of nasal polyps in patients with chronic rhinosinusitis. This overexpression is predominantly observed in male patients and correlates positively with age.

Keywords: Chronic rhinosinusitis, Nasal polyp, Apoptosis, BCL-2, Inflammation

J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35 (250): 192-197 (Persian).

Corresponding Author: Mohammadreza Jalali Nadooshan - Faculty of Medicine, Shahed University, Tehran, Iran
(E-mail: jalali@shahed.ac.ir)

بررسی و مقایسه‌ی میزان بیان پروتئین BCL2 در پولیپ بینی و رینوسینوزیت مزمن

حسن علیمردی شریف آبادی^۱

محمدرضا جلالی ندوشن^۲

مطهره صداقت تلگرد^۱

چکیده

سابقه و هدف: رینوسینوزیت مزمن یک اختلال التهابی شایع در مخاط بینی و سینوس‌ها است که می‌تواند با یا بدون پولیپ‌های بینی ایجاد شود. شناسایی مکانیسم‌های دخیل در ایجاد پولیپ‌های بینی در بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن می‌تواند در پیشگیری و درمان این پولیپ‌ها مفید باشد. یکی از مکانیسم‌های مطرح شده در این زمینه نقش افزایش پرولیفراسیون سلولی و مهار آپوپتوز می‌باشد. لذا مطالعه‌ی حاضر با هدف بررسی و مقایسه‌ی بیان پروتئین ضد آپوپتوزی BCL-2 در پولیپ بینی و رینوسینوزیت مزمن، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه‌ی مقطعی، در مجموع ۷۰ نمونه‌ی پولیپ بینی و ۶۰ نمونه‌ی رینوسینوزیت مزمن از بیماران مراجعه کننده به بیمارستان شهید مصطفی خمینی (ره) تهران طی سال‌های ۱۳۹۶ تا ۱۴۰۰ مورد رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی با مارکر BCL2 قرار گرفتند. درصد بیان BCL-2 در هر نمونه تعیین شد. اطلاعات توسط نرم‌افزار آماری SPSS نسخه‌ی ۱۶ مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت و درصد بیان BCL2 در دو گروه و ارتباط آن با سن و جنسیت بیماران بررسی شد.

یافته‌ها: متوسط درصد بیان BCL-2 در مجموع نمونه‌های مورد بررسی $11/2 \pm 23/09$ درصد و در محدوده‌ی ۰ تا ۶۲ درصد بود. درصد بیان BCL-2 در نمونه‌های پولیپ بینی ($12/47 \pm 26/58$) به طور معنی‌داری بیش‌تر از نمونه‌های رینوسینوزیت مزمن ($7/82 \pm 19/01$) بود ($P=0/001$). در گروه پولیپ بینی، متوسط درصد بیان BCL-2 در بیماران مرد به طور معنی‌داری بیش‌تر از بیماران زن بود ($P=0/008$). هم‌چنین یک همبستگی معنی‌داری مستقیم بین درصد بیان BCL-2 با سن بیماران مورد بررسی در گروه پولیپ بینی ($P=0/027$ و $R=0/265$) وجود داشت.

استنتاج: یافته‌های این مطالعه مطرح کننده‌ی نقش افزایش بیان BCL-2 به عنوان یک پروتئین ضد آپوپتوزی در ایجاد پولیپ بینی در بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن است. این افزایش بیان در جنس مذکر و با افزایش سن بیماران قابل توجه‌تر خواهد بود.

واژه‌های کلیدی: رینوسینوزیت مزمن، پولیپ بینی، آپوپتوز، BCL2، التهاب

E-mail: jalali@shahed.ac.ir

مؤلف مسئول: محمدرضا جلالی - تهران: میدان فلسطین، خیابان ایالتی، بیمارستان شهید مصطفی خمینی

۱. دانشجوی پزشکی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

۲. استاد، گروه پاتولوژی، بیمارستان شهید مصطفی خمینی، دانشکده پزشکی، دانشگاه شاهد، تهران، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۱۱/۲۵ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۲/۱۱/۲۸ تاریخ تصویب: ۱۴۰۴/۷/۲۳

مقدمه

پولیپوز بینی یک بیماری التهابی مزمن غشاهای مخاطی بینی و سینوس‌های پارانازال است که به صورت توده‌های گرد، صاف، ژلاتینی و نیمه شفاف از مخاط ملتهب به خصوص از مئاتوس میانی به داخل بینی ظاهر می‌شود. پولیپ بینی به طور معمول دردناک نیست، اما علائمی چون انسداد بینی و از دست دادن حس بویایی را ایجاد می‌کنند (۱). از علل پولیپ می‌توان به سینوزیت‌های آلرژیک و سینوزیت‌های مزمن عفونی اشاره کرد (۱، ۲). در جمعیت عمومی، میزان شیوع کلی پولیپوز بینی بین ۱ تا ۴ درصد است که در مردان بیش‌تر از زنان است. به هر حال پولیپ بینی در ۲۰ درصد بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن دیده شده است (۳). رینوسینوزیت مزمن (CRS) التهاب بافت بینی و سینوس‌های پارانازال است که حداقل ۱۲ هفته متوالی طول می‌کشد (۴). در اروپا میزان شیوع رینوسینوزیت مزمن حدود ۱۱ درصد تخمین زده شده است و از آن حدود ۱ تا ۴ درصد همراه با پولیپ بینی می‌باشد (۶).

مارکر لنفوم سلول B-۲ (B-cell lymphoma 2) که بیش‌تر با نام اختصاری BCL-2 شناخته می‌شود، یک پروتئین کوژن است که یک پروتئین ۲۶ کیلو دالتونی را رمزگذاری می‌کند و عمدتاً در غشای میتوکندری داخلی، شبکه آندوپلاسمی و پوشش هسته‌ای قرار دارد (۲، ۴، ۶). هم‌چنین این پروتئین کوژن در بیان ژن و آپوپتوز نقش دارد و نخستین تنظیم‌کننده‌ی آپوپتوزی کشف شده در موجودات زنده می‌باشد و این ویژگی‌های بیان Bcl-2 در سلول‌های مخاط سینوس و نقش این پروتئین ضد آپوپتوتیک در رینوسینوزیت مزمن با نتایج امیدوار کننده‌ای که اخیراً گزارش شده است، تحت بررسی قرار گرفته است (۲). بروز بیش از حد BCL-2 مرحله‌ای مهم در کارسینوم نازال است (۷). التهاب نیز موضوع مهمی در رینوسینوزیت مزمن است و دیده شده که پروتئین کوژن BCL-2 در بافت التهابی و اپیتلیال بیان شده و به‌طور مشخص در

مناطق که درگیر التهاب مزمن هستند بیان شدیدتری داشته است که عمدتاً در سلول‌های ایمنی نفوذ کننده بوده است (۱۳). بررسی دخالت Bcl-2 در پاتوژنز رینوسینوزیت مزمن ممکن است به ظهور درمان با هدف اثر بر Bcl-2 کمک کند (۱۷).

در خصوص این که چه اتفاقی باعث می‌شود که بیماران مبتلا به رینوسینوزیت دچار پولیپوز بینی شوند ابهامات زیادی وجود دارد، اما عللی چون نقص در سلول‌های اپیتلیال بینی و سینوس‌ها، افزایش تماس با باکتری‌های بیماری‌زا و اختلال در سیستم ایمنی برای آن مطرح می‌شود. با توجه به این که بیان مارکر BCL-2 در مواردی با بروز تومورهای مختلف مانند لنفوم منتشر سلول‌های بزرگ و یا سرطان پستان همراهی دارد و یا باعث تبدیل تومورهای خوش خیم به بدخیم می‌شود، در این مطالعه، آیا در افراد مبتلا به رینوسینوزیت بیان این مارکر می‌تواند باعث ایجاد پولیپوز بینی شود و یا این مارکر در این موضوع نقشی ندارد، مورد بررسی قرار گرفت (۱۳). با توجه به عود مکرر و هزینه بر بودن انجام جراحی‌های متعدد پولیپ حفرات بینی و هم‌چنین مزمن بودن بیماری رینوسینوزیت مزمن لزوم انجام تحقیقات کامل و جامع در خصوص علل و عوامل مختلف در پیدایش این مسائل حائز اهمیت است که در این مطالعه به بررسی و مقایسه بیان پروتئین BCL-2 در بروز این مسائل پرداخته شده است (۱۲).

مواد و روش‌ها

در این مطالعه‌ی مقطعی گذشته‌نگر، که با شناسه اخلاق IR.SHAHED.REC.1401.129 در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه شاهد مصوب گردید، ۶۰ نمونه‌ی رینوسینوزیت مزمن بدون پولیپ بینی و ۷۰ نمونه‌ی رینوسینوزیت مزمن همراه با پولیپ بینی که طی سال‌های ۱۳۹۶ تا ۱۴۰۰ در بیمارستان شهید مصطفی خمینی (ره) تهران مورد جراحی قرار گرفته بودند، وارد مطالعه شدند. سپس بلوک‌های پارافینی فیکس شده در

فرمالین و لام‌های رنگ آمیزی شده با روش H&E مربوط به نمونه‌های مذکور و همچنین پرونده‌ی حاوی اطلاعات بالینی این بیماران از بایگانی بخش پاتولوژی بیمارستان استخراج شد. برای ارزیابی بیان یا عدم بیان BCL-2 از رنگ آمیزی ایمونوهیستوشیمی طبق دستورالعمل کیت مربوطه استفاده شد.

از نمونه‌ی بافت لوزه به عنوان کنترل مثبت و حذف آنتی‌بادی اولیه به عنوان کنترل منفی استفاده شد. رنگ‌پذیری سیتوپلاسمی سلول‌های اپیتلیال به عنوان رنگ آمیزی مثبت در نظر گرفته شد. در نهایت لام‌های رنگ آمیزی شده با روش ایمونوهیستوشیمی توسط یک پاتولوژیست که از مشخصات بالینی و پاتولوژیک نمونه‌ها اطلاعی نداشت با استفاده از میکروسکوپ نوری با بزرگ‌نمایی $40\times$ مشاهده شدند. درصد بیان BCL-2 در سلول‌های اپیتلیال بافت‌های بررسی شده تعیین شد و میانگین درصد بیان مارکر در هر یک از گروه نمونه‌های رینوسینوزیت مزمن و پولیپ بینی مشخص شده و ارتباط آن با نوع ضایعه‌ی پاتولوژیک و همچنین جنسیت و سن بیماران با استفاده از آزمون‌های آماری غیرپارامتریک من-ویتنی و همبستگی اسپیرمن بررسی شد.

یافته‌ها و بحث

میانگین درصد بیان BCL-2 در مجموع نمونه‌های مورد بررسی $11/2 \pm 23/09$ درصد با میانه‌ی ۲۱ درصد و در محدوده‌ی ۰ تا ۶۲ درصد بود. تفاوت آماری معنی‌داری در درصد بیان BCL-2 در دو گروه رینوسینوزیت مزمن با پولیپ بینی و رینوسینوزیت مزمن بدون پولیپ بینی وجود داشت که نتایج آن در جدول شماره ۱، نشان داده شده است.

جدول شماره ۱: مقایسه‌ی درصد بیان BCL-2 در دو گروه

گروه/درصد بیان BCL-2	میانگین $\pm$ انحراف معیار	میانه	محدوده
رینوسینوزیت مزمن بدون پولیپ	$19/01 \pm 7/82$	۱۸	۴۴-۰
رینوسینوزیت مزمن با پولیپ بینی	$26/58 \pm 12/47$	۲۳/۵	۶۲-۱۰
سطح معنی داری	۰/۰۰۱		

بر اساس نتایج به دست آمده در این مطالعه، درصد بیان BCL-2 در گروه پولیپ بینی در بیماران مرد (P: ۰/۰۰۸) به طور معنی‌داری بیش‌تر از بیماران زن بود که این موضوع در مطالعه Ban و همکاران با بیان مثبت گیرنده‌ی استروژن در نسبت قابل توجهی از پولیپ‌های بینی گزارش شده است، بنابراین بیان کم‌تر BCL-2 در بیماران زن مبتلا به پولیپ بینی ممکن است ناشی از نقش هورمون استروژن در این بیماران باشد (۱۲). هم‌چنین تفاوت آماری معنی‌داری در درصد بیان BCL-2 بین بیماران با سن کم‌تر و بیش‌تر از ۴۰ سال در هیچ یک از دو گروه مورد بررسی و مجموع بیماران وجود نداشت، اما یک همبستگی مستقیم معنی‌داری بین درصد بیان BCL-2 با سن بیماران مورد بررسی در گروه رینوسینوزیت با پولیپ بینی ($P = 0/027$ و $P = 0/265$ Correlation) وجود داشت که در مطالعه Tiribelli و همکاران در بیماران مبتلا به لوسمی میلوئیدی حاد نیز سن بالاتر بیماران با افزایش بیان پروتئین BCL-2 مرتبط بود (۱۳).

افزایش بیان BCL-2 در اپیتلیوم هایپرپلاستیک پولیپ بینی در بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن همراه با پولیپ بینی می‌تواند در تقویت ارتشاح سلول‌های اپیتلیال بینی نقش داشته باشد. یافته‌های مطالعه‌ی حاضر نیز در راستای سایر مطالعات از نقش BCL-2 در تقویت هایپرپلازی ناشی از التهاب در سلول‌های اپیتلیالی راه‌های هوایی حمایت می‌کند (۱۶-۱۴). در مطالعه‌ی انجام شده توسط حبیب علی و همکاران، درصد بیان BCL-2 در بافت پولیپ بینی به طور معنی‌داری بیش‌تر از بافت کنترل بود. این مطالعه نتیجه گرفت که مکانیسم آپوپتوتیک در بافت پولیپ راجعه‌ی بینی نسبت به بافت نرمال پایین‌تر است که می‌تواند مطرح‌کننده‌ی نقش آپوپتوز در پاتوژنز پولیپ‌های راجعه‌ی بینی باشد (۷). بر اساس نتایج این مطالعه، درصد بیان BCL-2 در نمونه‌های پولیپ بینی به طور معنی‌داری بیش‌تر از نمونه‌های رینوسینوزیت مزمن بدون پولیپ بینی بود. در

مهار آپوپتوز از طریق افزایش بیان BCL-2 نقش داشته باشند. به‌هرحال مطالعات بیش‌تری برای تایید این ارتباط مورد نیاز است.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله از تمام کسانی که در این مطالعه یاری رساندند کمال تشکر و قدر دانی را داریم. هم‌چنین قابل ذکر است که هیچ‌گونه تضاد منافع برای نویسندگان وجود ندارد.

مطالعه‌ی Dong و همکاران در سال ۲۰۰۰ در کشور چین، بیان مثبت مارکر ضد آپوپتوزی Bcl-2 در اپیتلیوم پولیپ بینی بیش‌تر از گروه بدون پولیپ بینی بود (۱۷). به نظر می‌رسد افزایش بیان پروتئین BCL-2 می‌تواند از طریق کاهش میزان آپوپتوز و در نتیجه افزایش ارتشاح سلول‌های اپیتلیالی مخاط بینی در بیماران مبتلا به رینوسینوزیت مزمن در ایجاد پولیپ بینی در این بیماران نقش داشته باشد. طبق فرضیه‌های موجود فرایند التهاب مزمن احتمالاً در تغییر بیان BCL-2 در اپیتلیوم بینی موثر است، اما نتایج مطالعه‌ی حاضر نشان داد که فاکتورهای مانند جنس مذکر و سن بالا نیز ممکن است در فرایند

References

- Glenis K, Scadding C. Rhinitis and Sinusitis. In: Richard K, Stephen G, Spiro JR, editors. Clinical Respiratory Medicine. 3rd ed. Philadelphia: Mosby; 2008. p. 409-423. PMID: PMC7173438.
- Morawska-Kochman M, Śmieszek A, Marcinkowska K, Marycz KM, Nelke K, Zub K, et al. Expression of apoptosis-related biomarkers in inflamed nasal sinus epithelium of patients with chronic rhinosinusitis with nasal polyps (CRSwNP)- Evaluation at mRNA and miRNA levels. Biomedicines 2022; 10(6): 1400-1413. PMID: 35740420.
- Ryan MW, Brooks EG. Rhinosinusitis and comorbidities. Curr Allergy Asthma Rep 2010; 10(3): 188-193. PMID: 20424995.
- Liu Z, Gao Q, Zhang J, You X, Cui Y. The protein expression of Bcl-x1 and Bcl-2 in eosinophils in nasal polyps and the influence of beclomethasone dipropionate on the expression. Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 2001; 36(2): 90-93. PMID: 12761970.
- Dong Z, Guan G, Chang W. Expression of cell proliferation and apoptosis gene associated protein on nasal polyps and its significance. Zhonghua Er Bi Yan Hou Ke Za Zhi 2000; 35(6): 429-431. PMID: 12768752.
- Wu J, Bing L, Jin H, Jingping F. Gene expression profiles of nasal polyps associated with allergic rhinitis. Am J Otolaryngol 2009; 30(1): 24-32. PMID: 19027509.
- Piatelli A, Fomni M, Rubini C. Differentiation of odontogenic keratocyst from other odontogenic cysts by the expression of BCL 2 immunoreactivity. Oral Oncol 1998; 34(5): 404-407. PMID: 9861349.
- Habeeb Ali M, Majeed Hameed H. Apoptosis and apoptotic factors (BCL-2 and BAX protein) in recurrent benign nasal polyp. Med J Babylon 2009; 6(2): 348-357.
- Chand HS, Harris JF, Tesfaigzi Y. IL-13 in LPS-induced inflammation causes Bcl-2 expression to sustain hyperplastic mucous

- cells. *Sci Rep* 2018; 8(1): 436-449. PMID: 29323189.
11. Chand HS, Harris JF, Mebratu Y, Chen Y, Wright PS, Randell SH, et al. Intra-cellular insulin-like growth factor-1 induces Bcl-2 expression in airway epithelial cells. *J Immunol* 2012; 188(9): 4581-4589. PMID: 22461702.
 12. Harris JF, Fischer MJ, Hotchkiss JA, Monia BP, Randell SH, Harkema JR, et al. Bcl-2 sustains increased mucous and epithelial cell numbers in metaplastic airway epithelium. *Am J Respir Crit Care Med* 2005; 171(7): 764-772. PMID: 15618464.
 13. Heshmati M, Jalali Nadoushan M, Davati A, Kazem S. Comparison of Ki67 Expression in Nasal Polyp Epithelium and Non-Polypoid Nasal Inflamed Mucosa. *J Babol Univ Med Sci* 2013; 15(3): 65-69.
 14. Glover M, Soni S, Ren Q, MacLennan GT, Fu P, Gupta S. Influence of chronic inflammation on Bcl-2 and PCNA expression in prostate needle biopsy specimens. *Oncol Lett* 2017; 14(4): 3927-3934. PMID: 28943900.
 15. Murtomäki A, Helevä A, Torkki P, Haukka J, Julkunen-Iivari A, Lemmetyinen R, et al. Comorbidities of chronic rhinosinusitis in children and adults. *Clin Transl Allergy* 2024; 14(4): e12354. PMID: 38658181.
 16. Tiribelli M, Michelutti A, Cavallin M, Di Giusto S, Simeone E, Fanin R, et al. BCL 2 expression in AML patients over 65 years: Impact on outcomes across different therapeutic strategies. *J Clin Med* 2021; 10(21): 5096-5103. PMID: 34768616.
 17. Ban WW, Lee YJ, Lee SH, Jung YJ, Baek BJ. Expression of estrogen receptor-alpha in nasal polyps and the effects of Dexamethasone on estrogen receptor-alpha expression in RPMI 2650 cells. *J Korean Med Sci* 2020; 35(50): 420-427. PMID: 33372422.
 18. Kalashnyk-Vakulenko I, Gubina-Vakulyck G, Onishchenko A, Nakonechna O, Gorbach T, Tkachenko V, et al. Circulating levels of Bcl-2 and its expression in the nasal mucosa of patients with chronic rhinosinusitis. *J Clin Med Kazakhstan* 2022; 19(6): 63-67.