



مقایسه اثرات سمیت سلولی پارتنولید، ملفلان و پروکاربازین در سلول‌های سرطانی کولون و کبد

فاطمه بهنام رسولی^{۱*}، مهرداد ایرانشاهی^۲، مهدی موسوی^۳

- ۱- استادیار، گروه پژوهشی روش‌های تشخیص و درمان‌های نوین، پژوهشکده فناوری زیستی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران
- ۲- استاد، گروه فارماکولوژی و بیوتکنولوژی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران
- ۳- کارشناسی ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

چکیده

مقدمه

آدنوکارسینومای کولون و کارسینومای کبد از جمله شایع‌ترین سرطان‌ها در ایران هستند که آمار ابتلا و مرگ ناشی از آنها موجب نگرانی است. از آنجا که تلاش جهت معرفی رویکردهای جدید و موثرتر ضد سرطان بشدت احساس می‌شود، هدف از این پژوهش مقایسه اثرات سمیت سلولی پارتنولید، ملفلان و پروکاربازین بود.

مواد و روش‌ها

در این مطالعه از دو رده سلول HT29 و HepG2 (به ترتیب مدل‌هایی از سلول‌های آدنوکارسینومای کولون و کارسینومای کبد انسان) استفاده شد. پس از تیمار سلول‌ها طی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت با غلظت‌های افزایش‌یابنده از مواد، میزان زنده ماندن سلول‌ها با استفاده از روش سنجش MTT ارزیابی و تغییرات ریخت‌شناسی سلول‌ها بررسی شد.

یافته‌ها

مقادیر IC₅₀ پارتنولید و ملفلان در سلول‌های HT29 پس از ۷۲ ساعت به ترتیب ۸/۵ و ۱۶۰ µg/mL محاسبه شد، در حالیکه تیمار با بالاترین غلظت پروکاربازین تنها ۵ درصد کاهش زنده ماندن را سبب شد. همچنین IC₅₀ پارتنولید و ملفلان در سلول‌های HepG2 به ترتیب ۱۵ و ۸۰ میکروگرم بر میلی لیتر تعیین شد، و تیمار با غلظت ۱۶۰ میکروگرم بر میلی لیتر پروکاربازین زنده ماندن سلولی را تنها ۱۸ درصد کاهش داد. تغییرات ریخت‌شناسی هر دو رده سلولی نیز پس از تیمار با پارتنولید نتایج حاصل از بررسی MTT را تایید کرد.

نتیجه‌گیری

با توجه به اینکه پارتنولید دارای اثرات سمیت سلولی بیشتری نسبت به دو نوع داروی آلکیل‌کننده بود، می‌تواند به عنوان گزینه مناسبی جهت طراحی رژیم‌های شیمی‌درمانی برای آدنوکارسینومای کولون و کارسینومای کبد مد نظر قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها

آدنوکارسینومای کولون، کارسینومای کبد، پارتنولید، ملفلان، پروکاربازین

مقاله پژوهشی اصیل

تاریخ دریافت: ۹۷/۳/۷

تاریخ پذیرش: ۹۷/۷/۵

*نویسنده مسئول: فاطمه بهنام رسولی، گروه پژوهشی روش‌های تشخیص و درمان‌های نوین، پژوهشکده فناوری زیستی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران

تلفن: ۰۵۱۳۸۸۰۵۵۰۴

پست الکترونیک:

Behnam3260@um.ac.ir



مقدمه

سرطان یکی از مهم‌ترین عوامل مرگ و میر در جهان است که علی‌رغم پیشرفت‌های انجام گرفته در حوزه پزشکی، درمان آن همچنان با چالش‌های فراوانی روبروست. در این میان، بدخیمی‌های دستگاه گوارش جزو ۱۰ سرطان رایجی هستند که آمار ابتلا و مرگ ناشی از آنها به ویژه در کشورهای در حال توسعه قابل توجه است. به عنوان مثال سرطان‌های لوله گوارش و کبد ۴۲ درصد انواع بدخیمی‌ها در ایران را به خود اختصاص می‌دهند (۱). لازم به ذکر است که آدنوکارسینومای کولون و کارسینومای کبد در کشورمان به ترتیب به عنوان دومین و چهارمین سرطان شایع گزارش شده‌اند (۲). عوامل خطر آدنوکارسینومای کولون شامل سن بالا، جنسیت مذکر، اضافه وزن، رژیم غذایی پر چرب، مصرف الکل و دخانیات و نیز کم تحرکی می‌باشند، در حالیکه ابتلا به انواع هپاتیت، دیابت و سیروز کبدی در کنار اضافه وزن و مصرف دخانیات احتمال بروز کارسینومای کبد را افزایش می‌دهند (۳ و ۴).

اگرچه بکارگیری زودهنگام روش‌های تشخیص و غربالگری سرطان‌های گوارشی در کشورهای صنعتی کنترل این بیماری‌ها تا حد قابل قبولی ممکن نموده است، با این وجود تشخیص دیر هنگام این بدخیمی‌ها در کشورهای در حال توسعه از جمله ایران عامل ناکارآمدی رویکردهای درمانی بکارگرفته شده می‌باشد. همچنین عود مجدد سرطان‌های کولون و کبد، که در بسیاری موارد منجر به مرگ می‌شود، به طور عمده ناشی از مقاومت اکتسابی و یا ذاتی سلول‌های سرطانی به شیمی درمانی و/یا پرتودرمانی و نیز متاستاز آنها به بافت‌های پیرامونی می‌باشد (۵). در این راستا شناخت و معرفی عوامل ضدسرطانی جدید که قادر به مهار موثرتر سلول‌های سرطانی باشند حائز اهمیت فراوانی است.

پارتنولید^۱ (شکل A۱) یک سس کوئی ترین لاکتون طبیعی با خواص زیستی متعددی از جمله اثرات ضد التهابی، ضد میکروبی و ضد سرطانی است. این ماده نه تنها قادر به القای مرگ سلولی و یا توقف رشد در سلول‌های کارسینومای پستان و ریه، استئوسارکوما، لوسمی، لنفوما و میلوما است (۱۱-۶)، بلکه دارای اثرات هم‌افزایی با برخی داروهای شیمی درمانی در رده‌های سلولی سرطانی کولون و پستان نیز می‌باشد (۱۲ و ۱۳).

عوامل آلکیله کننده گروهی از داروهای ضد سرطان هستند که اثرات خود را از طریق ایجاد پیوندهای کووالانسی بین گروه آلکیل با اسیدهای نوکلیک اعمال می‌کنند و از این طریق سبب اختلال در عملکرد آنزیم‌های همانندسازی DNA و نهایتاً توقف تقسیم سلولی می‌گردند. ملفالان^۲ (شکل B۱)، که با نام L-sarcolysin^۳ نیز شناخته می‌شود، نوعی موستارد نیتروژنی آلکیله کننده است که بر DNA، انواع مولکول‌های RNA، پروتئین و لیپید اثرگذار است. این ماده به ویژه از طریق ایجاد اتصالات عرضی بین بازهای دو رشته DNA موجب شکست آن می‌شود و عدم ترمیم این آسیب‌ها سبب ناپایداری ژنوم شده و در نهایت مرگ سلول را به دنبال دارد (۱۴). با توجه به چنین اثراتی از ملفالان در درمان سرطان‌های تخمدان، نوروبلاستوما، سارکوما، ملانوما، لمفوما و میلوما استفاده می‌شود (۱۵). پروکاربازین^۴ (شکل C۱)، یا N-ایزوپروپیل-آلفا-متیل هیدرازینوتولو آمید^۵ داروی آلکیله کننده دیگری است که نه تنها باعث ایجاد DNA تک رشته می‌گردد، بلکه با آسیب رساندن به ساختار tRNA مانع سنتز پروتئین نیز می‌شود (۱۶). اثرات سمیت

^۱ Parthenolide

^۲ Melphalan

^۳ L-sarcolysin

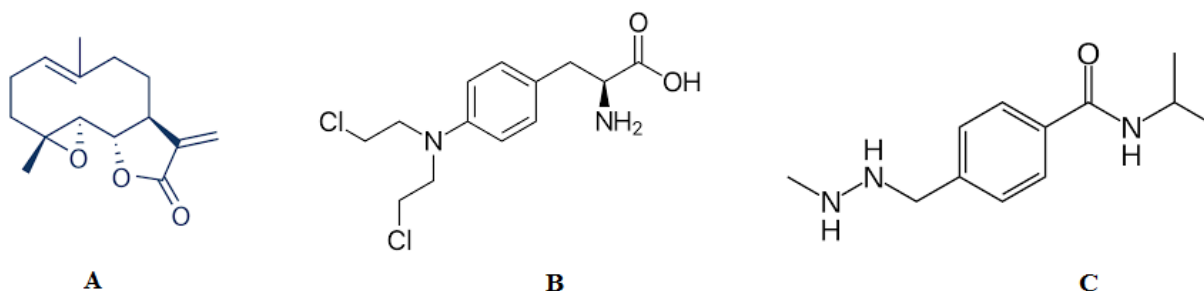
^۴ Procarbazine

^۵ N-isopropyl- α -(2-methylhydrazino)-p-toluamide

کولون و کبد با یکدیگر مقایسه شدند. به این منظور سلول‌ها با غلظت‌های افزایش یابنده از پارتنولید، ملفلان و پروکاربازین تیمار شدند، سپس میزان زنده ماندن سلول‌ها پس از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت با استفاده از روش سنجش MTT مورد ارزیابی قرار گرفت و تغییرات ریخت شناسی سلول‌ها نیز بررسی شد.

سلولی پروکاربازین و نیز خاصیت لیپوفیل آن، که سبب می‌شود براحتی وارد سلول شود، موجب شده‌اند که از این دارو در درمان انواع بدخیمی‌های خونی، تومورهای مغزی، ملانوما و سرطان ریه استفاده شود (۱۶ و ۱۷).

با توجه به اهمیت پارتنولید، ملفلان و پروکاربازین در مهار رشد سلول‌های سرطانی، در پژوهش حاضر برای نخستین بار اثرات سمیت سلولی این مواد در رده‌های سلولی سرطانی



شکل ۱- ساختار شیمیایی پارتنولید (A)، ملفلان (B) و پروکاربازین (C).

شدند، در حالیکه به منظور کشت سلول‌های HepG2 از محیط کشت DMED (Gibco, Scotland) به همراه ۱۰ درصد سرم جنینی گاو استفاده شد. جهت جلوگیری از آلودگی باکتریایی احتمالی، آنتی بیوتیک‌های پنی سیلین و استرپتومایسین (Biowest, France) به محیط‌های کشت افزوده شدند و سلول‌ها در انکوباتور ۳۷ درجه سانتیگراد با ۵ درصد فشار CO₂ گرمخانه گذاری شدند. همچنین پاساژ سلول‌ها با استفاده از مخلوط تریپسین/EDTA (Biowest, France) انجام گرفت.

جهت تعیین نیمی از حداکثر غلظت مهاری (IC₅₀) مربوط به پارتنولید، ملفلان و پروکاربازین (Eurasia, China)، از دی متیل سولفوکساید (DMSO, Merck, Germany) بعنوان حلال استفاده شد و غلظت‌های ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۸۰ و ۱۶۰

مواد و روش‌ها

معیارهای ورود مورد توجه در این پژوهش عبارت بودند از درجه خلوص بالای پارتنولید، ملفلان و پروکاربازین، عدم آلودگی و رشد طبیعی دو رده سلولی HT29 و HepG2 و معتبر بودن تاریخ مصرف مواد شیمیایی مورد استفاده شامل انواع محیط کشت و MTT. این در حالی بود که آلودگی باکتریایی یا قارچی سلول‌ها به عنوان معیار خروج از مطالعه در نظر گرفته شد.

کشت و تیمار سلول‌ها

جهت انجام مطالعات سلولی رده‌های سلولی سرطانی انسانی HT29 (آدنوکارسینومای کولون) و HepG2 (کارسینومای کبد) از انستیتو پاستور ایران تهیه شدند. سلول‌های HT29 در محیط کشت RPMI1640 (Biowest, France) به همراه ۱۰ درصد سرم جنینی گاو (Biowest, France) کشت داده



میکروگرم بر میلی لیتر پس از رقیق سازی با محیط کشت بلافاصله قبل از تیمار سلول‌ها آماده شدند.

بررسی سمیت سلولی

پیش از تیمار سلول‌های HT29 و HepG2، ابتدا تعداد ۷۰۰۰ سلول در هر یک از چاهک‌های پلیت کشت سلول ۹۶ خانه‌ای قرار داده شد. پس از گذشت ۴۸ ساعت و پر شدن ۷۰ درصدی چاهک‌ها، سلول‌ها با حجم ۲۰۰ میکرولیتر از هر یک از غلظت‌های گوناگون تهیه شده از پارتنولید، ملفلان و پروکاربازین طی بازه‌های زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار شدند. سپس در پایان هر بازه زمانی میزان زنده ماندن سلول‌ها در هر غلظت با استفاده از روش سنجش MTT بصورت کمی ارزیابی شد. به این منظور پودر رنگ MTT (Atocel, Austria) با غلظت ۵ میلی‌گرم در میلی لیتر در محلول نمکی بافری فسفات حل شد و سپس از فیلتر سرسرنگی ۰/۲ میکرومتر عبور داده شد. در ادامه به هر چاهک سلولی ۲۰ میکرولیتر محلول MTT افزوده شد و سلول‌ها به مدت ۴ ساعت در تاریکی و دمای ۳۷ درجه سانتیگراد گرمخانه گذاری شدند. پس از این مدت محیط کشت حاوی MTT از چاهک‌ها خارج و با ۱۵۰ میکرولیتر DMSO جایگزین شد که در نتیجه این عمل بلورهای بنفش رنگ فورمازان تولید شده حل گردیدند. سپس جذب نوری نمونه‌ها در طول موج ۵۳۵ نانومتر با استفاده از ELISA reader خوانش شد. به منظور تعیین درصد زنده ماندن سلول‌ها از رابطه زیر استفاده شد.

میانگین جذب نوری سلول‌های تیمار شده بخش بر میانگین جذب نوری سلول‌های کنترل $\times 100$

لازم به ذکر است که تمام آزمایش‌ها ۳ مرتبه تکرار شدند و از سلول‌های تیمار نشده و نیز سلول‌های تیمار شده با ۰/۴ درصد DMSO به ترتیب عنوان کنترل و کنترل حلال در

نظر گرفته شدند. همچنین در پایان هر بازه زمانی و قبل از افزودن رنگ MTT تغییرات ریخت شناسی سلول‌ها توسط میکروسکوپ نوری اینورت ثبت گردیدند.

تجزیه و تحلیل‌های آماری

به منظور تجزیه و تحلیل آماری یافته‌های این پژوهش، ابتدا نتایج بدست آمده از آزمون MTT به کمک نرم‌افزار Excel به شکل نمودارهای ستونی رسم گردیدند. این منحنی‌ها بر اساس مقادیر عددی میانگین درصد زنده ماندن سلول‌ها $\pm$ انحراف از معیار رسم شدند. همچنین به منظور تعیین اختلاف معنی‌دار بین گروه‌های مختلف از نرم‌افزار SPSS آزمون‌های One-way ANOVA، T-test و Tukey test استفاده شد و نتایج در سطح معنی‌داری $P < 0.01$ با یکدیگر مقایسه و با نماد * در شکل‌ها نشان داده شدند.

یافته‌ها

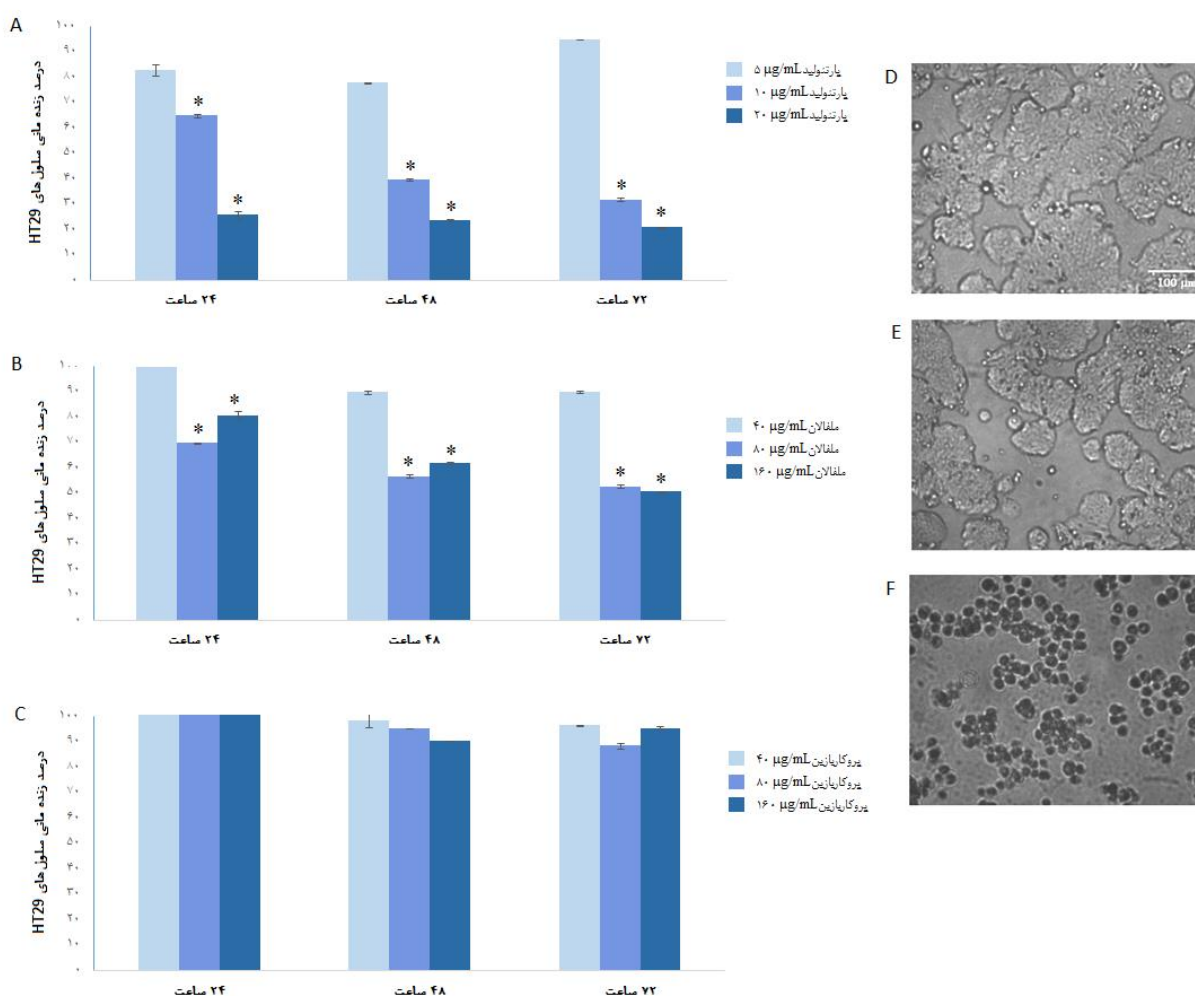
به منظور تعیین مقادیر IC_{50} مربوط به پارتنولید، ملفلان و پروکاربازین در سلول‌های HT29 و HepG2، ابتدا سلول‌های مذکور با غلظت‌های افزایش یابنده این مواد طی سه بازه زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار شدند و سپس میزان زنده ماندن سلول‌ها توسط آزمون MTT محاسبه گردید. با توجه به شکل‌های C-A2، مقادیر IC_{50} پارتنولید در سلول‌های HT29 پس از گذشت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت به ترتیب ۱۴، ۸/۸ و ۸/۵ میکروگرم بر میلی لیتر محاسبه گردید. این در حالی بود که IC_{50} ملفلان در این سلول‌ها پس از گذشت ۷۲ ساعت مقدار ۱۶۰ میکروگرم بر میلی لیتر تعیین شد و زنده ماندن سلول‌های HT-29 پس از تیمار ۷۲ ساعته با بالاترین غلظت پروکاربازین تنها ۵ درصد کاهش یافت. در تایید محاسبات انجام شده، ریخت شناسی سلول‌های HT29 تیمار شده با پارتنولید ۱۰ میکروگرم بر میلی لیتر در مقایسه با سلول‌های تیمار نشده و یا تیمار شده با ۰/۴



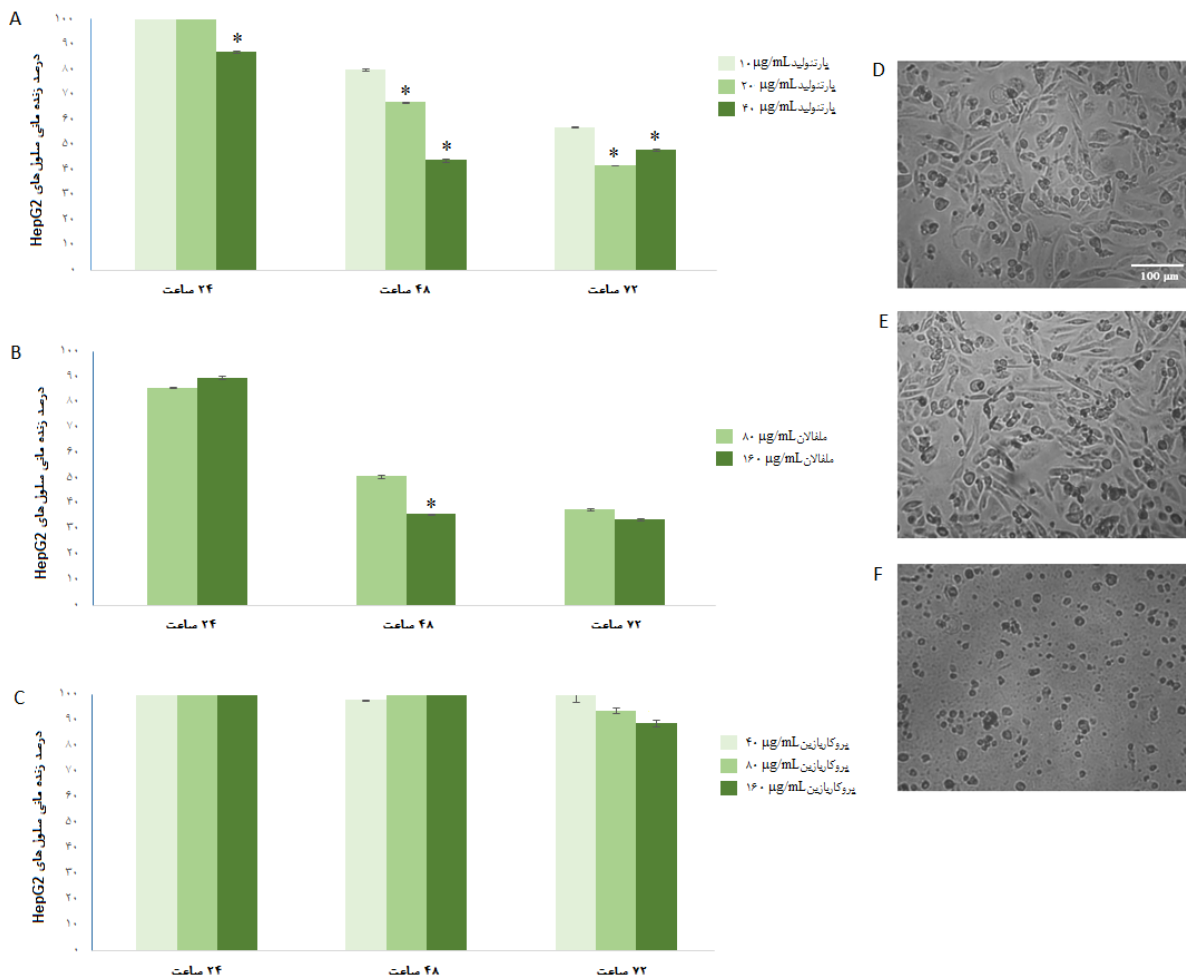
میلی لیتر تعیین شد، در حالیکه زنده مانی این سلول‌ها پس از ۷۲ ساعت تیمار با غلظت ۱۶۰ میکروگرم بر میلی لیتر پروکاربازین تنها ۱۸ درصد کاهش یافت. در شکل‌های D۳-F تغییرات ریخت شناسی سلول‌های HepG2 تیمار شده با پارتنولید ۲۰ میکروگرم بر میلی لیتر در مقایسه با سلول‌های تیمار نشده و یا تیمار شده با ۰/۴ درصد DMSO نشان داده شده است.

درصد DMSO تغییرات قابل توجهی نشان داد (شکل‌های F-D۲).

همان طور که در شکل‌های A۳-C نشان داده شده است، مقادیر IC_{50} پارتنولید در سلول‌های HepG2 پس از گذشت ۴۸ و ۷۲ ساعت به ترتیب ۳۵ و ۱۵ میکروگرم بر میلی لیتر محاسبه گردید. علاوه بر این، IC_{50} ملفلان به دنبال ۴۸ ساعت تیمار سلول‌های HepG2 مقدار ۸۰ میکروگرم بر



شکل ۲- نمودار ستونی درصد زنده مانی و نیز تغییرات ریخت شناسی سلول‌های HT-29 پس از تیمار. به دنبال تیمار سلول‌های HT-29 با غلظت‌های افزایش یابنده پارتنولید (A)، ملفلان (B) و پروکاربازین (C) طی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت، میزان زنده مانی سلول‌ها در مقایسه با گروه کنترل ۰/۴ درصد DMSO محاسبه شد. * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار $P < 0/01$ با اولین غلظت مورد استفاده از پارتنولید و ملفلان می‌باشد.



شکل ۳- نمودار ستونی درصد زنده مانی و نیز تغییرات ریخت شناسی سلول‌های HepG2 پس از تیمار. به دنبال تیمار سلول‌های HepG2 با غلظت‌های افزایش یابنده پارتنولید (A)، ملفلان (B) و پروکاربازین (C) طی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت، میزان زنده مانی سلول‌ها در مقایسه با گروه کنترل ۰/۴ درصد DMSO محاسبه شد. * نشان دهنده اختلاف معنی‌دار $P < 0.01$ با اولین غلظت مورد استفاده از پارتنولید و ملفلان می‌باشد.

بحث

تعیین IC_{50} پارتنولید در سلول‌های آدنوکارسینومای کولون و کارسینومای کبد به ترتیب نشان دهنده مقادیر ۸/۵ و ۱۵ میکروگرم بر میلی لیتر پس از ۷۲ ساعت تیمار بود. از آنجا که در گزارش‌های منتشر شده IC_{50} پارتنولید در سلول‌های کارسینومای ریه و مدولابلاستوما به ترتیب مقادیر ۱ و ۱/۶ میکروگرم بر میلی لیتر اعلام شد (۱۸)، چنین به نظر می‌رسد که اثرات سمی این ماده وابسته به نوع سلول است. بررسی‌های انجام گرفته در ارتباط با عملکرد پارتنولید در

با در نظر گرفتن آمار رو به افزایش ابتلا و مرگ ناشی از سرطان‌های کولون و کبد در ایران، برای نخستین بار در مطالعه حاضر اثرات سمیت سلولی پارتنولید، یک لاکتون ترپن طبیعی، با ملفلان و پروکاربازین، داروهای ضدسرطانی آلکیله کننده، در سلول‌های HT-29 و HepG2 با یکدیگر مقایسه شدند.



شرایط برون تن نشان داد که این ماده از طریق فعال کردن پاسخ استرس شبکه اندوپلاسمیک موجب القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی ریه گردید (۱۰). همچنین گزارش شد که اثرات کشندگی پارتنولید در بسیاری از انواع سلول‌های بدخیم مانند سلول‌های میلوم چندگانه تا حدودی مربوط به مهار عملکرد NF- κ B بود (۶) و از همین طریق دارای اثرات سینرژیک با داروی ضد سرطانی جنتامایسین در رده‌های سلولی سرطانی پانکراس بود (۱۹). مطالعه سلول‌های گلیوبلاستوما نیز نشان داد که پارتنولید علاوه بر اینکه از رگزایی و تهاجم ممانعت نمود، با مهار NF- κ B مانع تکثیر سلولی گردید (۲۰). با توجه به این یافته‌ها ممکن است پارتنولید اثرات کشندگی خود بر سلول‌های HT-29 و HepG2 را در این پژوهش از طریق مهار عملکرد NF- κ B اعمال کرده باشد، اگرچه اثبات این موضوع نیازمند انجام مطالعات بیشتر می‌باشد.

مقدار IC_{50} ملفلان در سلول‌های آدنوکارسینومای کولون و کارسینومای کبد به ترتیب ۱۶۰ و ۸۰ میکروگرم بر میلی لیتر پس از ۷۲ ساعت تعیین شد. بررسی مطالعات پیشین انجام گرفته در شرایط برون تن نشان داد که IC_{50} ملفلان بر روی سلول‌های سرطانی پروستات، تخمدان و میلوما به ترتیب مقادیر ۰/۷، ۷/۵ و ۸/۲ میکروگرم بر میلی لیتر بود (۲۱ و ۲۲). این در حالی است که پژوهش‌های متعددی اثرات ضد سرطانی ملفلان را در شرایط بالینی گزارش نموده‌اند که به عنوان مثال می‌توان به استفاده از این دارو در شیمی درمانی ترکیبی میلوما چندگانه و نوروبلاستوما عود کننده یا مقاوم به درمان اشاره کرد (۲۳ و ۲۴). آن دسته از داروهای ضد سرطانی که دارای خاصیت آلکیل‌کنندگی هستند عمدتاً از طریق ایجاد پیوندهای کووالانسی بین گروه

آلکیل با اسیدهای نوکلئیک و در نتیجه بروز اشکال در عملکرد آنزیم‌های همانندسازی DNA مانع از تقسیم سلولی و نیز القای آپوپتوز می‌گردند. از جمله سایر سازوکارهایی که برای اثرات ضد سرطانی ملفلان معرفی شده‌اند، می‌توان به کاهش بیان اینترلوکین-۶، تولید گونه‌های فعال اکسیژن، القای فعالیت کاسپازهای ۳ و ۹ و فعال شدن مسیر ATR\p38 MAPK اشاره کرد (۲۵ و ۲۶). از این رو احتمال آن وجود دارد که مرگ سلول‌های HT-29 و HepG2 در این مطالعه نیز با چنین سازوکارهایی در ارتباط باشد، اگرچه برای تعیین عملکرد دقیق ملفلان در این سلول‌ها بررسی‌های تکمیلی مورد نیاز است.

بررسی سمیت سلولی پروکاربازین در مطالعه حاضر نشان داد که حتی در بالاترین غلظت به کارگرفته شده (۱۶۰ میکروگرم بر میلی لیتر) میزان زنده ماندن سلول‌های HT29 و HepG2 تنها تا مقادیر به ترتیب ۵ و ۱۸ درصد کاهش یافت. اگرچه سازوکار دقیق عملکرد پروکاربازین بخوبی مشخص نشده است، اما اثرات ضدسرطانی این ماده را به توانایی آن در ایجاد اتصالات متقابل بین بازهای گوانین و نیز افزودن گروه‌هایی همچون متیل در ساختار DNA مربوط می‌دانند، که همگی سبب ایجاد اختلال در همانندسازی می‌گردند. علاوه بر این پراکسید هیدروژن ناشی از اکسیداسیون خودبخودی پروکاربازین با تاثیر بر گروه‌های سولفیدریل پروتئین‌هایی که در اتصال با DNA هستند مانع از پیشروی چرخه سلولی در مراحل S و G₂ می‌گردد. همچنین پروکاربازین مانع ترانس متیلاسیون اسید آمینه متیونین در ساختار tRNA می‌گردد و به این طریق مانع از انجام فرایند ترجمه می‌شود (۱۶). اگرچه در مطالعات بالینی متعددی از پروکاربازین به تنهایی یا در ترکیب با سایر داروهای شیمی



HT29 و HepG2 را کاهش دهد. بدیهی است پیش از اینکه بتوان پارتنولید را به عنوان گزینه‌ای مناسب در طراحی رژیم‌های دارویی برای درمان سرطان‌های کولون و کبد مورد توجه قرار داد، لازم است اثرات این ماده بر روی رده‌های سلولی سرطانی گوارشی بیشتری مورد بررسی قرار گیرد و ساز و کار دقیق‌تر آن مشخص شود. همچنین پیش از ورود پارتنولید به مطالعات بالینی ضروری است اثرات ضد سرطانی آن در شرایط درون تن با استفاده از مدل‌های حیوانی سرطانی ارزیابی شود.

تشکر و قدردانی

نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از سرکار خانم دکتر مریم مقدم متین، استاد گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، به جهت همکاری‌های پژوهشی بی‌دریغ و ارزشمندشان صمیمانه تشکر نمایند.

درمانی به طور موفقیت‌آمیزی برای درمان انواع لمفوما، گلیوما، میلوما، ملانوما و سرطان ریه استفاده شده است (۲۷-۲۹)، اما نتایج حاصل از این پژوهش نشان داد که این داروی آلکیل‌کننده نتوانست زنده مانی سلول‌های HT29 و HepG2 را به طور موثری کاهش دهد.

نتیجه‌گیری

از میان سه ماده مورد بررسی در این پژوهش تنها پارتنولید اثرات سمیت سلولی قابل توجهی بر سلول‌های آدنوکارسینومای کولون و کارسینومای کبد اعمال نمود. نکته قابل توجه این است که پارتنولید مانند ملفالان دارای ماهیت هیدروفیل است و نمی‌تواند به راحتی و از طریق انتشار ساده، آن طور که پروکاربازین با خاصیت لیپوفیل عمل می‌کند، وارد سلول شود. با این وجود، با توجه به سازوکارهای گزارش شده برای عملکرد پارتنولید، این مشتق ترپنی طبیعی توانست به طور موثری زنده مانی سلول‌های

References

1. Ganji A, Malekzadeh F, Safavi M, Nasser Moghaddam S, M Nourie, Shahin Merat, *et al.* Digestive and liver disease statistics in Iran. Middle East Journal of Digestive Diseases 2009;1(2):56-62.
2. Dolatkhan R, Somi MH, Bonyadi MJ, AsvadiKermani I, Farassati F, Dastgiri S. Colorectal cancer in Iran: molecular epidemiology and screening strategies. J Cancer Epidemiol 2015;2015:643020.
3. Mirzaei M, Ghoncheh M, Pournamdar Z, Soheilipour F, Salehiniya H. Incidence and trend of liver cancer in Iran. J Coll Physicians Surg Pak 2016;26(4):306-9.
4. Watson AJ, Collins PD. Colon cancer: a civilization disorder. Dig Dis 2011;29(2):222-8.
5. Haddock MG. Intraoperative radiation therapy for colon and rectal cancers: a clinical review. Radiation Oncology 2017;12:11.
6. Kong FC, Zhang JQ, Zeng C, Chen WL, Ren WX, Yan GX, *et al.* Inhibitory effects of parthenolide on the activity of NF- κ B in multiple myeloma via targeting TRAF6. J Huazhong Univ Sci Technolog Med Sci 2015;35(3):343-9.
7. Mathema VB, Koh YS, Thakuri BC, Sillanpää M. Parthenolide, a sesquiterpene lactone, expresses multiple anti-cancer and anti-inflammatory activities. Inflammation 2012;35(2):560-5.
8. Li Y, Zhang Y, Fu M, Yao Q, Zhuo H, Lu Q, *et al.* Parthenolide induces apoptosis and lytic cytotoxicity in Epstein-Barr virus-positive Burkitt lymphoma. Mol Med Rep 2012;6(3):477-82.
9. Kishida Y, Yoshikawa H, Myoui A. Parthenolide, a natural inhibitor of Nuclear Factor-kappaB, inhibits lung colonization of murine osteosarcoma cells. Clin Cancer Res 2007;13(1):59-67.
10. Zhao X, Liu X, Su L. Parthenolide induces apoptosis via TNFRSF10B and PMAIP1 pathways in human lung cancer cells. J Exp Clin Cancer Res 2014;33(1):3.
11. Zunino SJ, DuCore JM, Storms DH. Parthenolide induces significant apoptosis and production of reactive oxygen species in high-risk pre-B leukemia cells. Cancer Lett 2007;254(1):119-27.



12. Carlisi D, Lauricella M, D'Anneo A, Buttitta G, Emanuele S, di Fiore R, *et al.* The synergistic effect of SAHA and parthenolide in MDA-MB231 breast cancer cells. *J Cell Physiol* 2015;230(6):1276-89.
13. Kim SL, Kim SH, Trang KT, Kim IH, Lee SO, Lee ST, *et al.* Synergistic antitumor effect of 5-fluorouracil in combination with parthenolide in human colorectal cancer. *Cancer Lett* 2013;335(2):479-86.
14. Wesierska-Gadek J, Skladanowski A. Therapeutic intervention by the simultaneous inhibition of DNA repair and type I or type II DNA topoisomerases: one strategy, many outcomes. *Future Medical Chemistry* 2012;4(1):51-72.
15. Kuczma M, Ding ZC, Zhou G. Immunostimulatory effects of melphalan and usefulness in adoptive cell therapy with antitumor CD4+ T cells. *Critical Reviews in Immunology* 2016;36(2):179-91.
16. Armand JP, Ribrag V, Harrousseau JL, Abrey L. Reappraisal of the use of procarbazine in the treatment of lymphomas and brain tumors. *Ther Clin Risk Manag* 2007;3(2):213-24.
17. Kraft SL, Baker NM, Carpenter J, Bostwick JR. Procarbazine and antidepressants: a retrospective review of the risk of serotonin toxicity. *Psychooncology* 2014;23(1):108-13.
18. Parada-Turska J, Paduch R, Majdan M, Kandefer-Szerszeń M, Rzeski W. Antiproliferative activity of parthenolide against three human cancer cell lines and human umbilical vein endothelial cells. *Pharmacol Rep* 2007;59(2):233-7.
19. Holcomb BK, Yip-Schneider MT, Waters JA, Beane JD, Crooks PA, Schmidt CM. Dimethylamino parthenolide enhances the inhibitory effects of gemcitabine in human pancreatic cancer cells. *J Gastrointest Surg* 2012;16(7):1333-40.
20. Nakabayashi H, Shimizu K. Involvement of Akt/NF-κB pathway in antitumor effects of parthenolide on glioblastoma cells in vitro and in vivo. *BMC Cancer* 2012;12(1):453.
21. Pinguet F, Bressolle F, Culine S, Fabbro M, Astre C, Chevillard C. Influence of the schedule of exposure on the cytotoxic effect of melphalan on human 8226 and A2780 cells. *Eur J Cancer*. 1999;35(9):1402-6.
22. Mougenot P, Bressolle F, Culine S, Solassol I, Poujol S, Pinguet F. In vitro cytotoxic effect of melphalan and pilot phase II study in hormone-refractory prostate cancer. *Anticancer Res* 2006;26(3B):2197-203.
23. Moreau P, Kolb B, Attal M, Caillot D, Benboubker L, Tiab M, *et al.* Phase 1/2 study of carfilzomib plus melphalan and prednisone in patients aged over 65 years with newly diagnosed multiple myeloma. *Blood* 2015;125(20):3100-4.
24. Villablanca JG, Volchenboum SL, Cho H, Kang MH, Cohn SL, Anderson CP, *et al.* A phase I new approaches to neuroblastoma therapy study of buthionine sulfoximine and melphalan with autologous stem cells for recurrent/refractory high-risk neuroblastoma. *Pediatr Blood Cancer* 2016;63(8):1349-56.
25. Esma F, Salvini M, Troia R, Boccadoro M, Larocca A, Pautasso C. Melphalan hydrochloride for the treatment of multiple myeloma. *Expert Opin Pharmacother* 2017;18(11):1127-36.
26. Park GB, Kim YS, Kim D, Kim S, Lee HK, Cho DH, *et al.* Melphalan-induced apoptosis of EBV-transformed B cells through upregulation of TAp73 and XAF1 and nuclear import of XPA. *J Immunol* 2013;191(12):6281-91.
27. Thakar K, Novero A, Das A, Lisinschi A, Mehta B, Ahmed T, *et al.* CEPP regimen (cyclophosphamide, etoposide, procarbazine and prednisone) as initial treatment for Hodgkin lymphoma patients presenting with severe abnormal liver function. *Biomark Res* 2014;2:12.
28. Tagami K, Tanda S, Kato H, Tashiro A, Saji K, Komaru T, *et al.* Detection of asymptomatic cardiac metastasis and successful salvage chemotherapy comprising a prednisone, etoposide, procarbazine, and cyclophosphamide regimen in an elderly Japanese patient suffering from a delayed recurrence of diffuse large B-cell lymphoma. *Case Rep Oncol* 2012;5(1):62-8.
29. Taal W, van der Rijt CC, Dinjens WN, Sillevius Smitt PA, Wertenbroek AA, Bromberg JE, *et al.* Treatment of large low-grade oligodendroglial tumors with upfront procarbazine, lomustine, and vincristine chemotherapy with long follow-up: a retrospective cohort study with growth kinetic. *Journal of Neurooncology* 2015;121(2):365-72.