



بررسی اثر ویتامین A روی رده سلولی A2780/CP (سرطان تخمدان مقاوم به داروی شیمی درمانی سیس پلاتین)

عاطفه شیرکوند ۱، زهرا علیزاده ۲

۱. گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال، تهران، ایران.

atefehshirkavand۸۲@gmail.com

۲. دانشجوی کارشناسی ارشد گروه زیست شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی واحد تهران شمال

zahra.e.l.z.e.97@gmail.com. تهران، ایران

چکیده

مقدمه: سرطان بعد از بیماری های قلبی- عروقی دومین عامل مرگ و میر در سراسر جهان می باشد. سرطان تخمدان (OC) با ۴۶ درصد بقای ۵ ساله پس از تشخیص، پنجمین علت شایع مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان و کشنده ترین بیماری های زنان است. سرطان تخمدان اپیتلیال سروزی با درجه بالا (HGSOC) شایع ترین هیستوتایپ است. معمولاً بیماران مبتلا به OC در هنگام تشخیص، بیماری پیشرفته دارند که با کارسینوز منتشر در قسمت تحتانی، متوسط و فوقانی شکم همراه است. عوامل ژنتیکی، سن، استفاده از هورمون درمانی پس از یائسگی، ناباروری و چاقی از جمله عوامل متعددی هستند که می توانند خطر ابتلا به سرطان تخمدان را افزایش دهند. درمان سرطان تخمدان پیشرفته مدت هاست که به صورت ترکیبی از جراحی و شیمی درمانی بوده است. یکی از داروهای مؤثر در درمان سرطان تخمدان سیس پلاتین می باشد که با ایجاد تداخل در مسیرهای آپوپتوز باعث ایجاد سمیت در سلول ها می گردد. این دارو باعث مهار تکثیر و القا آپوپتوز در سلول های سرطانی می شود. رویکرد جدید برای درمان سرطان ها با ویتامین ها به ویژه، ویتامین A با نقش تنظیمی خود در رشد و تمایز سلولی، که چندین مسیر سیگنالینگ مرتبط با سرطان را تحت تاثیر قرار می دهد و اخیراً اثرات ضد سرطانی آنها به طور قابل توجهی مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفته است، مرتبط است. هم افزایی بین ویتامین ها و درمان های مرسوم، مسیرهای امیدوارکننده ای را برای درمان های مؤثرتر فراهم می کند. با توجه به موارد فوق مطالعه حاضر بر آن است که با توجه به اثرات متنوع ویتامین ها بر سلول های سرطانی و کاهش مرگ و میر ناشی از آنها، اثر ویتامین A را روی رده سلولی A2780/CP سرطان تخمدان مقاوم به داروی سیس پلاتین مورد بررسی قرار دهد. مواد و



روش ها : زیستایی سلول های حساس به داروی شیمی درمانی سیس پلاتین (A2780) و رده سلولی مقاوم به داروی شیمی درمانی سیس پلاتین (A2780 cp) (پس از تیمار با غلظت های مختلف ویتامین A) (۰,۱۰,۲۰,۴۰,۶۰,۸۰,۱۰۰ میکرومولار) و داروی شیمی درمانی سیس پلاتین به تنهایی (۰,۱۰,۲۰,۴۰,۶۰,۸۰,۱۰۰ میکرومولار) به مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت توسط آزمون MTT مورد مطالعه قرار گرفتند. در مرحله بعد، تست MTT برای رده سلول های A۲۷۸۰ و A۲۷۸۰cp که با غلظت ۱۶ میکرومولار ویتامین A و غلظت های مختلفی از سیس پلاتین (۰,۱۰,۲۰,۴۰,۶۰,۸۰,۱۰۰ میکرومولار) به مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت تیمار شده بودند، انجام شد. در نهایت، مرگ سلولی رده های سلولی مورد بررسی با استفاده از روش فلوسایتومتری مورد بررسی قرار گرفت. پس از استخراج RNA و سنتز cDNA، برای تعیین سازوکار مولکولی آپوپتوز توسط ویتامین A به همراه سیس پلاتین، بیان ژن های XIAP و survivin با استفاده از روش time-PCR Real مورد ارزیابی قرار گرفتند. نتایج: داده های آزمایش نشان داد ویتامین A باعث از بین رفتن سلول های سرطان تخمدان مقاوم به داروی شیمی درمانی سیس پلاتین و کاهش معنادار مقاومت این سلول ها نسبت به داروی شیمی درمانی سیس پلاتین می شود ($P > 0.05$). هم چنین، یافته ها نشان داد که درصد بقا سلول های سرطانی A۲۷۸۰cp و رده سلولی A۲۷۸۰ درمان شده با ویتامین A در غلظت ۱۶ میکرومولار در مدت زمان ۴۸ ساعت بیشترین کاهش را نشان داده است. نتایج فلوسایتومتری نیز نشان داد که سطح آپوپتوز ایجاد شده در غلظت ۱۶ میکرومولار ویتامین در ترکیب با A ($P < 0.05$) سیس پلاتین افزایش معنا داری داشته است. هم چنین، نتایج حاصل PCR- time Real نشان داد که بیان ژن های XIAP و Survivin پس از تیمار سلول های سرطان تخمدان مقاوم به داروی سیس پلاتین با ویتامین A به صورت معنا داری تغییر می یابند. نتیجه گیری : با توجه به شیوع بالای سرطان تخمدان در بین زنان، معمولاً از داروی سیس پلاتین برای درمان این بیماران استفاده می شود. اما پس از چند مرحله استفاده از این دارو، سلول های سرطانی نسبت به این دارو مقاوم می شوند. بنابراین استفاده از ویتامین A در ترکیب با داروی شیمی درمانی سیس پلاتین می تواند جهت از بین بردن مقاومت دارویی استفاده شود که تاکنون اثر ویتامین A روی مقاومت دارویی در سرطان تخمدان مورد بررسی قرار نگرفته است.

واژه های کلیدی: سیس پلاتین، ویتامین A ، سرطان تخمدان ، آپوپتوز ، مقاومت دارویی