ترجمه فا
TarjomeFa.Com

ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

افزایش آپاپتوز و فعالیت ژنوتوکسیک در رابطه با دارو کربوپلاتین

بوسیله فولیک اسیدها در محیط کشت سلول های HeLa

چکیده

شواهد بالینی و عملی، همگی نشان‌دهنده این هستند که عوامل زیادی در رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی انسان دخیل هستند بدین‌شکل که این عوامل باعث تعدیل یا کاهش پاسخ درمانی به شیمی درمانی می‌گردند. هدف از این مقاله بیان نقش فولیک اسید به عنوان یک تعدیل‌کننده فعالیت کربوپلاتین (CBDCA) می‌باشد. در این آزمایش، ژنوتوکسیسیتی و سیتوتوکسیسیتی در سلول‌های HeLa، یک بار به همراه فولیک اسید و کربوپلاتین و یکبار نیز هنگامی که از فقط از کربوپلاتین استفاده شد، مورد بررسی قرار گرفت.

ما در این بررسی از comet assay (SCGE)، شاخص میتوزی، آزمایش MTT و NR، آزمایش-cytokinesis block micronucleus cytome و annexin V-IP که دو مورد آخر به ترتیب به عنوان ترکیباتی سیتوتوکسیسیتی و ژنوتوکسیسیتی شناخته می‌شوند، استفاده کردیم.

نتایج نشان‌دهنده این موضوع بود که افزایش 900 nM فولیک اسید به 40.4mM کربوپلاتین، فعالیت ترکیبات پلاتینوم را بهبود می‌بخشد که در نتیجه این عمل، مرگ سلولی را تقریبا 20 درصد افزایش میدهد.این مطلب بر اساس نتایج حاصل از آزمایش‌های MTT و NR، بدست آمده است. هم‌چنین، استفاده از این روش درمانی، نه تنها باعث افزایش آسیب DNA و کروموزومی شد بلکه شمار سلول‌های نکروزه شده و آپاپتوز شده را نیز افزایش داد. در واقع این نتایج، دری را در رابطه با استفاده از همزمان فولیک اسید و ترکیبات پلاتینوم در بیماران مبتلا به سرطان برای ما باز می‌کند. بدین شکل که می‌توان با استفاده از ترکیبات پلاتینوم به همراه فولیک اسید دز و مقدار مورد استفاده از کربوپلاتین را کاهش و در نتیجه عوارض جانبی نامناسب ناشی از این داروی شیمی درمانی را کاهش داد.

کلید واژه ها: کاربوپلاتین، اسید فولیک، سلول های HeLa، آزمون Comet، آزمون CBMN-cyt، تست MTT

مقدمه

ترکیبات پلاتینوم در حقیقت در قرن 19 شناخته شده‌اند. سیس پلاتین یکی از این ترکیبات پلاتینوم، در سال 1845 تولید شد اما خواص ضد توموری آن تا سال 1969 کشف نگردید. امروزه ترکیبات پلاتینوم در درمان بالینی انواع زیادی از سرطان‌ها مانند سرطان‌های سر و گردن، تخمدان، بیضه، ریه و کولورکتال به کار می‌روند. با تمام این ویژگی‌های مثبت، به دلیل خواص نفروتوکسیتی، نوروتوکسیتی و عوارضی همچون احساس تهوع به مقدار زیاد، این دارو یعنی سیس پلاتین دارای محدودیت‌هایی برای استفاده است. از طرف دیگر به دلیل مشکلات ناشی قابلیت انحلال در آب به مقدار کم، امروزه از این دارو کمتر استفاده می‌گردد. برای همین کربوپلاتین، دومین داروی ساخته شده حاوی این ترکیبات در اواخر قرن 20 معرفی شد. از آن موقع به بعد از این دارو به طور گسترده‌تر بدلیل عوارض جانبی کمتر مانند نفروتوکسیسیتی نسبت به سیس پلاتین، مورد استفاده قرار گرفت.

حتی تصور می‌شود که این ترکیبات قابلیت بسیار زیادی برای باند شدن به انواع بیومولوکول‌ها مانند پروتئین، RNA، DNA و فسفولیپیدها را دارا هستند. سیس پلاتین و کربوپلاتین، هر دو بوسیله انتقال غیرفعال با استفاده از CTR1 (copper transporter) که نقش مهمی در جذب ترکیبات پلاتینوم ایفا می‌کند، وارد سلول می‌گردند. به محض ورود پلاتینوم به داخل سلول، این ماده به نیتروژن DNA متصل شده و بدین صورت موجب اتصال متقاطع رشته های DNA به یکدیگر می‌شود. در نتیجه از عمل رونویسی، ترجمه و تقسیم سلولی سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌شود. برای درمان به صورت دقیق و لوکال سلول‌های سرطانی گردن رحم، باید از ترکیبات پلاتینوم به صورت منفرد یا ترکیبی استفاده شود. مطالعاتی نشان داده‌اند که استفاده از سیس پلاتین به همراه پاکلیتاسل، نسبت به استفاده از کربوپلاتین با پاکلیتاسل، به تزریق و دز بیشتری نیازمند بوده و همچنین استفاده از داروی ترکیبی اول نسبت به داروی ترکیبی دوم، احتمال بروز مشکلاتی همچون ایجاد سم را، بیشتر باعث می‌شود.

Folate (FA) یا فولیک اسید یکی از ویتامین‌های گروه B محسوب شده که قابل حل در آب نیز می‌باشد. نام دیگر این ویتامین B9 یا Folacin است که این ویتامین به مقدار زیاد در مواد غذایی یافت می‌شود. از وظایف متابولیکی فولیک اسید تأثیرگذاری در شکل و ساخت اس آدنوزیل متیونین است؛ به گونه‌ای که تنها عملکرد کوآنیزم فولیک اسید انتقال واحدهای کربن می‌باشد. در رابطه با اس آدنوزیل متیونین باید بیان کرد که این ماده انتقال دهنده گروه متیل است و در بازسازی بازهای پورین و دیمیدین DNA ایفای نقش می‌کنند.

مطالعاتی بیانگر ارتباط وجود فولیک اسید با سرطان‌های همچون سر و گردن، ریه، مری، مغز، پانکرانس و پستان هستند. از طرفی دیگر مطالعاتی بیانگر این هستند که فولیک اسید، احتمال بروز سرطان‌های Colorectal و Cervical را افزایش می‌دهد. بطور کلی فولیک اسید برای رشد و تکثیر سلولی، عامل بسیار حیاتی محسوب می‌شوند؛ بدین شکل که کمبود فولیک اسیدها در بدن منجر به کاهش تکثیر سلولی به وسیله افزایش آپاپتوز و تحقق چرخهٔ سلولی می‌گردد. از طرفی بطور گسترده نشان داده شده است که گیرنده‌های فولیک اسید در سلول‌های اپی تلیال سرطانی به مقدار زیادی بیان شده و وجود دارند. این در حالی است که در سلول‌های نرمال این گیرنده‌ها به صورت ناچیز بیان می‌گردند.

شواهد عملی و بالینی بیانگر این هستند که چندین فاکتور در رشد سلولی دخیل بوده و می‌توانند باعث تعدیل یا کاهش پاسخ به درمان شیمی‌درمانی گردند. به عنوان مثال انواع مختلف آنکوژن‌ها می‌توانند تکثیر سلول‌های تخمدان را تحریک و بدین شکل باعث مقاومت به سیس پلاتین گردند؛ به همین خاطر افزایش ساخت سطح فولیک اسید در بدن می‌تواند به عنوان یک عامل تکثیرکننده سلول به شمار آید.

ما در این بررسی از فولیک اسیدها به عنوان یک عامل تعدیل‌کننده در اثرات بیولوژیکی ناشی از شیمی‌درمانی یا اشعه در رابطه با سلول‌های HeLa استفاده خواهیم کرد.

ما در این مقاله ژنوتوکسیسیتی و سیتوتوکسیسیتی در دو نمونه سلول‌هایی که یک بار به وسیله کربوپلاتین مورد درمان قرار گرفتند و یک بار به وسیله ترکیبی از کربوپلاتین و فولیک اسید، را مورد بررسی قرار می‌دهیم. ***

مواد و روش کار:

سلول‌ها:

کشت سلول‌های HeLa ریشه آمریکایی دارد. بدین صورت که این نوع سلول‌ها در ورقه‌های فالکون T-25 با استفاده از MEM متوسط و همچنین سرم جنین گاو با 50IU پنی‌سیلین و 50 میکروگرم بر میلی‌لیتر استرپتومایسین در داخل محیطی مرطوب همراه با 5٪ CO^2 کشت داده شده‌اند. در این آزمایشگاه که این بررسی در آن صورت گرفت تمامی سلول‌ها از نظر آلودگی به قارچ تست شدند. دلیل این کار، این بود که سلول‌های HeLa نباید حاوی قارچ یا مایکوپلاسما باشند.

طراحی آزمایش

هدف از آزمایش‌های مقدماتی که انجام شد، بررسی غلظت کافی و مناسب کربوپلاتین و فولیک اسید در محیط مورد آزمایش بود. بر اساس این هدف، نیز آزمایش MTT در سلول‌های کشت شده طی 24 ساعت در 96 ورقه انجام شد.

مقدار غلظت فولیک اسید 300nM، 600nM، 750nM و 900nM بود. غلظت فولیک اسید در مطالعات قبلی توسط .Beetstra et al انجام شده است. مقدار غلظت کربوپلاتین نیز 40/4mM، 80/8mM، 121/2mM، 161/6mM، 242/4mM و 323/2mM بود. در نهایت هدف از بکارگیری این نوع درمان ترکیبی با استفاده از فولیک اسید و کربوپلاتین، نشان دادن تغییرات فعالیت کربوپلاتین به وسیله ترکیب فولیک اسید بود.

طراحی نهایی برای تمامی آزمایش‌ها، بدین شکل بود که سلول‌ها در ورقه‌هایی (تک لایه) برای 24 ساعت کشت داده می‌شود، سپس به مدت 24 ساعت به وسیله کربوپلاتین (40/4mM) یا فولیک اسید (900nM) و یا ترکیبی از هر دو مورد درمان قرار می‌گرفتند. آنالیزها نیز پس از به پایان رسیدن آزمایش انجام شد. در این آزمایش از مانیتول برای کنترل جذب دارو، بلئومایسین برای کنترل مثبت SCGE و اتانول 10 درصد برای کنترل مثبت آزمایش MTT استفاده شد.

آزمایش SCGE یا Comet:

آزمایش SCGE با استفاده از مدل آلکالین که به وسیله .Singh et al گفته شده بود، انجام شد. که بر طبق این روش قطعات DNA که ناشی از شکستگی‌های رشته‌های آن می‌باشد در لایه‌های مختلفی قرار می‌گیرد. عمل الکتروفورز به مدت 30 دقیقه در ولتاژ 25 و میلی آمپر 300 انجام شد. (1/25 ولت بر سانتی‌متر) سپس قطعات سه بار به وسیله شستشو با تریس بافر (7/5pH) و آب مقطر هر 5 دقیقه خنثی می‌گردند. در این آزمایش بزرگنمایی 400 برابر بود و از میکروسکوپ فلوروسنت استفاده شد.

بر اساس این اطلاعات شاخص آسیب (ID) بر طبق گفته‌های .Collins et al بود.

آزمایش MTT و NR :

سلول‌های HeLa که معادل 2×10^5 در هر میلی‌لیتر بودند به طور کامل در 96 عدد ورقه بسیار کوچک کشت داده شدند.

نحوه‌ی فرآیند آزمایش MTT بر اساس گفته‌ها و تکنیک .Kosmide et al است. همچنین نحوه‌ی انجام آزمایش NR بر اساس کار Borenfreund & Puerner (1985) بوده است. بدین شکل که سلول‌ها به بیش از 3 ساعت در حضور 100 میکروگرم بر میلی‌لیتر NR که در PBS حل شده است، تکثیر می‌شدند. همچنین مقدار جذب NR با استفاده از اسپکتروفوتومتر اندازه‌گیری شد.

بررسی آپاپتوز با استفاده از ترکیب Annexin V :

سلول‌های HeLa در دمای 37 درجه سانتیگراد در محیطی با 5 درصد CO^2 در یک حجم یک میلی‌لیتری تقسیم می‌گردند و در ادامه با استفاده از داروی ترکیبی (CBDCA – FA) در طی 24 ساعت مورد درمان قرار می‌گیرند. همچنین کنترل‌های مثبت و منفی در ادامه کشت این سلول‌های مورد درمان قرار گرفته، انجام می‌شود. در پایان زمان درمان سلول‌ها با PBS و محلول بافر مورد شستشو قرار گرفته و در نهایت ترکیب annexin V – FIT به

آنها اضافه می‌شود. سپس سلول‌ها با محلول بافر شسته شده و مقداری ید پروپیدیوم به آن اضافه می‌شود. در ادامه نمونه‌ها با استفاده از میکروسکوپ فلوروسنتی مورد بررسی قرار می‌گیرند. در نهایت سلول‌های HeLa به دسته‌های مختلف زنده، آپاپتوز شده، در حال آپاپتوز (نزدیک به مرحله آپاپتوز) و نکروز شده تقسیم می‌گردند.

شاخص میتوز:

MI یا شاخص میتوز در واقع نسبت تعداد سلول‌های میتوزی یا در حال میتوز به هزار سلول مورد درمان قرار گرفته است. دو ساعت قبل از Fixation یا تثبیت، Colchinine به محیط کشت اضافه می‌شود که نتیجه این امر حذف تعدادی سلول از محیط خواهد بود. سپس سوسپانسیون سلولی در دمای 37 درجه سانتیگراد به مدت 20 الی 22 دقیقه سانتریفیوژ می‌شود. در نهایت هزاران سلول که در مرحله متافاز هستند در زیر میکروسکوپ دیده خواهند شد.

آزمایش CBMN cyt :

اثرات سایتواستاتیک، سیتوتوکسیسیتی و آسیب‌های کروموزومی و آزمایش CBMN cyt مورد بررسی قرار می‌گیرند. آزمایش CBMN cyt بر اساس مدل French (2007) با مقدار تغییرات ناچیز است. به طور خلاصه دو روز بعد از کشت سلول‌ها، سلول‌ها در یک محیط کشت تازه در حضور ماده سیتوکالازین ـ B به مدت 26 ساعت قرار می‌گیرند. در ادامه، سلول‌ها سانتریفیوژ شده و 2 بار با Fixative 2 تازه، مورد شستشو قرار می‌گیرند. بیومارکرهای آسیب‌های کروموزومی به سه دسته MNi (Micronuclei)، NPBs (nucleoplasmic bridges) و NBuds (noclear buds) تقسیم می‌شوند و بدین وسیله میزان این نوع آسیب‌ها با این 3 نوع شاخص بیان می‌شوند. اثرات سایتواستاتیک بوسیله شاخص تقسیم هسته‌ای NDI (nuclear division Index) بیان می‌شوند. در آخر نیز اثرات سیتوتوکسیسیتی به وسیله‌ی فرکانس سلول‌های نکروزه شده و آپاپتوز شده و محاسبه NDI با فرمولی خاص در 500 سلول، بیان می‌گردند.

نتایج (یافته‌ها):

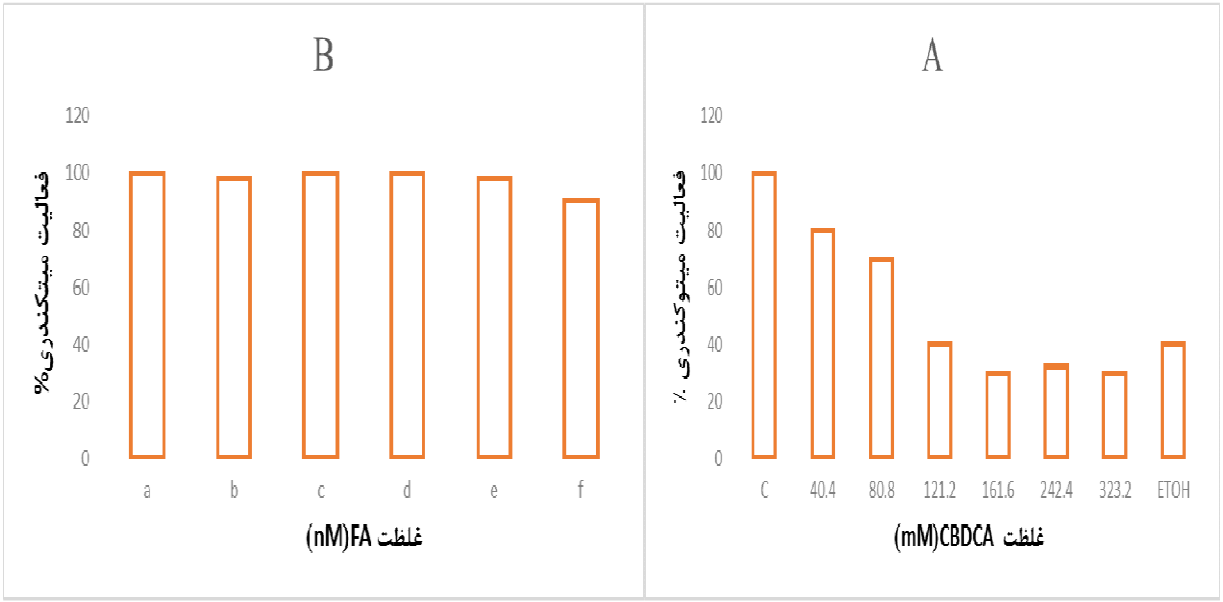
همان‌طور که در نمودار یک نشان داده شده است، غلظت کربوپلاتین یا CBDCA عاملی تأثیرگذار در کاهش قدرت ادامه زندگی سلول‌ها است. اطلاعات نمودار 1 بر اساس ارزیابی یا آزمایش MTT بدست آمده که بر طبق درصد فعالیت میتوکندری که قابلیت سلول برای زیستن است، رسم گردیده است. بر اساس نتایج به دست آمده، بهترین غلظت یا مقدار کربوپلاتین 40/4Mm است. در این سطح از CBDCA، کربوپلاتین قدرت بقا و ادامه زندگی را در سلول‌ها، 20 درصد کاهش می‌دهد.

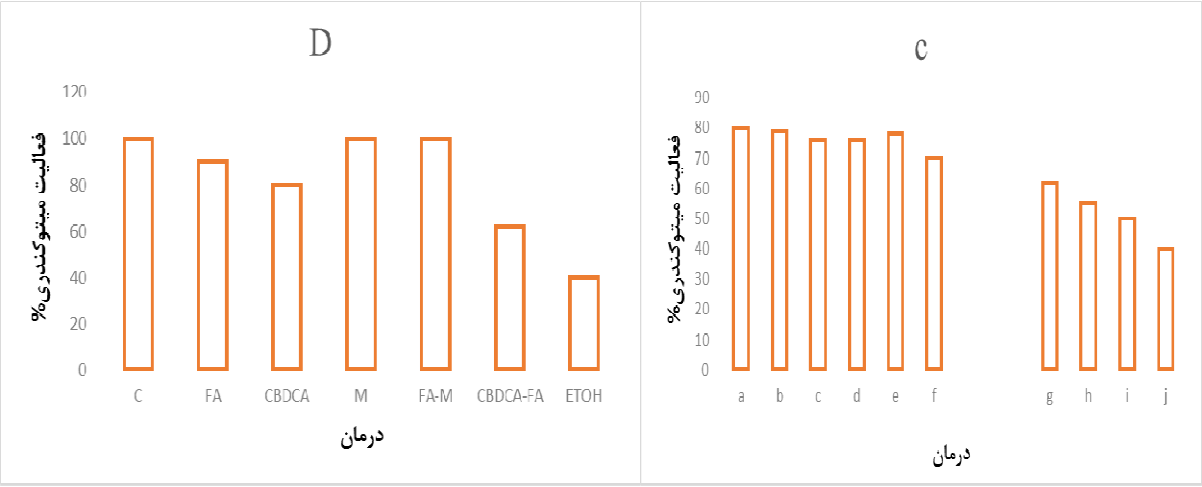
مطالعات اثرات ضد اشعه یا حفاظت در برابر اشعه فولیک اسید یا FA در هنگامی که از دوزهای پایین اشعه‌های یونیزان استفاده گردد، نشان‌دهنده‌ی این است که سطح‌های پایین (مقدار کم) FA مانند 300Nm اثرات ضد اشعه داشته و هیچ‌گونه آسیبی به ژن‌ها یا DNA سلول‌های سرطانی وارد نمی‌شود؛ بنابراین بر طبق این نتایج سطح‌های بالاتر از 900nM فولیک اسید می‌تواند محدوده‌ی امنی برای استفاده از این ماده به همراه کربوپلاتین، ایجاد کند. بدین شکل که بر طبق نتایج حاصل از ارزیابی MTT، سطح‌های کمتر از 900nM فولیک اسید مانند nM (900-300) هیچ‌گونه تغییری در کاهش بقای سلول‌ها بوجود نمی‌آورد.

به دلیل مطالعات انجام شده در رابطه پاسخ سلول‌ها به ترکیب‌های مختلف، ترکیب استفاده از کربوپلاتین و فولیک اسید نیز در این آزمایش مورد بررسی قرار گرفت تا تأثیر فولیک اسید بر روی فعالیت کربوپلاتین در سلول‌های HeLa مشخص گردد. به همین خاطر در آزمایش از ماده‌ای که ترکیبی از کربوپلاتین و فولیک اسید بود، برای درمان سلول‌های HeLa مورد استفاده قرار گرفت. مانیتول یک ماده‌ی مغذی و قندی است که در این آزمایش مورد استفاده قرار گرفت. بر طبق نمودار 1 (قسمت D) استفاده از مانیتول (M) به مقدار 150 میکروگرم بر میلی‌لیتر به صورت تنها و یا استفاده FA به تنهایی هیچ‌گونه تغییری در بقای سلول‌ها ایجاد نکرد. همچنین قسمت D نمودار 1 بیانگر این موضوع است که استفاده از CBDCA – FA (ترکیب کربوپلاتین با فولیک اسید با غلظت 40/4Mm و 900nM) باعث کاهش بقای سلول‌ها نسبت به حالتی است که CBDCA به تنهایی مورد استفاده قرار گیرد.

نمودار 2 نیز بر طبق نتاجی حاصل از آزمایش NR بدست آمد که نشان‌دهنده‌ی بقا و قدرت ادامه زندگی سلول‌ها می‌باشد. همانطور که در این نمودار مشخص است استفاده از CBDCA – FA باعث کاهش توان و قدرت ادامه‌ی زندگی سلول‌های HeLa می‌گردد، حال آنکه استفاده از FA به تنهایی هیچ‌گونه تغییری در نمودار ایجاد نمی‌کند.

مشابه این نتایج، جدول(1) که حاصل آزمایش MI یا شاخص میتوزی است، نیز می‌باشد. این جدول نشان می‌دهد که استفاده از این روش درمانی ترکیبی (CBDCA – FA) باعث کاهش قدرت میتوز سلول‌ها به نصف، نسبت به هنگامی که تنها از CBDCA استفاده گردد، شده است.





شکل 1) نتایج بدست آمده بر اساس داده های آزمایش MTT میباشد.

قسمت A) مربوط به ترکیب کربوپلاتین (mM) در غلظت های مختلف،اتانول 10 درصد و گروه شاهد(کنترل،C)

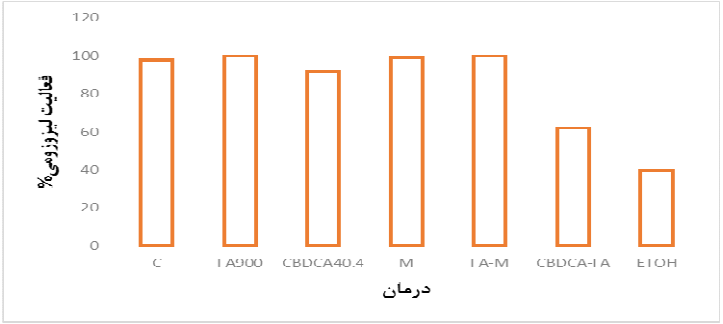
قسمت B) مربوط به ترکیب فولیک اسید(nM) در غلظت های مختلف:

(a=0, b=150, c=300, d=600, e=750, f=900)

قسمت C) مربوط به استفاده از کربوپلاتین به همراه فولیک اسید(CBDCA-FA):

(a =CBDCA40.4, b = CBDCA40.4FA150, c = CBDCA40.4FA300, d = CBDCA40.4FA600, e = CBDCA40.4FA750, f = CBDCA40.4FA900, g = CBDCA80.8, h = CBDCA80.8FA300, i = CBDCA80.8FA600, j= CBDCA80.8FA900)

قسمت D)□ربوط به ترکیب CBDCA-FA،□انیتول (M) و گروه شاهد



شکل 2) نتایج بدست آمده براساس داده های آزمایش NR میباشد.

نتایج، نشان دهنده کاهش رشد سلولی در هنگام استفاده از کربوپلاتین به همراه فولیک اسید در سلول های HeLa میباشد.

(M= مانیتول، C= گروه کنترل و ETOH= اتانول 10 درصد)

و FA، که تحت درمان بوسیله HeLa**جدول (1):** (جدول مربوط به شاخص میتوزی محیط کشت سلول های قرار گرفتند.)CBDCA

درمان	شاخص میتوزی (MI)
گروه شاهد (C)	18±1/2
فولیک اسید (CBDCA900 nM)	16±0/9
کربوپلاتین (FA40.4 mM)	6±0/4
ترکیب کربوپلاتین به همراه فولیک اسید (CBDCA – FA)	2±0/2
بلئومایسین	3±0/2

مقدار یا سطح پلاتینوم در سلول که منجر به آسیب DNA می‌گردد بوسیله ی آلکالین SCGE محاسبه می‌گردد. نتایج حاصل از مقایسه‌ی درمان به وسیله‌ی CBDCA – FA و درمان بوسیله فولیک اسید در جدول 2 ارائه شده است. بدین صورت که آسیب به DNA در هنگامی که CBDCA – FA استفاده می‌کنیم نسبت به بقیه زمان‌ها (به غیر از بلئومایسین) بیشترین مقدار را دارد؛ که این نتایج در واقع شکل دیگری از نتایج حاصل از نمودار 2 می-باشد. همچنین نتایج حاصل از آسیب کروموزومی، اثرات سایتواستاتیک و سیتوتوکسیک در سلول‌هایی که تحت درمان با CBDCA، FA و ترکیب این دو (CBDCA – FA) در جدول 3 بیان شده است. همچنین در این جدول شاهد افزایش فرکانس MNi در سلول‌های تحت درمان با CBDCA و CBDCA – FA هستیم. به طور مشابه استفاده از CBDCA – FA باعث بیشترین آسیب به DNA نسبت به حالتی است که سلول‌ها به وسیله CBDCA درمان شده‌اند. همچنین در این جدول می‌توان مشاهده کرد که بیشترین مقدار آپاپتوز و نکروزه شدن

در سلول‌هایی است که از CBDCA – FA و CBDCA برای درمان آنها استفاده شده است. آزمایش یا ارزیابی Annexin V-FIT در راستای بیان میزان مرگ سلولی با استفاده از CBMN، نیز انجام شد؛ که نتایج این آزمایش در جدول 4 آورده شده است. بر طبق این جدول میزان آپاپتوز و نکروزه شدن سلول‌ها با استفاده از CBDCA – FA (2/45) و CBDCA (1/45) افزایش می‌یابد.

جدول شماره (2)

(آسیب های DNA در محیط کشت سلول های HeLa بر اساس آزمایش Comet، که تحت درمان با CBDCA و FA قرار گرفته اند.)

درمان	0	1	2	3	4
گروه شاهد (C)	87±0/2	12±0/0	1±0/0	0	0
فولیک اسید (900 nM)	93±0/2	7±0/0	0	0	0
کربوپلاتین (40.4 mM)	16±0/2	16±0/0	7±0/0	6±0/0	2±0/0
ترکیب کربوپلاتین به همراه فولیک اسید (CBDCA – FA)	47±0/1	37±0/1	11±0/3	4±0/0	1±0/0
بلئومایسین	31±0/2	25±0/0	19±0/2	14±0/0	1±0/0

جدول شماره (3): (اثرات سایتواستاتیک،آسیب های کروموزمی و سیتوتوکسیتی در محیط کشت سلول های HeLa بر اساس آزمایش CBMN، که تحت درمان با CBDCA و FA قرار گرفته اند.)

درمان	NDI	میزان نکروزشدگی	میزان آپاپتوز	MNi %
گروه شاهد (C)	1/45	3±0/4	2±0/7	31±2/6

فولیک اسید (900 nM)	1/50	1±0/4	0	24±2/1
کربوپلاتین (40.4 mM)	1/33	11±1/2	6±0/9	43±1/9
ترکیب کربوپلاتین به همراه فولیک اسـید (CBDCA – FA)	1/22	20±2/3	16±1/5	71±2/7
بلئومایسین	1/17	*NA*	*NA*	70±1/5

NDI: شاخص تقسیم هسته سلولی (Nuclear Division Index)

MNi: خرد هسته ها (Mirconuclei) در 1000 عدد سلول

جدول شماره (4)

(بررسی میزان آپاپتوز بر اساس نتایج Annexin V در محیط کشت سلول های HeLa که تحت درمان(24 ساعت) بوسیله کربوپلاتین و کربولاتین به همراه فولیک اسید قرار گرفتند.)

ترکیب	میزان سلول‌ها ٪		
	میزان سلول‌های زنده	میزان کل آپاپتوزشدگی	میزان نکروزشدگی
گروه شاهد	93/8±0/8	5/8±0/9	0/3±0/2
مانیتول (M)	93/7±0/4	6/3±0/4	0/0±0/0
فولیک اسید (900 nM)	88/5±1/2	11/0±1/2	0/0±0/0
فولیک اسید به همراه مانیتول	91/4±0/4	8/6±0/4	0/0±0/0
کربوپلاتین (40.4 mM)	42/5±1/4	56/0±1/7	1/5±0/7
کربوپلاتین به همراه فولیک اسید	25/0±0/3	71/3±1/0	3/7±1/2
اتانول (5٪)	49/2±2/4	38/7±2/9	12/2±1/2

نتیجه‌گیری:

به طور گسترده از کربوپلاتین برای درمان سرطان تخمدان استفاده می‌گردد. همچنین از کربوپلاتین برای درمان سرطان‌های دیگری همچون ریه، سر و گردن، مری، مثانه، پستان، رحم و گردن رحم، سیستم عصبی مرکزی و سلول‌های ریشه‌ای تومور استفاده می‌شود. نارسایی کلیوی و سرکوب مغز استخوان (Myeolsuppression) از عوارض جانبی و پاتولوژیک شناخته شده CBDCA برای درمان بسیاری از تومورهای Solid است. این عوارض

جانبی در واقع به مقدار دوز وابسته‌اند؛ بنابراین، می‌توان با کاهش سمیّت CBDCA بوسیله کاهش دوز این دارو با استفاده از ترکیب این ماده با FA عوارض جانبی را تا حدی کاهش داد.

هدف از این مقاله بیان نقش FA به عنوان یک تعدیل‌کننده فعالیت کربوپلاتین در سلول‌های کشت داده شده HeLa می‌باشد. به عبارت دیگر حساسیت و پاسخ سلول‌های HeLa به کربوپلاتین (به صورت تنها) و ترکیبی از کربوپلاتین و فولیک اسید که منجر به آسیب‌های DNA و کروموزومی و ایجاد تغییراتی در میزان میتوز، بقا و قدرت ادامه‌ی زندگی سلول و اثرات سایتواستاتیک و سیتوتوکسی بررسی می‌شود.

نتایج بدست آمده از این آزمایش بیانگر این موضوع هستند که غلظت CBDCA به مقدار 40/4mM مانع از رشد و بقای سلول‌ها بوسیله ایجاد شکستگی‌هایی در رشته‌های DNA می‌گردد که بدین طریق آسیب‌های کروموزومی و فرایند آپاپتوز را افزایش می‌دهد؛ اما نکته جالب اینجا است که استفاده از کربوپلاتین به همراه فولیک اسید با غلظت 40/4mM و 900nM فعالیت ترکیبات پلاتینوم در رابطه با مرگ سلولی را به میزان 20 درصد بهبود می‌بخشد. بر طبق شواهد CBMN و Annexin V FIT نه تنها استفاده از CBDCA – FA آسیب‌های DNA و کروموزومی را افزایش می‌دهد بلکه شمار سلول‌هایی که دچار آپاپتوز و نکروز در نتیجه استفاده از این ترکیب شده-اند، نیز افزایش پیدا کرده است. در واقع این یافته‌ها و نتایج، دری را برای مطالعه و بررسی بیشتر بر روی FA برای استفاده از این ویتامین در ترکیبات دارای پلاتینوم، برای کاهش دوز این ترکیبات (پلاتینوم) و در نتیجه عوارض جانبی و پاتولوژیک کمتر، باز می‌کند.

متابولیسم یک ـ کربنه یک فرایند حیاتی برای مکانیسم‌های بیولوژیکی محسوب می‌شود. فولات‌ها و سایر ویتامین-های گروه B، یک ماده و عامل مهم برای سنتز پروتئین، ترمیم و حفاظت از ژن‌ها محسوب می‌شوند. این ویژگی‌ها، در واقع بیاگر قابلیت این گروه از ویتامین‌ها در حفاظت از اشعه در سلول‌ها می‌باشد. به عبارت دیگر FA به عنوان یک ماده ی محافظت‌کننده در برابر اشعه برای سلول‌ها در دوزهای متفاوت محسوب می‌شود. در واقع FA مانع از فرایندهای اکسیداتیو می‌گردد.

اخیراً بیان شده است که می‌توان از FA در سیستم گردش خون به دلیل بیان زیاد گیرنده‌های FA در تومورها استفاده کرد. بنابراین ترکیب پلاتینوم به همراه FA بیشتر، بر روی سلول‌های تومورها به دلیل گیرنده‌های زیاد FA، (نسبت به سلول‌های نرمال) اثر می‌کند. در واقع این نوع روش به دلیل قابلیت بالای سیستم گردش خون در انتقال دارو به صورت مستقیم به سلول‌های سرطانی، درمانی برای تومورها است؛ که این نیز می‌تواند گامی در توسعه و پیشرفت درمان سرطان‌های مختلف به وسیله‌ی این روش باشد.

این مقاله بیان‌کننده ی ویژگی تعدیل‌کنندگی فعالیت CBDCA بوسیله‌ی FA است؛ هرچند که در این مقاله نیز گفته شد که می‌توان از FA به عنوان یک انتقال‌دهنده استفاده کرد. در واقع شکل‌گیری خودبه‌خودی کمپلکس‌های CBDCA – FA و وارد شدن این ترکیبات به وسیله‌ی گیرنده‌های FA به سلول‌های سرطانی، توضیحی برای چگونگی در رابطه با بهبود فعالیت ترکیب CBDCA – FA برای آپاپتوز و آسیب‌های کروموزومی است. اگرچه که مطالعات بیشتری در رابطه با این مطالب گفته شده و مکانیسم مرتبط با پاسخ سلول‌ها به ترکیب CBDCA – FA، مورد نیاز است.

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

✔ لیست مقالات ترجمه شده

✔ لیست مقالات ترجمه شده رایگان

✔ لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی