

The Cytotoxic Effects of Hydroalcoholic Extract of Aerial Parts of *Scrophularia striata* on MCF-7 Cell Line and Evaluation of BAX and KAI1 Genes Expression

Modaddeseh Sadat Tabatabaeinejad¹ , Rahim Ahmadi^{1*} , Seyed Mehrdad Kassae² 

¹Department of Physiology,
Faculty of Basic Sciences,
Hamedan Branch, Islamic
Azad University, Hamedan,
Iran.

²Department of Biology,
Faculty of Basic Sciences,
Hamedan Branch, Islamic
Azad University, Hamedan,
Iran.

***Corresponding Author:**

Rahim Ahmadi;
Department of Physiology,
Faculty of Basic Sciences,
Hamedan Branch, Islamic
Azad University, Hamedan,
Iran.

Email:
rahahmadi2001@yahoo.com

Received: 17 Mar, 2018
Accepted: 9 Jun, 2018

Abstract

Background and Objectives: Studies have shown that *Scrophularia striata* has various treatment effects. For this purpose, in this study, the cytotoxic effect of hydroalcoholic extract of aerial parts of *Scrophularia striata* was investigated on MCF-7 cell line, and BAX and KAI1 genes expression was assessed.

Methods: In this laboratory experimental study, at first, extract of the plant was prepared using maceration method. The effect of different concentrations of the extract (0.001, 0.001, 0.1, 1, and 10mg/ml) was investigated on the viability of MCF-7 cells using MTT assay method. Also, the effects of doses of 1, 0.1, and 0.01mg/ml of the extract, was evaluated on BAX and KAI1 genes using real-time PCR. The data were analyzed using one way ANOVA test.

Results: In this study, all concentrations of the extract caused a significant decrease in viability of MCF7 cells compared to the control group ($p < 0.001$). On the one hand, the relative expression level of antimetastasis KAI1 gene and BAX apoptotic gene significantly decreased in the groups that received 0.1 and 1 mg/ml of extract compared to the control group ($p < 0.001$).

Conclusion: The findings of this study showed that hydroalcoholic extract of aerial parts of *Scrophularia striata* has cytotoxic effects on breast cancer cells, which, in this regard, can induce of BAX gene dependent apoptosis. Moreover, this extract has antimetastatic effects on breast cancer cells through increasing the relative expression level of antimetastasis KAI1 gene.

Keywords: MCF-7 Cells; *Scrophularia striata*; Human BAX; KAI1.

تأثیر عصاره هیدروالکلی اندام‌های هوایی گل میمونی شیاردار بر رده سلولی MCF-7 و ارزیابی بیان ژن‌های BAX و KAI1

محدثه سادات طباطبایی نژاد^۱ ID، رحیم احمدی^{۱*} ID، سیدمهرداد کسائی^۲ ID

چکیده

زمینه و هدف: مطالعات نشان داده‌اند گل میمونی شیاردار دارای اثرات درمانی متعددی است؛ به همین منظور در این مطالعه تأثیر سیتوتوکسیک عصاره هیدروالکلی اندام‌های هوایی گل میمونی شیاردار بر سلول‌های MCF-7 و ارزیابی بیان ژن‌های BAX و KAI1 بررسی گردید.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی آزمایشگاهی، ابتدا عصاره گیاه به روش ماسراسیون تهیه شد، سپس تأثیر غلظت‌های مختلف عصاره (۰/۰۰۱، ۰/۰۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر) بر زنده‌مانی سلول‌های MCF7 به روش MTT مورد سنجش قرار گرفت. همچنین بررسی اثرات دوزهای ۱، ۰/۱ و ۰/۰۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر عصاره بر ژن‌های BAX و KAI1 با استفاده از real-time PCR ارزیابی شد. داده‌ها به کمک آزمون آماری آنالیز واریانس یک‌طرفه تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: در این مطالعه، تمام غلظت‌های عصاره سبب کاهش معنی‌دار زنده‌مانی سلول‌های MCF7 در مقایسه با گروه کنترل شد ($p < 0/001$). از سویی، بیان نسبی ژن ضدمتاستازی KAI1 و ژن آپوپتوزی BAX در گروه‌های دریافت‌کننده ۱ و ۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر عصاره نسبت به گروه کنترل به ترتیب دچار افزایش و کاهش معنی‌داری شد ($p < 0/001$).

نتیجه‌گیری: نتایج این مطالعه نشان داد عصاره هیدروالکلی اندام‌های هوایی گل میمونی شیاردار دارای اثرات سیتوتوکسیک بر سلول‌های سرطانی پستان است که در این راستا می‌تواند سبب القای آپوپتوز وابسته به ژن BAX شود. همچنین این عصاره با افزایش بیان نسبی ژن ضدمتاستازی KAI1، دارای اثرات ضدمتاستازی در سلول‌های سرطانی پستان نیز می‌باشد.

کلیدواژه‌ها: سلول‌های ام سی اف ۷؛ گل میمون شیاردار؛ پروتئین باکس انسانی؛ کا آ ایی ۱.

گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد همدان، همدان، ایران.

گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد همدان، همدان، ایران.

*نویسنده مسئول مکاتبات:

رحیم احمدی؛ گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد همدان، همدان، ایران.

آدرس پست الکترونیکی:

rahahmadi2001@yahoo.com

لطفاً به این مقاله به صورت زیر استناد نمایید:

Tabatabaeinejad MS, Ahmadi R, Kassae SM. The cytotoxic effects of hydroalcoholic extract of aerial parts of *Scrophularia striata* on MCF-7 cell line and evaluation of BAX and KAI1 genes expression. Qom Univ Med Sci J 2018;12(9):38-46. [Full Text in Persian]

تاریخ دریافت: ۹۶/۱۲/۲۶

تاریخ پذیرش: ۹۷/۳/۱۹

می‌گیرد. این گیاه از تیره گل میمون (*Scrophulariaceae*) بوده و خواص دارویی آن در موارد متعددی بررسی شده است. جنس *Scrophularia* در ایران دارای ۶۰ گونه است که ۲۸ گونه آن انحصاری ایران می‌باشد. گونه‌های مختلف اسکروفولاریا در درمان انواع بیماری‌ها از جایگاه ویژه‌ای برخوردارند. در اروپا، گونه‌ای از این گیاه برای مداوای غدد متورم، زخم‌های عفونی، گوش‌درد، بواسیر و زخم‌هایی که دیر التیام می‌یابند، استفاده می‌شود (۱۵). در ایران نیز این گیاه در درمان درد، التهاب و عفونت چشم، اختلالات گوارشی، زخم‌های عفونی، کورک، هموروئید و ... به کار می‌رود (۱۶). در مطالعات اخیر اثرات سایتوتوکسیک عصاره گیاه گل میمونی شیاردار به همراه اثرات آپوپتوتیک آن بر رده‌های سلولی آستروسیتوما (۱۷)، فیروبلاست (۱۸) و لوسمی (۱۹) مورد بررسی قرار گرفته و اخیراً در مطالعاتی به بررسی اثر حفاظتی این عصاره گیاهی روی سلول‌های عصبی پرداخته شده است (۲۰، ۲۱).

با توجه به آنکه شیوع سالانه سرطان پستان در دنیا رو به افزایش است (۵)، همچنین از آنجا که این سرطان به‌عنوان شایع‌ترین سرطان در زنان ایرانی مطرح بوده و اطلاعات موجود، از افزایش شیوع این بدخیمی طی دو دهه گذشته در ایران حکایت دارد (۲۲)، و با در نظر گرفتن روش‌های درمانی سرطان پستان که در موارد قابل توجهی، دارای محدودیت‌های متعدد و یا عوارض جانبی قابل توجهی است و از سویی، با توجه به اینکه مطالعات انجام‌شده درخصوص اثرات ضدسرطانی گل میمونی شیاردار بر سرطان پستان بسیار اندک است؛ بنابراین، در مطالعه حاضر به بررسی اثرات ضدتکثیری عصاره گل میمونی شیاردار بر رده سلول سرطان سینه (MCF7) و ارزیابی بیان ژن‌های *BAX* و *KAI1* پرداخته شد. امید است نتایج حاصل از این تحقیق بتواند مبنای بنیادی جهت مطالعات بیشتر با هدف امکان استفاده از عصاره گل میمونی شیاردار در درمان سرطان پستان باشد.

روش بررسی

در این مطالعه تجربی - آزمایشگاهی، پس از جمع‌آوری گیاه گل میمونی شیاردار در اردیبهشت‌ماه سال ۱۳۹۳ از منطقه شمال ایران، نمونه گیاهی با نمونه هرباریومی موجود در دانشکده داروسازی

سرطان پستان، شایع‌ترین سرطان نئوپلاستیک در زنان بوده که به‌عنوان مهم‌ترین دلیل مرگ ناشی از سرطان نیز مطرح است (۲۱). سرطان پستان می‌تواند عوارض متعدد بالینی و فیزیولوژیک در مبتلایان برجای بگذارد (۴، ۳). عوامل خطر ابتلا به سرطان پستان بسیار متعدد بوده که از جمله می‌توان چاقی، کم‌تحركی، نوشیدنی‌های الکلی، هورمون‌درمانی، پرتوهای یونی، اولین قاعدگی در سن پایین، دیر بچه‌دار شدن یا بچه‌دار نشدن و ژنتیک را برشمرد (۵). همچنین از راهکارهای درمانی این بدخیمی می‌توان به جراحی، شیمی‌درمانی و رادیوتراپی اشاره کرد؛ با این حال، میزان مرگ‌ومیر در این بیماران بالا بوده که خود حکایت از ناکارآمدی این راهکارهای درمانی دارد (۶). بنابراین، نیاز به تحقیق درخصوص روش‌های درمانی جدید بیش از پیش حایز اهمیت است. از سویی، یکی از سازوکارهای عملکردی داروهای ضدسرطانی، القای آپوپتوز است که موجب مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود (۷). آپوپتوز، فرآیند تنظیم‌شده‌ای است که نقش بسیار مهمی در حفظ هموستاز در ارگانیسم‌های چند سلولی دارد (۸). مطالعات نشان داده‌اند آپوپتوز به‌واسطه بسیاری از عوامل برون‌سلولی و درون‌سلولی کنترل می‌شود. همچنین از میان عوامل درون‌سلولی، ژن *Bax* به‌عنوان یک ژن کلیدی در مسیر داخلی آپوپتوز عمل می‌کند (۹). این ژن پروآپوپتوزی بوده و منجر به پیشبرد مرگ سلولی می‌شود (۱۰). ژن *KAI1*، یک ژن سرکوبگر متاستاز است که تحرك و تهاجم سلول‌های سرطانی اولیه را سرکوب می‌کند (۱۱).

درمان سرطان پستان اغلب به‌علت متاستازهای متعدد، با محدودیت‌هایی همراه بوده و در موارد قابل توجهی نیز درمان‌ها ناموفق هستند (۱۲). بنابراین، استفاده از داروهای مؤثرتر با عوارض جانبی کمتر برای کنترل، همچنین درمان این نوع سرطان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است.

در این راستا، اخیراً ترکیبات دارویی با منشأ گیاهی، بسیار مورد توجه قرار گرفته‌اند (۱۳، ۱۴). در میان گیاهان دارویی، گل میمونی شیاردار (*Scrophularia striata*)، از جمله گیاهان دارویی است که در ایران و برخی کشورهای دیگر نظیر چین در طب سنتی برای درمان بیماری‌های مختلفی مورد استفاده قرار

Archive of SID

در نهایت، جذب نمونه‌ها با استفاده از دستگاه قرائت خوان الایزا (ELISA reader, Oraganon Teknika، هلند) در طول موج ۵۷۰ نانومتر قرائت گردید.

جهت بررسی اثر عصاره بر تغییر بیان ژن‌های آپوپتوزی وابسته به میتوکندری (*KAI1* و *BAX*)، از روش Real time PCR استفاده شد؛ بدین منظور ابتدا با شمارش سلولی، حدود 5×10^5 سلول در پلیت شش‌خانه‌ای و انکوبه کردن به مدت ۲۴ ساعت در هر چاهک کشت داده شدند، سپس سلول‌ها با غلظت‌های ۱، ۰/۱ و ۰/۰۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر از عصاره گیاه گل میمون شیاردار تیمار شدند.

بعد از گذشت ۲۴ ساعت، RNA با استفاده از کیت جداسازی کایزن (Qiagen, RNeasy Plus Mini Kit 50, Valencia. CA) استخراج و سنتز cDNA با استفاده از کیت

(Takara, Tokyo, JaPan) طبق پروتکل موجود در کیت انجام شد. واکنش‌های Real-time PCR در حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر به صورت تکرار سه‌تایی صورت گرفت. در هر واکنش ۱۰ میکرولیتر SYBR-Green PCR Master Mix، یک میکرولیتر (۱۵۰ نانومولار) از پرایمرها (جدول)، ۱ میکرولیتر cDNA و مابقی آب مقطر ۲ بار تقطیر اضافه گردید تا به حجم نهایی ۲۰ میکرولیتر رسید. در این مطالعه از دستگاه ABI 7300 استفاده شد. برنامه زمانی - گرمایی دستگاه در سه مرحله شامل: مرحله اول که منجر به واسرشت شدن مولکول‌های cDNA و فعال شدن آنزیم پلیمرز می‌شود؛ در ۹۵ درجه سانتیگراد، به مدت ۱۰ دقیقه و مرحله دوم ۹۵ درجه سانتیگراد به مدت ۱۵ ثانیه و در نهایت، ۶۰ درجه سانتیگراد به مدت ۱ دقیقه برای ۴۰ چرخه متوالی انجام شد. به منظور بررسی بیان ژن‌ها از پرایمرهای اختصاصی استفاده گردید (جدول).

دانشگاه شهید بهشتی تهران مطابقت داده شد و نام علمی گیاه توسط متخصص مربوطه مورد تأیید قرار گرفت. سپس از بخش هوایی این گیاه به روش ماسراسیون، عصاره هیدروالکلی تهیه گردید. بدین منظور، ابتدا گیاه تازه با آب شست‌وشو داده شد و به وسیله دستگاه خردکن به صورت پودر درآمد، سپس گیاه خردشده به مدت ۴۸ ساعت در حلال ۸۰٪ اتانول غوطه‌ور گردید و متعاقباً محلول به دست آمده از کاغذ صافی گذرانده شد و حلال آن به وسیله دستگاه تقطیر در خلاء تبخیر گردید. در ادامه، ماده خشک به دست آمده توزین و در آب مقطر حل شد. در نهایت برای انجام تست MTT، پس از رقیق کردن محلول حاصله در محیط کشت، محلول با فیلتر سرسرنگی ۲۰۰ نانومتر فیلتر و در فریزر نگهداری شد. رده سلولی MCF7 از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه گردید.

ابتدا سلول‌ها در محیط کشت RPMI1640 (Biosera, USA) غنی شده با ۱۰٪ سرم جنین گاوی کشت داده شدند و در رطوبت ۵٪ و دمای ۳۷ درجه سانتیگراد در انکوباتور قرار گرفتند. به منظور بررسی سمیت سلولی عصاره، از تست رنگ‌سنجی MTT استفاده گردید. در این راستا، ابتدا با شمارش سلولی، حدود ۱۰۴ سلول در هر چاهک کشت داده شد و متعاقباً سلول‌ها با غلظت‌های ۱۰، ۱، ۰/۱، ۰/۰۱، ۰/۰۰۱ و ۰/۰۰۰۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر از عصاره تیمار شدند. بعد از گذشت ۲۴ ساعت، محتوای چاهک‌های پلیت ۹۶‌خانه‌ای به دقت خارج و به آن رنگ MTT (Sigma Aldrich)، ساخت آلمان) اضافه گردید و به مدت ۴ ساعت تحت شرایط دمای ۳۷ درجه سانتیگراد و دی‌اکسید کربن ۵٪ نگهداری شدند، سپس رنگ MTT جداسازی و کریستال‌های فورمازان تولیدشده به وسیله سلول‌های زنده در دی‌متیل سولفوکساید (DMSO) حل شدند.

جدول: توالی پرایمرهای ژن‌های *GAPDH* و *KAI1*، *BAX*

پرایمر	ژن
5'-CTCAGCCTGTATCAAAGTCA-3'	F <i>KAI1</i>
5'-CCCACGCCGATGAAGACATA-3'	R
5'-TTGCTTCAGGGTTTCATCCAG-3'	F <i>Bax</i>
5'-AGCTTCTTGGTGGACGCATC-3'	R
5'- CCCACTCCTCCACCTTTGAC-3'	F <i>GAPDH</i>
5'-CATACCAGGAAATGAGCTTGACAA-3'	R

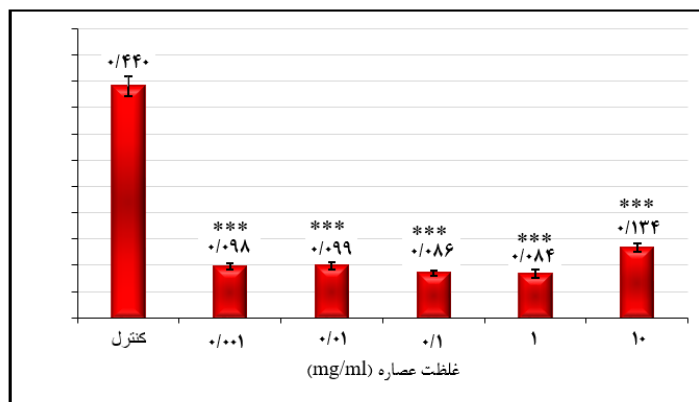
Archive of SID

گل میمون با غلظت‌های مختلف است. مطابق این نمودار، زنده‌مانی سلول‌های سرطانی پستان در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره گل میمونی شیاردار با غلظت‌های ۱۰، ۱، ۰/۱، ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر نسبت به گروه کنترل، دچار کاهش معنی داری شده است ($p < 0/001$). همچنین زنده‌مانی سلول‌های سرطانی در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با غلظت‌های ۱۰، ۱، ۰/۱، ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر نسبت به هم اختلاف معنی داری ندارند.

داده‌ها به کمک نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۸ و با استفاده از آزمون آماری کولموگروف - اسمیرنوف جهت توزیع طبیعی داده‌ها، آنالیز واریانس یک‌طرفه و تعقیبی توکی تجزیه و تحلیل شدند. سطح معنی داری، $\alpha < 0/05$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

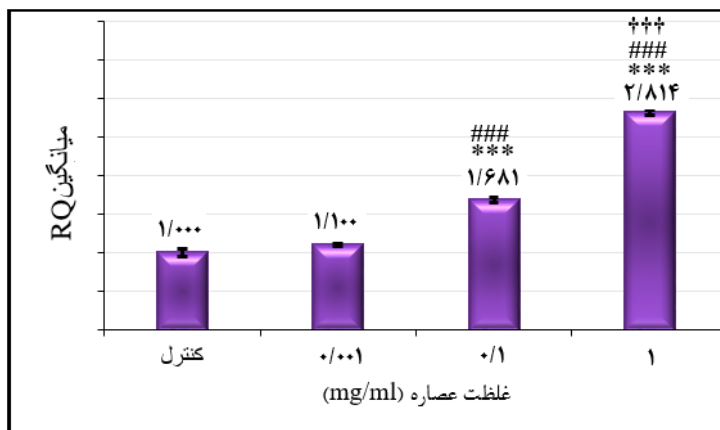
نمودار شماره ۱ بیانگر زنده‌مانی سلول‌های سرطانی پستان (MCF7) در گروه کنترل و گروه‌های دریافت‌کننده عصاره



نمودار شماره ۱: زنده‌مانی سلول‌های MCF7 در گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده ۱۰، ۱، ۰/۱، ۰/۰۱ و ۰/۰۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر عصاره گل میمونی شیاردار. *** بیانگر معنی داری نسبت به گروه کنترل است ($p < 0/001$).

غلظت‌های ۱ و ۰/۱ نیز نسبت به گروه دریافت‌کننده عصاره با غلظت ۰/۰۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر، دچار افزایش معنی داری شده ($p < 0/001$)، و از سویی، افزایش معنی دار بیان ژن *Kail* در گروه دریافت‌کننده عصاره با غلظت ۱ میلی گرم بر میلی لیتر نسبت به گروه دریافت‌کننده عصاره با غلظت ۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر قابل مشاهده است ($p < 0/001$).

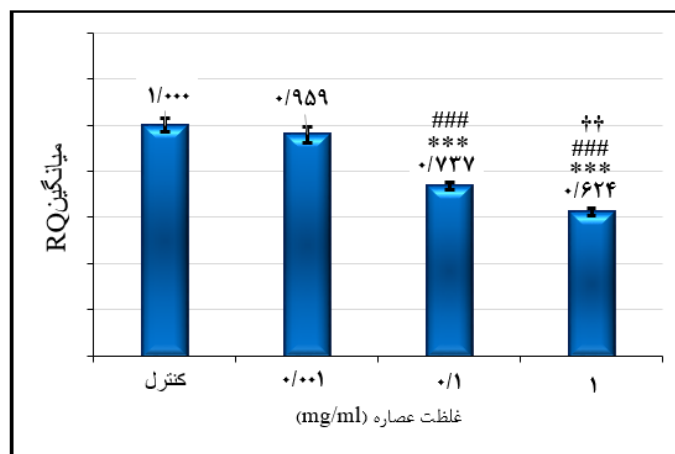
نمودار شماره ۲ نشانگر بیان نسبی ژن *Kail* در سلول‌های سرطانی دریافت‌کننده غلظت‌های مختلف عصاره می‌باشد. براساس این نمودار، بیان ژن *Kail* در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با غلظت‌های ۱ و ۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر نسبت به گروه کنترل، دچار افزایش معنی داری شده است ($p < 0/001$).



نمودار شماره ۲: مقایسه اثرات عصاره گل میمونی شیاردار در گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده ۱ و ۰/۱، ۰/۰۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر بر میزان بیان نسبی ژن *Kail* (RQ). ### و ††† به ترتیب بیانگر معنی داری نسبت به گروه کنترل، گروه دریافت‌کننده ۰/۰۰۱ و دریافت‌کننده ۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر عصاره در سطح $p < 0/001$ می‌باشد.

غلظت‌های ۱ و ۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر نسبت به گروه دریافت‌کننده عصاره با غلظت ۰/۰۰۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر، کاهش معنی‌داری مشاهده می‌شود ($p < 0/001$). گروه دریافت‌کننده عصاره با غلظت ۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر نیز نسبت به گروه دریافت‌کننده عصاره با غلظت ۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر دچار کاهش معنی‌داری شده است ($p < 0/001$).

نمودار شماره ۳ بیان نسبی ژن *BAX* در سلول‌های سرطانی دریافت‌کننده غلظت‌های مختلف عصاره را نشان می‌دهد. طبق این نمودار، بیان ژن آپوپتوزی *Bax* در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با غلظت‌های ۱ و ۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر نسبت به گروه کنترل دچار کاهش معنی‌داری شده است ($p < 0/001$). همچنین در گروه‌های دریافت‌کننده عصاره با



نمودار شماره ۳: مقایسه اثرات عصاره گل میمونی شیاردار در گروه‌های کنترل و دریافت‌کننده ۱، ۰/۱ و ۰/۰۰۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر بر بیان نسبی ژن (*RQ*) ژن *BAX*. *** و ### به ترتیب بیانگر معنی‌داری نسبت به گروه کنترل و گروه دریافت‌کننده ۰/۰۰۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر عصاره در سطح $p < 0/001$ می‌باشد. †† بیانگر معنی‌داری نسبت به گروه دریافت‌کننده ۰/۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر عصاره در سطح $p < 0/01$ می‌باشد.

بحث

در همین راستا، نتایج نشان داد عصاره می‌تواند با القای آپوپتوز سبب القای مرگ سلولی در سلول‌های سرطانی گردد (۲۵). بررسی اثرات عصاره *Scrophularia oxyssePala* بر تومور پستان در نمونه‌های حیوانی نیز نشان می‌دهد این عصاره دارای اثرات ضدتکثیر است (۲۶). از طرفی، با بررسی اثرات عصاره گونه *Scrophularia variegata* بر سلول‌های سرطانی پستان مشخص شده است این عصاره می‌تواند از طریق مسیر داخلی سبب القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی شود (۲۷). تحقیقات نشان داده‌اند عصاره برگ گل میمونی شیاردار نیز دارای ترکیباتی بوده که قادرند اثرات ضدسرطانی برجای بگذارند (۱۷). اگرچه نتایج برخی مطالعات نشان می‌دهند عصاره این گیاه می‌تواند در مواردی، از القای آپوپتوز جلوگیری کند (۲۸). در تحقیق حاضر، عصاره هیدروالکلی اندام‌های هوایی گل میمونی شیاردار با افزایش بیان نسبی ژن ضدمتاستازی *KAI1* دارای اثرات ضدمتاستازی بود.

نتایج این مطالعه نشان داد عصاره هیدروالکلی اندام‌های هوایی گل میمونی شیاردار دارای اثرات سیتوتوکسیک بر سلول‌های سرطانی پستان است و در این راستا می‌تواند سبب القای آپوپتوز وابسته به ژن *BAX* در سلول‌های سرطانی پستان در محیط کشت سلولی گردد. موافق با این یافته، نتایج مطالعات نشان داده‌اند عصاره گل میمونی شیاردار می‌تواند سبب مهار تکثیر سلول‌های سرطانی لوسمی از طریق القای آپوپتوز شود (۲۳). از سویی، اخیراً اثرات ضدسرطانی گونه دیگر این گیاه (*Scrophularia atropatana*) بر سلول‌های سرطان پستان در محیط کشت سلولی نیز مشاهده شده است. در این پژوهش مشخص گردید عصاره این گیاه می‌تواند سبب القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی پستان شود که این اثر وابسته به دوز می‌باشد (۲۴). همچنین اثرات ضدتکثیر عصاره متانولی گونه‌ای از جنس اسکروفیولاریا بر سلول‌های سرطانی کولون نیز مشاهده شده است.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان داد عصاره هیدروالکلی اندام‌های هوایی گل میمونی شیاردار دارای اثرات سیتوتوکسیک بر سلول‌های سرطانی پستان بوده و می‌تواند سبب القای آپوپتوز وابسته به ژن BAX شود. همچنین این عصاره با افزایش بیان نسی ژن ضدمتاستازی KAI1، دارای اثرات ضدمتاستازی در سلول‌های سرطانی پستان است.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر مستخرج از پایان‌نامه کارشناسی ارشد مصوب دانشکده علوم پایه دانشگاه آزاد اسلامی، واحد همدان می‌باشد. بدین‌وسیله نویسندگان این مقاله از آقای دکتر ادریس مهدوی کجویی که در تهیه گیاه و عصاره آن مساعدت شایان کرده‌اند کمال قدردانی را ابراز می‌دارند.

موافق با این یافته، نتایج مطالعات نشان می‌دهند عصاره اندام‌های هوایی گل میمونی شیاردار احتمالاً دارای ترکیبات قطبی است که می‌تواند سبب مهار متالوپروتئینازهای ماتریکس شود (۲۹)، که این امر بر متاستاز سلول‌های سرطانی تأثیرگذار است. از سویی، نتایج تحقیقات نشانگر وجود ۵ ماده زیستی مؤثر (شامل سه نوع فلاونوئید، سینامیک اسید و گلیکوزید فنیل پروپانوئید) در عصاره اندام هوایی گل میمونی شیاردار است (۳۰)؛ بنابراین، اثرات آپوپتوزی و ضدمتاستازی عصاره اندام هوایی این گیاه را می‌توان به این ترکیبات نسبت داد. هرچند باید بررسی‌های بیشتر و مفصل‌تری در این خصوص صورت گیرد تا به‌وضوح مشخص گردد کدامیک از این مواد دارای خصلت آپوپتوزی یا ضدمتاستازی هستند.

References:

1. Fisch T, Pury P, Probst N, Bordoni A, Bouchardy C, Frick, et al. Variation in survival after diagnosis of breast cancer in Switzerland. *Ann Oncol* 2005;16(12):1882-8. Link
2. Bray F, McCarron P, Parkin DM. The changing global Patterns of female breast cancer incidence and mortality. *Breast Cancer Res* 2004;6(6):229. PMC
3. DeSantis C, Siegel R, Jemal A. Breast cancer facts and figures 2013-2014. American Cancer Society; 2013. p. 1-38. Link
4. Wilbur K, Elmubark A, Shabana S. Systematic review of standardized Patient use in continuing medical education. *J Contin Edu Health Prof* 2018;38(1):3-10. PubMed
5. Shibuya K, Mathers CD, Boschi-Pinto C, Lopez AD, Murray CJ. Global and regional estimates of cancer mortality and incidence by site: II. Results for the global burden of disease 2000. *BMC Cancer* 2002;2(1):37. Link
6. Møller P, Wallin H, Knudsen LE. Oxidative stress associated with exercise, Psychological stress and life-style factors. *Chem Biol Interact* 1996;102(1):17-36. Link
7. Park EJ, Pezzuto JM. Botanicals in cancer chemo prevention. *Cancer Metastasis Rev* 2002;21(3-4):231-55. PubMed
8. Raff MC. Social controls on cell survival and cell death. *Nat* 1992;356(6368):397-400. PubMed
9. Cory S, Adams JM. The Bcl2 family: Regulators of the cellular life or-death switch. *Nat Rev Cancer* 2002;2(9):647-56. PubMed

10. Yang MY, Rajamahendran R. ExPpression of Bcl-2 and bax proteins in relation to quality of bovine oocytes and embryos produced in vitro. *Anim ReProd Sci* 2002;70(3-4):159-69. PubMed
11. Chavez KJ, Garimella SV, LiPkwitz S. Triple negative breast cancer cell lines: One tool in the searc understanding and managing chemotherapy side effects **h** for better treatment of triple negative breast cancer. *Breast Dis* 2010;32(12):35-48. PubMed
12. Desantos Galindez J, Piaza lanza AM, Matellan LF. Biologically active substances from the genus scrophularia. *Pharm Biol* 2002;40(1):45-59. Link
13. Fleishman SB. Understanding and managing chemotherapy side effects. New York: Cancer Care® HeIP and HoPe; 2005. Link
14. Graham JG, Quinn ML, Fabricant DS, Farnsworth NR. Plants used against cancer—an extension of the work of Jonathan Hartwell. *J Ethno Pharmacol* 2000;73(3):347-77. PubMed
15. Srivastava V, Negi AS, Kumar JK, GuPta MM, Khanuja SP. Plant-based anticancer molecules: A chemical and biological Profile of some imPortant leads. *Bioorganic Med Chem* 2005;13(21):5892-908. PubMed
16. Díaz AM, Abad MJ, Fernández L, Silván AM, De Santos J, Bermejo P. Phenyl Pro Panoid glycosides from scrophularia scorodonia: In vitro anti-inflammatory activity. *Life Sci* 2004;74(20):2515-26. PubMed
17. Ardeshiry lajimi A, Rezaie-tavirani M, Mortazavi SA, Barzegar M, Moghadamnia SH, Rezaee MB. Study of anti cancer Pro Perty of Scro Phularia striata extract on the human astrocytoma cell line (1321). *Iran J Pharm Res* 2010;9(4):403. PMC
18. Ardeshiri Lajimi AAR, Barzegar M, Rezaei TaviraniM, Hashemi M, Heydari S, Moghadamnia SH, et al. Effects of ScroPhularia striata extract on human fibroblast cells. *Med Sic J Islam Azad Univ* 2009;19:168-172. [Full Text in Persian] Link
19. Azadmehr A, Hajiaghaee R, Mazandarani M. Induction of apoptosis and G2 /M cell cycle arrest by scrophularia striata in a human leukemia cell line. *Cell Prolif* 2013;46(6):637-43. PubMed
20. Azadmehr A, Oghyanous KA, Hajiaghaee R, Amirghofran Z, Azadbakht M. Antioxidant and neuroprotective effects of scrophularia striata extractagainst oxidative stress-induced neurotoxicity. *Cell Mol Neurobiol* 2013;33(8):1135-41. PubMed
21. Salavatia P, Ramezanib M, Monsef-Esfahanic HR, Hajiaghad R, Parsae M, Tavajohie S, et al. Neuroprotective effect of total and sequential extractof scrophularia striata boiss in rat cerebellar granule neurons following glutamate-induced neurotoxicity: An In-vitro Study. *Iran J Pharm Res* 2013;12(2):389-94. PMC
22. Harirchi I, Kolahdoozan S, Karbakhsh M, Chegini N, Mohseni SM, Montazeri A, et al. Twenty years of breast cancer in Iran: down staging without a formal screening Program. *Ann Oncol* 2010;22(1):93-7. PubMed
23. Wang XD, Li CY, Jiang MM, Li D, Wen P, Song X, et al. Induction of apoptosis in human leukemia cells through an intrinsic pathway by cathachunine, a unique alkaloid isolated from Catharanthus roseus. *Phytochemistry* 2016;23(6):641-53. PubMed
24. Safarzadeh E, Delazar A, Kazemi T, Orangi M, Shanebandi D, Esnaashari S, et al. The cytotoxic and apoptotic effects of scrophularia atro patana extracts on human breast cancer cells. *Adv Pharm Bull* 2017;7(3):381. PMC
25. Namvaran A, Fazeli M, Farajnia S, Hamidian G, Rezazadeh H. APoPtosis and casPase 3 Pathway role on anti-Proliferative effects of scrophulariaoxy sepala methanolic extract on caco-2 cells. *Drug Res (Stuttg)* 2017;67(09):547-52. PubMed

26. Baradaran PC, Mohammadi A, Mansoori B, Baradaran SC, Baradaran B. Growth inhibitory effect of scrophularia oxysepala extract on mouse mammary carcinoma 4T1 cells in vitro and in vivo systems. Biomed Pharmacother 2017;85:718-24. PubMed
27. Azadmehr A, Hajiaghae R, Baradaran B, Haghdoost-Yazdi H. Apo Ptois cell death effect of scrophularia variegata on breast cancer cells via mitochondrial intrinsic Pathway. Adv Pharm Bull 2015;5(3):443. PMC
28. Mahboubi M, Kazem Pour N, Nazar AR. Total phenolic, total flavonoids, antioxidant and antimicrobial activities of scrophularia striata Boiss extracts. Jundishapur J Nat Pharm Prod 2013;8(1):15. PMC
29. Hajiaghae R, Monsef-Esfahani HR, Khorramizadeh MR, Saadat F, Shahverdi AR, Attar F. Inhibitory effect of aerial Parts of scrophularia striata on matrix metallo proteinases expression. Phytother Res 2007;21(12):1127-9. PubMed
30. Monsef-Esfahani HR, Hajiaghae R, Shahverdi AR, Khorramizadeh MR, Amini M. Flavonoids, cinnamic acid and Phenyl Propanoid from aerial Parts of scrophularia striata. Pharm Biol 2010;48(3):333-6. PubMed