Archive of SID

دانشور
پزشکی

اثر ضدتوموری فرآورده گیاهی ACA2 بر رده سلولی آدنوکارسینوم معده (AGS)

نویسندگان: دکتر طوبی غضنفری[*1]، دکتر محسن ناصری[2]، دکتر علی رامین‌فر[3] و دکتر مهدی باصری[3]

۱.دانشیار ایمونولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، گروه تحقیقاتی تنظیم پاسخ‌های ایمنی
۲. استادیار گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد، گروه تحقیقاتی طب سنتی
۳. دانش‌آموخته دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد

* نویسنده مسئول: Email: ghazanfari@shahed.ac.ir

دوماهنامه علمی – پژوهشی
دانشگاه شاهد
سال چهاردهم – شماره ۷۰
شهریور ۱۳۸۶

وصول: ۸۵/۴/۲۰
پذیرش: ۸۵/۸/۱۷

چکیده

مقدمه: با وجود کاهش شیوع سرطان معده در نیم قرن گذشته، کماکان پس از سرطان ریه، سرطان معده دومین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در جهان است. شیوع این بیماری در ایران ۲۶ در ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده است. بر اساس برخی گزارش‌ها، سرطان معده شایع‌ترین سرطان در ایران محسوب می‌شود و میزان شیوع آن‌رو به افزایش است. بنابراین، معرفی روش‌های درمانی جدید و بهبود روش‌های درمانی فعلی امری است که همواره مد نظر محققین رشته‌های مرتبط است. با توجه به پیشینه درخشان طب سنتی کشورمان و اشاره‌های فراوان به داروهای متعدد ضد سرطان در متون قدیمی، مطالعه دقیق آثار این داروها، به‌ویژه گیاهان دارویی بومی ایران ضروری به‌نظر می رسد. در این تحقیق، اثر فرآورده گیاهی به‌دست آمده از یک داروی گیاهی با کاربرد درمانی برای سرطان در طب سنتی ایران که ACA2 نام‌گذاری شده بر رده سلولی AGS که از آدنوکارسینوم معده جدا گردیده در مقایسه با رده سلولی L929 که منشأ آن سلول‌های فیبروبلاست موش است، مورد بررسی قرار گرفت.

مواد و روش‌ها: پس از کشت سلول‌ها در محیط RPMI حاوی ۱۰ درصد FBS، سلول‌ها در مجاورت غلظت‌های مختلف ACA2 (۵mg/ml، ۲، ۱، ۰/۲ و ۰/۱) که در RPMI دارای FBS حل شده بودند در فاصله‌های زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت قرار گرفتند و سپس فعالیت حیاتی سلول‌های زنده در مقایسه با گروه کنترل با روش MTT مورد سنجش قرار گرفت.

نتایج: در فاصله زمانی ۲۴ ساعت، کاهش درصد زنده ماندن سلول‌ها نسبت به کنترل بدون دارو در دوزهای۵ mg/ml، ۲mg/ml، ۱mg/ml معنادار بود. در این دوزها به ترتیب ۴۰/۰۲ درصد،۳۸/۴۳ درصد، ۵۹/۳۳ درصد، سلول‌ها زنده ماندند. در فاصله زمانی ۴۸ ساعت کاهش درصد زنده ماندن سلول‌ها نسبت به کنترل بدون دارو در دوزهای۵ mg/ml، ۲mg/ml، ۱mg/ml، معنادار بود، در این دوزها به ترتیب ۲۳/۸۲ درصد ۳۰/۷۶ درصد و ۷۶/۹۶ درصد سلول‌ها زنده ماندند. در فاصله زمانی ۷۲ ساعت، کاهش درصد زنده ماندن سلول‌ها نسبت به کنترل بدون دارو در دوزهای۵ mg/ml، ۲mg/ml، ۱mg/ml معنادار بود. در این دوزها به ترتیب ۲۱/۳۸، ۱۸/۸۱، ۴۰/۸۳ درصد سلول‌ها زنده ماندند. در مقایسه کاهش میزان رشد سلول‌های L929 در دوزها و زمان‌های مشابه به طرز معنادار کم‌تر از AGS بود.

بحث: نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که ACA2 قادر است رشد سلول‌های AGS را که یک آدنوکارسینوم معده انسان است تا ۸۲ درصد مهار کند. این مهار رشد نسبت به سایر ترکیبات مورد مطالعه در گزارش‌های مختلف قابل توجه است. از طرفی، مقادیر ۲mg/ml و ۱mg/ml ACA2 به طور مؤثر تکثیر سلول‌های سرطانی را مهار می‌کنند، بدون این‌که بر سلول‌های شاهد تأثیر معناداری بگذارند. با توجه به این یافته‌ها می توان به‌دستیابی به داروی ضد سرطان از این فرآورده امیدوار بود. برای استفاده کاربردی از این فرآورده، انجام مطالعات دیگر به‌ویژه مطالعات in vivo در مدل‌های حیوانی و کار آزمایی‌های بالینی در انسان لازم و ضروری است.

واژه‌های کلیدی: ضد تومور، آدنوکارسینوم معده، ACA2

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

شیوع سرطان معده در کشورهای توسعه یافته در ۶۰ سال گذشته مدام در حال کاهش بوده است [۱،۲و۳]، ولی کماکان این بیماری از مرگباری قابل توجهی در مقایسه با سایر انواع سرطان‌ها برخوردار است. این سرطان از لحاظ شیوع، چهارمین [۲] و پس از سرطان ریه، دومین عامل مرگ ناشی از سرطان در جهان است [۲و۴]. پیش‌بینی می شود که به دلیل بزرگ شدن و مسن شدن جامعه جهانی، میزان مرگ و میر ناشی از این بیماری در دهه‌های آتی به طور معنادار افزایش یابد [۵]. در مطالعه‌ای که در سال ۲۰۰۲ میلادی در ایران انجام شده شیوع این بیماری در ایران ۲۶ در ۱۰۰ هزار نفر گزارش شده است [۶]. بر اساس این گزارش، سرطان معده شایع‌ترین سرطان در ایران محسوب می‌شود [۶]. بررسی دیگری نشان می‌دهد که در ۳۰ سال گذشته این بیماری سیر افزایشی داشته است [۷]. پروگنوز این بیماری با تمام پیشرفت‌های به‌دست آمده بسیار بد است، به گونه‌ای که شانس بقای ۵ ساله بیمار مبتلا در کشورهای غربی و از جمله ایالات متحده آمریکا در کل تنها ۵ درصد تا ۱۵ درصد است [۲و۸]. احتمال عود پس از انجام گاسترکتومی تا ۸۰ درصد نیز برآورد شده است و در صورت عدم درمان، طول عمر بیمار مبتلا به سرطان معده دارای متاستاز بیش‌تر از ۳ تا ۴ ماه برآورد نمی‌شود [۹]. برای بالا بردن میزان بقای عمر بیماران تلاش‌های زیادی به‌منظور بهبود روش‌های درمانی در جریان است و در این بین توجه زیادی به گیاهان دارویی معطوف گردیده [۶] که برای مثال می‌توان به تلاش‌های انجام شده توسط چینی‌ها اشاره کرد. در این کشور با استفاده از گیاه دارویی camptheca acuminata، فرم دارویی قابل تزریقی به نام Irinotecan (CPT-11 یا Camptosar) تولید شده [۱۰] که اثر مثبت آن در شیمی‌درمانی کمکی برای سرطان معده در مطالعات مختلف به اثبات رسیده و حتی در منابع معتبر تخصصی گوارش و سرطان‌شناسی از آن نام برده شده است [۱].

در دانشکده پزشکی دانشگاه شاهد در خصوص آثار ضدسرطانی و ایمونومدولاتوری گیاهان دارویی بومی ایران مطالعاتی طراحی و آغاز شده است. عامل ضد سرطان ۲ (Anti Cancer Agent 2) با نام اختصاری ACA2 از یک گیاه دارویی با کاربرد ضدسرطانی در طب سنتی ایران، در گروه فارماکولوژی دانشکده پزشکی توسط دکتر ناصری تهیه گردیده و مطالعاتی در خصوص آن در دست انجام است. در این مطالعه، اثر فرآورده گیاهی ACA2 بر رده سلولی آدنوکارسینوم معده که تشکیل‌دهنده بیش از ۹۰ درصد موارد سرطان معده است [۲]، مورد بررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها

رده‌های سلولی: در این مطالعه از رده سلولی AGS که یک رده آدنوکارسینوم معده انسان است، به عنوان سلول‌های گروه هدف و از رده L929 که یک رده فیبروبلاست موشی است به عنوان سلول‌های گروه شاهد استفاده شده است. سلول‌ها از بانک سلولی انستیتو پاستور در تهران تهیه شد و سپس به صورت کشت تک لایه‌ای (monolayer) در ترکیبی از ۹۰ درصد محیط RPMI (Rosewell Park Memorial Institute) و ۱۰ درصد سرم FBS (Fetal Bovin Serum) کشت گردید و پس از انجام حداقل دو پاساژ موفق، روی آن‌ها آزمایش انجام شده است.

دارو: در این مطالعه، فرآورده گیاهی ACA2 به صورت عصاره آبی تهیه و مورد استفاده قرار گرفت.

مواد مورد استفاده: از RPMI و FBS ساخت شرکت گیپکو، محلول ۱۰ درصد تریپسین ساخت شرکت زیگما، محلول 3-(4,5-Dimethyl-2-Thiazolyl)-2-5-diphenyl-2-H-tetrazolium bromide) (MTT) ساخت شرکت زیگما، فلاسک، سر سمپلر و سمپلر در اندازه‌های مختلف از شرکت اپندرف، لوله و پلیت کشت سلول، سرنگ استریل در اندازه‌های مختلف، فیلتر استریل و دستگاه‌های انکوباتور، خواننده الیزا (ELISA reader)، هود و شیکر (shaker) همگی ساخت شرکت Flow استفاده شده است.

www.SID.ir

Archive of SID

روش کار

کشت سلول‌ها

ابتدا سلول‌های AGS و L929 را که از بانک سلول انستیتو پاستور ایران تهیه شده بودند، در فلاسک‌های استریل یک‌بار مصرف مخصوص کشت سلول در محیط کشت RPMI حاوی ۱۰ درصد FBS، در انکوباتور حاوی CO_2 ۵ درصد کشت داده شدند. سپس سلول‌ها را برای تکثیر پاساژ داده، پس از دو بار پاساژ موفق، به پلیت‌های ۹۶ خانه به تعداد ۱۰/۰۰۰ سلول در هر خانه (چاهک) انتقال یافتند.

تیمار کردن سلول‌ها: پس از گذشت ۲۴ ساعت از انتقال سلول‌ها به پلیت‌های ۹۶ خانه به‌منظور استقرار و چسبیدن سلول‌ها به کف پلیت و کسب اطمینان از رشد سلول‌ها، فرآورده ACA2 با غلظت‌های 5mg/ml، 2mg/ml، 1mg/ml، ۰/۲ mg/ml و ۰/۱mg/ml به چاهک‌ها اضافه گردید. برای هر دوز یک ردیف سه‌تایی چاهک در نظر گرفته شد و در هر پلیت یک ردیف سه‌تایی به عنوان کنترل قرار داده شد.

روش MTT: پس از دوره‌های زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت، محیط RPMI حاوی دارو را با دقت از خانه‌ها خارج کرده، پس از اضافه کردن مجدد محیط RPMI دارای FBS به هر چاهک تعداد سلول‌های زنده با روش MTT مورد بررسی قرار گرفت. در این روش به هرخانه به مقدار ۰/۱ حجم موجود در آن، ماده MTT اضافه گردید و سپس پلیت‌ها در انکوباتور CO_2 دار قرار داده شد. پس از گذشت ۴ ساعت، پلیت‌ها را از انکوباتور خارج کرده، محیط حاوی MTT از خانه‌ها خارج گردید. سپس به هر خانه مقدار ۲۰۰cc اسید ایزوپروپانوییک اضافه گردید. آنگاه پس از حل کردن کریستال‌های موجود در کف هر چاهک، آن‌ها را در پلیت‌های مخصوص الایزا ریخته، میزان جذب نوری با کمک دستگاه خواننده الایزا با فیلتر ۴۹۲ نانومتر قرائت گردید. سپس در صد سلول‌های زنده نسبت به گروه کنترل بدون دارو با استفاده از فرمول زیر محاسبه گردید:

۱۰۰ × (میانگین جذب نوری در گروه کنترل/میانگین جذب نوری در گروه آزمون)

آنگاه با استفاده ازآنالیز واریانس چندجانبه و آزمون آماری t نتایج را مورد بررسی قرار داده و معنادار بودن جواب‌ها بررسی گردید.

نتایج

در بررسی‌های انجام شده در این تحقیق نتایج زیر به‌دست آمده که در سه بخش اصلی ارائه می‌شوند:

الف) بررسی اثر ACA2 بر رده سلولی AGS

پس از گذشت ۲۴ ساعت از مجاورت مقدار 5mg/ml فرآورده ACA2 با سلول‌های رده AGS در مقایسه با گروه کنترل بدون دارو، تنها ۴۰/۰۲ درصد سلول‌ها زنده مانده‌اند. این عدد برای دوزهای 2mg/ml، 1mg/ml، ۰/۲mg/ml و ۰/۱mg/ml به ترتیب برابر با ۳۸/۴۳ درصد، ۵۹/۳۳ درصد، ۱۰۸/۰۲ درصد و ۹۵/۳۳ درصد بود (نمودار ۱). در آزمون‌های آماری انجام شده، اثر مهار رشد به‌دست آمده در محدوده ۹۵ درصد اطمینان در دوزهای 5mg/ml، 2mg/ml و 1mg/ml معنادار بود (مقدار p به‌ترتیب برابر با ۰/۰۰۶۹، ۰/۰۰۴۲ و ۰/۰۰۶۶ محاسبه شد). اختلاف در سایر غلظت‌ها معنادار نبود (جدول ۱).

پس از گذشت ۴۸ ساعت از اثر 5 mg/ml داروی ACA2 بر رده سلولی AGS در مقایسه با گروه کنترل بدون دارو، مقدار ۲۳/۸۲ درصد از سلول‌ها زنده مانده‌اند. درصد سلول‌های زنده رده AGS نسبت به گروه کنترل بدون دارو پس از گذشت ۴۸ ساعت از اثر دوزهای 2mg/ml، 1mg/ml، ۰/۲mg/ml و ۰/۱mg/ml فرآورده گیاهی ACA2 به ترتیب برابر با ۳۰/۷۶، ۷۶/۹۶، ۱۱۰/۸۶ و ۱۱۹/۱۱ درصد محاسبه شد. در بررسی‌های انجام گرفته از نظر آماری، اثر مهار رشد به‌دست آمده در محدوده ۹۵ درصد برای دوزهای 5mg/ml، 2mg/ml و 1mg/ml معنادار بود (مقدار p به ترتیب برابر با ۰/۰۰۱۵، ۰/۰۳۴۴ و ۰/۰۰۳۲ محاسبه شد) (جدول ۱).

در مقایسه اثر دوز 5mg/ml فرآورده ACA2 بر سلول‌های رده AGS با گروه کنترل بدون دارو پس از

www.SID.ir

Archive of SID

گذشت ۷۲ ساعت ۲۱/۳۸ درصد سلول‌ها زنده ماندند. درصد سلول‌های زنده رده سلولی AGS پس از اثر دوزهای ۲mg/ml، ۱mg/ml، ۰/۲mg/ml و ۰/۱mg/ml به ترتیب برابر با ۱۸/۸۱ درصد، ۴۰/۸۳ درصد، ۱۰۲/۲۹ درصد و ۱۱۵/۱۴ درصد بود. از نظر آماری، اثر مهار رشد به‌دست آمده در محدوده ۹۵ درصد برای دوزهای ۵mg/ml، ۲mg/ml و ۱mg/ml معنادار بود (مقدار p به‌ترتیب برابر با ۰/۰۰۲۲، ۰/۰۰۲۹ و ۰/۰۰۰۶ محاسبه گردید). در دو غلظت دیگر اگرچه افزایش مختصری مشاهده شده است ولی این افزایش معنادار نبود (جدول ۱).

ب – بررسی اثر ACA2 بر رده سلولی L929

پس از گذشت ۲۴ ساعت از اثر مقادیر ۵mg/ml، ۲mg/ml، ۱mg/ml، ۰/۲mg/ml و ۰/۱mg/ml فرآورده گیاهی ACA2 بر رده سلولی L929، درصد سلول‌های زنده در مقایسه با گروه کنترل بدون دارو به ترتیب برابر با ۳۶/۶۸ درصد، ۷۰/۷۹ درصد، ۹۲/۷۵ درصد، ۱۰۹/۵۷ درصد و ۱۱۲/۸۵ درصد بود (جدول ۲).

درصد سلول‌های زنده رده سلولی L929 در مقایسه با گروه کنترل پس از گذشت ۴۸ ساعت از اثر دوزهای ۵mg/ml، ۲mg/ml، ۱mg/ml، ۰/۲mg/ml و ۰/۱mg/ml فرآورده گیاهی ACA2 به ترتیب برابر با ۳۶/۷۴ درصد، ۹۷/۱۲ درصد، ۱۰۰/۸۰ درصد، ۱۱۰/۴۸ درصد و ۱۰۶/۳۸ درصد به‌دست آمد (جدول ۲).

جدول ۱: میانگین درصد زنده ماندن سلول‌های رده AGS نسبت به گروه کنترل پس از دوره‌های کشت ۲۴ و ۴۸ و۷۲ ساعته در مجاورت مقادیر مختلف ACA2

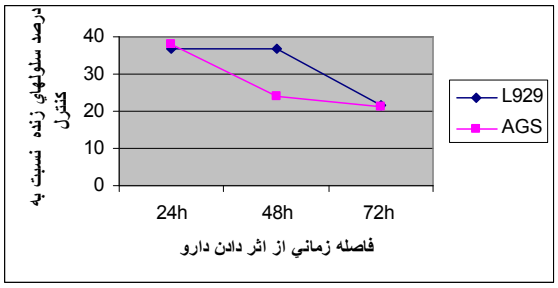
گروه‌های آزمایشی	درصد سلول‌های زنده نسبت به کنترل پس از ۲۴ ساعت مجاورت با دارو	درصد سلول‌های زنده نسبت به کنترل پس از ۴۸ ساعت مجاورت با دارو	درصد سلول‌های زنده نسبت به کنترل پس از ۷۲ ساعت مجاورت با دارو
کنترل	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰
دوز ۵mg/ml	۴۰/۰۲*	۲۳/۸۲*	۲۱/۳۸*
دوز ۲mg/ml	۳۸/۴۳*	۳۰/۷۶*	۱۸/۸۱*
دوز ۱mg/ml	۵۹/۳۳*	۷۶/۹۶*	۴۰/۸۳*
دوز ۰/۲mg/ml	۱۰۸/۰۲۲	۱۱۰/۸۶	۱۰۲/۲۹
دوز ۰/۱mg/ml	۹۵/۳۳	۱۱۹/۱۱	۱۱۵/۱۴

علامت * نشان‌دهنده معنادار بودن اختلافات با p<۰/۰۵ است.

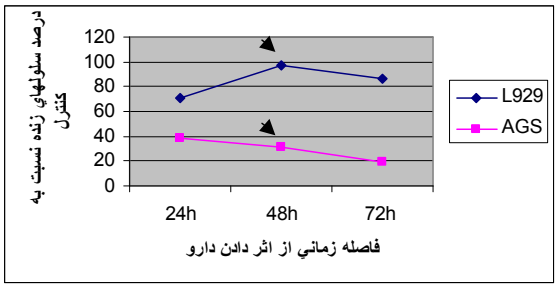
جدول ۲: میانگین درصد زنده ماندن سلول‌های رده L929 نسبت به گروه کنترل پس از دوره‌های کشت ۲۴ و ۴۸ و ۷۲ ساعته در مجاورت مقادیر مختلف ACA2

گروه‌های آزمایشی	درصد سلول‌های زنده نسبت به کنترل پس از ۲۴ ساعت مجاورت با دارو	درصد سلول‌های زنده نسبت به کنترل پس از ۴۸ ساعت مجاورت با دارو	درصد سلول‌های زنده نسبت به کنترل پس از ۷۲ ساعت مجاورت با دارو
کنترل	۱۰۰	۱۰۰	۱۰۰
دوز ۵mg/ml	۳۶/۶۸*	۳۶/۷۴*	۲۲/۴۵*
دوز ۲mg/ml	۷۰/۷۹*	۹۷/۱۲	۸۷/۷۵
دوز ۱mg/ml	۹۲/۷۵	۱۰۰/۸۰	۸۸/۸۹
دوز ۰/۲mg/ml	۱۰۹/۵۷	۱۱۰/۴۸	۹۶/۰۱
دوز ۰/۱mg/ml	۱۱۲/۸۵	۱۰۶/۳۸	۱۰۲/۴۲

علامت * نشان‌دهنده معنادار بودن اختلافات با p<۰/۰۵ است.



نمودار ۱: مقایسه اثر ACA2 5mg/ml بر دو رده AGS و L929 در زمان‌های ۲۴ و ۴۸ و ۷۲ ساعت

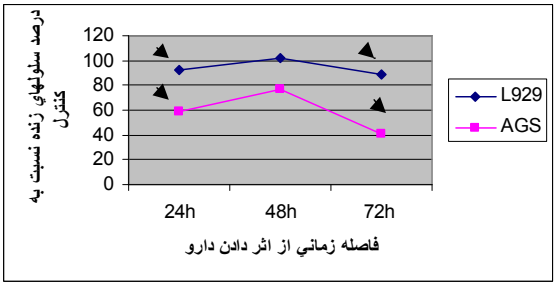


نمودار ۲: مقایسه اثر دوز ۲mg/ml از ACA2 بر دو رده AGS و L929 در فواصل زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت. فلش‌ها نشان‌دهنده معنادار بودن جواب‌ها هستند.

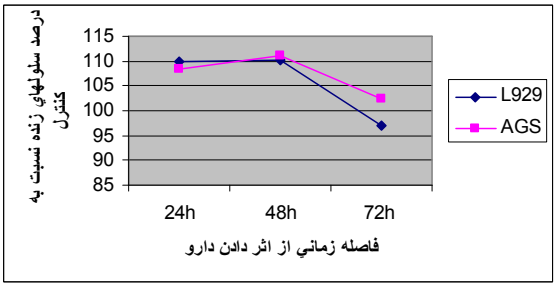
مقادیر ۲۲/۴۵ درصد، ۸۷/۷۵ درصد، ۸۸/۸۹ درصد، ۹۶/۰۱ درصد و ۱۰۲/۴۲ درصد از سلول‌های رده سلولی L929 در مقایسه با گروه کنترل پس از گذشت ۷۲ ساعت از مجاورت با دوزهای ۵mg/ml، ۲mg/ml، ۱mg/ml، ۰/۲mg/ml و ۰/۱mg/ml فرآورده گیاهی ACA2 زنده ماندند (جدول ۲).

www.SID.ir

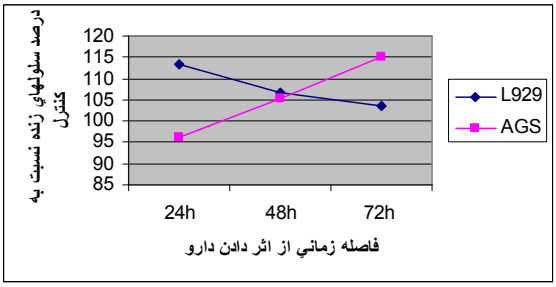
Archive of SID



نمودار ۳: مقایسه اثر دوز ۱mg/ml از ACA2 بر دو رده AGS و L929 در فواصل زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت. فلش‌ها نشان‌دهنده معنادار بودن جواب‌ها هستند.



نمودار ٤: مقایسه اثر دوز ۰/۲mg/ml از ACA2 بر دو رده AGS و L929 در فواصل زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت. فلش‌ها نشان‌دهنده معنادار بودن جواب‌ها هستند



نمودار ۵: مقایسه اثر دوز ۰/۱ mg/ml از ACA2 بر دو رده AGS و L929 در فواصل زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت. فلش‌ها نشان‌دهنده معنادار بودن جواب‌ها هستند

ج – مقایسه اثر ACA2 بر دو رده سلولی AGS و L929

درصد سلول‌های زنده نسبت به گروه کنترل بدون دارو پس از مجاورت با مقدار ۵mg/ml ACA2 به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت، در رده سلولی AGS به ترتیب برابر با ۴۰/۰۲ درصد، ۲۳/۸۲ درصد و ۲۱/۳۸ درصد و در رده L929 به ترتیب برابر با ۳۶/۷۴ درصد، ۴۲/۹۳ درصد و ۲۲/۴۵ درصد محاسبه شد (نمودار ۱).

درصد سلول‌های زنده نسبت به گروه کنترل بدون دارو پس از مجاورت با مقدار ۲mg/ml ACA2 به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در رده‌سلولی AGS به‌ترتیب برابر با ۳۸/۴۳ درصد، ۳۰/۷۶ درصد و ۱۸/۸۱ درصد و در رده سلولی L929 به‌ترتیب برابر با ۷۰/۷۹ درصد، ۹۷/۱۲ درصد و ۸۷/۷۵ درصد محاسبه گردید (نمودار ۲).

درصد سلول‌های زنده نسبت به گروه کنترل بدون دارو پس از مجاورت با مقدار ۱mg/ml ACA2 به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در رده‌سلولی AGS به‌ترتیب برابر با ۵۹/۳۳ درصد، ۷۶/۹۶ درصد و ۴۰/۸۳ درصد و در رده سلولی L929 به‌ترتیب برابر با ۹۲/۷۵ درصد، ۱۰۰/۸۰ درصد و ۸۸/۸۹ درصد محاسبه گردید (نمودار ۳).

درصد سلول‌های زنده نسبت به گروه کنترل بدون دارو پس از مجاورت با مقدار ۰/۲mg/ml ACA2 به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در رده سلولی AGS به ترتیب ۱۰۸/۰۲ درصد، ۱۱۰/۸۶ درصد و ۱۰۲/۲۹ درصد و در رده‌سلولی L929 به‌ترتیب ۱۰۹/۵۷ درصد، ۱۱۰/۴۸ درصد و ۹۶/۰۱ درصد محاسبه گردید (نمودار ۴).

درصد سلول‌های زنده نسبت به گروه کنترل بدون دارو پس از مجاورت با مقدار ۰/۱mg/ml داروی ACA2 به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در رده سلولی AGS به ترتیب ۹۵/۳۴ درصد، ۱۱۹/۱۱ درصد و ۱۱۵/۱۴ درصد و در رده سلولی L929 به‌ترتیب ۱۱۲/۸۵ درصد، ۱۰۶/۳۸ درصد و ۱۰۲/۴۲ درصد محاسبه گردید (نمودار ۵).

بحث

بر اساس نتایج به‌دست آمده در این تحقیق ACA2 باعث مهار رشد هر دو رده سلولی AGS و L929 شده است. این اثر به صورت وابسته به دوز و زمان بوده، با افزایش دوز و مدت زمان مجاورت دارو، افزایش می‌یابد. در رده AGS این اثر مهارکنندگی در غلظت‌های ۵mg/ml، ۲mg/ml و ۱mg/ml و در محدوده ۹۵ درصد معنادار بوده است که بیش‌ترین اثر مهاری به‌دست آمده، در حد ۸۰ درصد و در دوزهای ۵mg/ml و ۲mg/ml قابل مشاهده است؛ در حالی که در رده

www.SID.ir

Archive of SID

سلولی L929 اثر مهاری معنادار در هر سه فاصله زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت در دوز 5mg/ml و فقط در فاصله زمانی ۲۴ ساعت در دوز 2mg/ml قابل مشاهده است که بیش‌ترین اثر مهاری به‌دست آمده در 5mg/ml در ۷۲ ساعت و برابر با حدود ۷۸ درصد است.

با توجه به نتایج به‌دست آمده در این مطالعه می‌توان پیشنهاد کرد مناسب‌ترین دوز ACA2 برای مهار رشد AGS که کم‌ترین اثر مهاری را بر رده L929 داشته باشد 2mg/ml، 1mg/ml و یا در محدوده‌ای بین 2mg/ml و 1mg/ml بوده و مناسب‌ترین زمان برای سنجش اثر سیتوتوکسیک ACA2 بر رده AGS فاصله زمانی ۷۲ ساعت است.

تاکنون مطالعات متعددی با استفاده از گیاهان دارویی مختلف برای مهار رشد و سرکوب سلول‌های سرطانی معده انجام شده است. در این مطالعات نیز اثر مواد استفاده شده غالباً وابسته به دوز و زمان بوده و حداکثر سایتوتوکسیسیته یا مهار رشد مشاهده شده ۸۰ درصد بوده است [۱۱و۱۲].

در مطالعه انجام گرفته توسط Seong Gyu Ko، Seong Hee Koh، Chan Yong Jun و همکاران آنان در سال ۲۰۰۴ [۱۱] نیز متعاقب اثر مشتقات Saussurea lappa و Pharbitis nil (دو گیاه دارویی سنتی) بر رده سلولی AGS و مطالعه انجام شده توسط Jiang Lin، Hui-Fang Dong، JJ Oppenheim و همکارانشان که در سال ۲۰۰۳ [۱۲] در جهت بررسی اثر سیتوتوکسیک Astragali radix بر چندین رده سلولی برگرفته شده از سرطان معده (از جمله AGS) نتایج مشابهی به‌دست آمده است. در مطالعه انجام گرفته توسط Seong Gyu Ko، Seong Hee Koh، Chan Yong Jun و همکارانشان [۱۱] بیش‌ترین میزان مهار رشد مشاهده شده نسبت به کنترل در غلظت ۲۰۰µg/ml Phabitis nil در فاصله زمانی ۴۸ ساعت و در غلظت ۶۰µg/ml Saussurea lappa در فاصله زمانی ۴روز مشاهده شده است.

در کل، میزان عدم رشد در این مطالعات تا ۸۰ درصد گزارش گردیده، در حالی‌که در مطالعه حاضر میزان ۸۲ درصد عدم رشد با استفاده از مقدار 2mg/ml ACA2 مشاهده گردید که نسبت به سایر مطالعات انجام شده قابل توجه است. بررسی‌های بیش‌تر در مورد آثار دوزهای مختلف ACA2، جداسازی ترکیبات، شناسایی مواد مؤثر آن و انجام مطالعات در مدل‌های حیوانی و کارآزمایی‌های بالینی می‌تواند راهگشای ما در دستیابی به داروهای جدید ضد سرطان باشد.

منابع

1. Fledman M., Rence Friedman L.S., and Brandt J. Gastrointestinal and liver disease, 2001: 829-844.
2. Devita V.T., Hellman S., Rosenberg S.A.; Cancer principles & practice of oncology; Lippincott williams & wilkins; United states; 2001: 2 (1029 – 1123).
3. Jvalean S., Mircea P.A., Oprea L., Frentiu D., et al: Trends of mortality rates from gastric cancer and colorectal cancer in Romanian 1955-2003. J. Gastrointestinal and liver disease, 2006, 15(2): 111-115.
4. Correa P, Piazuelo MB, Camargo MC; The future of gastric cancer prevention; Gastric Cancer; 2004;7(1):9-16.
5. Winawer SJ: Gastric cancer: Worldwide burden and prevention opportunities. Chin J Dig Dis. 2005;6(3):107-9.
6. Sadjadi A, Nouraie M, Mohagheghi MA, Mousavi-Jarrahi A, Malekezadeh R, Parkin DM: Cancer occurrence in Iran in 2002, an international perspective. Asian Pac J Cancer Prev. 2005، 6(3):359-63.
7. Yazdizadeh B, Jarrahi AM, Mortazavi H, Mohagheghi MA, Tahmasebi S, Nahvijo A: Time trends in the occurrence of major GI cancers in Iran.: Asian Pac J Cancer Prev. 2005 Apr-Jun;6(2):130-4
8. Berardi R, Scartozzi M, Romagnoli E, etc; Gastric cancer treatment: a systematic review; Oncol Rep; 2004 Apr;11(4):911-6.
9. Dickson JL, Cunningham D.; Systemic treatment of gastric cancer; Eur J Gastroenterol Hepatol. 2004 Mar;16(3):255-63.
10. Kintzios S.E., Baberaki M.G.; Plants that fight cancer, CRC press LLC, US; 2004.
11. Ko SG, Koh SH, Jun CY, etc; Induction of apoptosis by Saussurea lappa and Pharbitis nil on AGS gastric cancer cells; Biol Pharm Bull. 2004;27(10):1604-10.
12. Lin J, Dong HF, Oppenheim JJ, etc; Effects of astragali radix on the growth of different cancer cell lines; World J Gastroenterol. 2003;9(4):670-3.

www.SID.ir