مطالعه اثر سیتوتوکسیک بعضی از مشتقات جدید نورفلوکساسین بر رشد و تکثیر رده‌های سلول سرطان انسانی در محیط کشت

*/**دکتر مجید محمودی، ***دکتر علیرضا فرومدی، ****دکتر سعید رجبعلیان، ****دکتر فاطمه سلطانی، ***** دکتر علیرضا ظهور

*استادیار میکروبیولوژی، مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

**محقق مرکز تحقیقات سرطان، انستیتو کانسر، دانشگاه علوم پزشکی تهران

***دانشیار شیمی تجزیه، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی تهران

**** محقق مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان

*****دانشیار دانشکده مدیریت و اطلاع رسانی دانشگاه علوم پزشکی ایران

تاریخ دریافت مقاله: ۸۳/۴/۲۲ ، تاریخ پذیرش مقاله: ۸۴/۴/۲۹

چکیده

هدف: این مطالعه جهت بررسی اثر سیتوتوکسیسیته مشتقات جدید نورفلوکساسین که با استخلافات اکسیم و یا بنزیل اکسیم متصل به حلقه پیپرازین (Piperazine) در موقعیت کربن ۷ این مولکول سنتز شده بودند، انجام گردید.

مواد و روش کار: اثر بازدارندگی این ترکیبات بر رشد و تکثیر سلولی به صورت in vitro و با استفاده از رده‌های سلول تومور انسانی شامل کارسینومای مثانه (EJ-138)، ادنوکارسینومای کلیه (ACHN)، ادنوکارسینومای پستان (MCF-7)، کارسینومای ریه (A-549)، کارسینومای کبد (HepG2) و رده سلولی عصبی فئوکرموسیتومای غدد فوق کلیه موش صحرائی (PC-12) با به کارگیری روش کالریمتری MTT- assay صورت گرفت.

یافته ها: نتائج حاصل از این مطالعه نشان داد که مشتقات نورفلوکساسین سنتز شده مورد آزمون نسبت به گروه کنترل باعث کاهش رشد رده‌های سلولی شدند. بعضی از این ترکیبات که با کدهای C_1 ، C_9، C_{10} و C_{11} نام گذاری شده بودند و دارای گروههای استخلافی فلوئور و یا کلر بودند، بیشترین اثر بازدارندگی را بر رشد و تکثیر رده‌های سلولی نظیر MCF-7 و PC12 داشتند (IC_{50} معادل ۹ μM، $p< ۰/۰۵$). علاوه بر این نتایج حاصله نشان داد که رده سلولی PC-12 نسبت به سایر رده‌های سلولی در برابر این ترکیبات حساس تر است. داروی سیتوتوکسیک etoposide هم جهت مقایسه به کار برده شد و نتایج نشان داد که این دارو با IC_{50} معادل ۱/۷ μM باعث کاهش رشد رده‌های سلولی مورد آزمون شد ($p<۰/۰۰۱$).

نتیجه گیری : یافته‌های این مطالعه نشان دهنده این است که مشتقات سنتز شده نورفلوکساسین علاوه بر اثر ضد باکتریایی می‌توانند به عنوان ترکیبات ضد تومور مطرح گردند. نتایج این مطالعه مقدماتی نیاز تحقیق بیشتری را جهت روشن نمودن مکانیسم عمل این ترکیبات عنوان می‌نمایند.

کلمات کلیدی: سیتوتوکسیسیته، کینولون، نورفلوکساسین ، PC-12، MTT- assay .

مقدمه

کینولون‌ها (Quinolones) مواد ضد باکتریائی موثری در عفونت‌های انسانی می‌باشند. فلوروکینولونها (Fluoroquinolones) که جزء این دسته از ترکیبات هستند، در درمان عفونت‌های باکتریائی نقش مهمی دارند و داروهای شیمیایی از قبیل سیپروفلوکساسین، نورفلوکساسین، پفلوکساسین (Pefloxacin)، انوکساسین (Enoxacin) و افلوکساسین (Ofloxacin) را شامل می‌شوند. این ترکیبات با اثر بر فعالیت آنزیم DNA-gyrase باکتریها، باعث از بین بردن باکتری می‌گردند (۱۹ ، ۲۰). DNA- gyrase آنزیمی است که در تنظیم توپولوژی DNA نقش اساسی دارد (۱۴، ۱۷). تشابه ساختمانی و همین طور تشابه در توالی ژنی این آنزیم با آنزیم توپوایزومراز ۲ (topoisomerase II) سلولهای یوکاریوتیک، باعث پیدایش این نظریه گردید که کینولون‌ها می‌توانند بر روی فعالیت توپوایزومراز سلولهای یوکاریوتیک هم اثر بگذارند (۱۳). توپوایزومراز یوکاریوتیک‌ها جهت تنظیم ساختمان کروموزومها، جدا شدن کروموزومهای دختر از یکدیگر و همین طور تجمع کروموزومها ضروری می‌باشند. به علاوه این آنزیم در تقسیم DNA ، نسخه برداری از آن و همین طور recombination نقش مهمی را ایفا می‌کند (۱۲، ۱۸)، از این رو تحقیقات چندی، جهت ارزیابی اثرات این ترکیبات و مشتقات جدیدی که از این ترکیبات سنتز می‌گردند بر روی

نویسنده مسئول: دکتر مجید محمودی ، تلفن: ۰۲۱-۶۹۴۰۰۲۱ ! E.mail: Majid_mahmoodi@yahoo.com !!!!

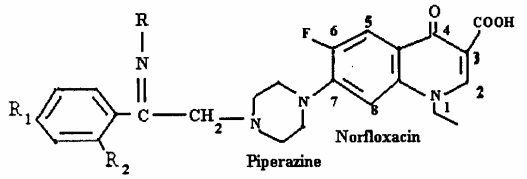
Archive of SID

www.SID.ir

فعالیت توپوایزومراز ۲ سلولهای یوکاریوتیک آغاز گشته است (۵). اثر بازدارندگی این ترکیبات بر روی فعالیت این آنزیم از اهمیت ویژه‌ای برخوردار است. چون بر این اساس، این ترکیبات می‌توانند داروی شیمیایی موثری جهت جلوگیری از رشد پروکاریوتیک‌های عفونت زا و یا سلولهای یوکاریوتیک توموری باشند. با بررسی ساختمان شیمیایی ترکیبات نورفلوکساسین چنین به نظر می‌رسد که اثر بازدارندگی آنها بر فعالیت آنزیم DNA-gyrase و یا آنزیم توپوایزومراز تنها وابسته به عامل‌های حلقوی موجود در این ترکیبات نمی‌باشد، بلکه بسته به مواد تشکیل دهنده در استخلافهای جانبی و همین طور ارتباط فضایی اینگونه استخلافها نسبت به یکدیگر می‌باشد. به طور کلی قسمت فوقانی مولکول که شامل عامل کربوکسیل متصل به کربن ۳ و یا عامل ستونی متصل به کربن ۴ می‌باشد، جهت واکنش با باندهای هیدروژنی بین بازهای موجود در مولکول DNA سلول، ضروری می‌باشد، آرایش این باندهای هیدروژنی در نتیجه عمل آنزیم DNA-gyrase و یا آنزیم توپوایزومراز ۲ صورت می‌گیرد و لذا یکی از راههای تداخل مولکول نورفلوکساسین در فعالیت آنزیم به این طریق انجام می‌گیرد (۱، ۹). از این رو در سنتز مشتقات جدید، توجه محققین به قسمتهای پائینی مولکول و ایجاد استخلافات بر روی عاملهای موجود در این قسمت مولکول معطوف شده است (۲، ۶). مشتقات جدید این مولکول که در آزمایشگاه سنتز شده اند و در این مطالعه به کار رفته است با جانشینی عوامل مختلف بر روی کربن ۷ این مولکول ایجاد شده‌اند. در مطالعات قبل، اثر این ترکیبات به عنوان عوامل ضد باکتریایی بررسی گردید و نتایج آن نشان داد که بعضی از این مشتقات اثرات ضد باکتریائی قویتری نسبت به شاهدهای سیپروفلوکساسین و نورفلوکساسین از خود نشان می‌دهند (۷، ۸). در بررسی حاضر جهت ارزیابی اثر این مشتقات بر فعالیت آنزیم توپوایزومراز ۲، مستقیماً اثر این ترکیبات بر رشد و تکثیر رده‌های سلول توموری خالص و شناخته شده که از بانک سلولی انستیتو پاستور تهران خریداری شده بود مورد بررسی قرار گرفت تا گویای اثر این ترکیبات بر فعالیت آنزیم توپوایزومراز ۲ سلولهای مختلف باشد.

مواد و روش کار

ترکیبات مورد ارزیابی: ترکیبات شیمیایی که در این مطالعه به کار رفتند، شامل یک سری از مشتقات جدید نورفلوکساسین می‌باشند که با استخلافات اکسیم و یا بنزیل اکسیم متصل به حلقه پی‌پرازین (Piperazine) و یا پیرولیدین (Pyrrolidine) در موقعیت کربن ۷ این مولکول (C-7) سنتز شده بودند استخلافات در این مولکول توسط گروههایی نظیر ۴-برومو ، ۴-فلورو، ۴-مونوکسی، ۲ و ۴- دی کلرو، ۲و ۴- دی فلورو بنزیل صورت گرفته است. این مشتقات مطابق روش استاندارد جهت سنتز مواد در آزمایشگاه شیمی دارویی دانشگاه علوم پزشکی کرمان سنتز شدند. جهت ارزیابی اثر سیتوتوکسیسیته این ترکیبات، ابتدا هر کدام جداگانه در حلال دی متیل سولفوکساید (DMSO) (تهیه شده از شرکت Sigma St Louis, MO, USA) حل شد. جهت تهیه رقت‌های مختلف آنها از محیط کشت DMEM (تهیه شده از شرکت ,Sigma) استفاده گردید. رقت نهایی DMSO در محیط کشت سلول کمتر از ۱ درصد می‌بود. جهت سهولت تجزیات، مشتقات فوق‌الذکر تا مرحله آنالیز نهایی با کدهای C_1 تا C_{11} نام گذاری گردیدند.



شکل ۱: مشتق N– پی‌پرازینیل کینولونها

کشت و نگهداری رده‌های سلولی: رده‌های سلولی تومور انسانی و یا حیوانی به کار برده شده عبارتند از:

Human renal adenocarcinoma (ACHN), Human bladder carcinoma (EJ 138), Human breast adenocarcinoma (MCF-7), Human lung carcinoma (A549), Human epidermoid nasopharyngeal carcinoma (KB), Rat Adrenal fibroblast–pheochromocytoma (PC12).

رده‌های سلولی فوق‌الذکر از بانک سلولی انستیتو پاستور تهران خریداری شد. این سلولها در محیط کشت DMEM غنی نگهداری و پاساژ داده می‌شد. محیط کشت به کار برده شده حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی یا FCS (تهیه شده از کمپانی

Archive of SID
www.SID.ir

۱۰۰ unit /ml، (Gibco, Life Technologies, Paisley, UK پنی‌سلین، ۱۰۰ µg/ml استرپتومایسین بود. کشت و پاساژ این رده‌های سلولی در داخل فلاکس‌های یک بار مصرف به حجم ۲۵ cm^2 صورت می‌گرفت. بعد از رشد مناسب، جهت جدا نمودن سلول‌ها از کف فلاکس و انتقال آنها به پلیت‌های محیط کشت، از تریپسین ۰/۱ درصد استفاده گردید.

ارزیابی اثر سیتوتوکسیسیته دارو و یا مشتقات سنتز شده: جهت ارزیابی مشتقات دارویی فوق از روش کالریمتری MTT استفاده گردید. در این روش که اولین بار توسط Mosmann شرح داده شد (۱۵)، میزان رشد و یا فعال بودن سلول اندازه‌گیری می گردد. بر اساس این روش ماده شیمیایی MTT 3- (4, 5-Dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide توسط سلول زنده جذب و به وسیله لیزوزومهای سلول احیاء و به فورمازین تبدیل می‌گردد که این ترکیب رنگی است و توسط سلول به غشاء منتقل می‌گردد. به طور خلاصه جهت انجام این روش ابتدا هر کدام از رده های سلولی که در مرحله لگاریتمی رشد بودند، از کف فلاسکهای محیط کشت توسط تریپسین ۰/۱ درصد جدا و سوسپانسیونی از هر کدام به تعداد ۲×۱۰^{۴} سلول در هر میلی لیتر از محیط کشت تهیه گردید. حجمی معادل ۱۰۰ میکرولیتر از سوسپانسیون فوق به هر حفره پلیت ۹۶ خانه‌ای (تهیه شده از کمپانی Costar, Cambridge, MA, USA) اضافه گردید (در یک ردیف از حفرات پلیت). پلیت‌ها به مدت ۴ ساعت در انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد که حاوی ۵ درصد CO2 و ۹۵ درصد هوا بود قرار داده شد. بعد از این مدت محیط کشت حاوی ترکیب مورد نظر در حجمی معادل ۱۰ میکرولیتر به هر حفره پلیت اضافه شد. هر یک از ترکیبات مورد آزمون در غلظت‌های مختلف ۱، ۵، ۱۰، ۵۰ و ۱۰۰ میکروگرم به ازاء هر میلی‌لیتر محیط کشت ارزیابی گردید. به علاوه هر یک از غلظت‌های فوق در دو حفره مجاور (duplicate) موردآزمون قرار گرفت. هر یک از پلیت‌ها بین ۲۴ تا ۷۲ ساعت در داخل انکوباتور CO2 نگهداری شد. بعد از این مدت محلول MTT در حجمی معادل ۵۰ میکرولیتر (که با غلظت ۰/۵ میلی گرم در هر میلی لیتر PBS تهیه شده بود) به هر یک از حفرات پلیت اضافه گردید. پلیت‌ها به مدت ۶ ساعت در انکوباسیون CO2 قرار داده شدند. در این مدت ترکیب رنگی فورمازین ایجاد شد، که با اضافه نمودن DMSO تثبیت گردید. میزان تولید رنگ مورد نظر با استفاده از ELISA-Reader و در طول موج ۵۹۰ نانومتر ثبت و اندازه‌گیری شد. میانگین میزان جذب نور برای هر یک از غلظت‌های دارو با میانگین جذب نور در حفرات کنترل مقایسه شد و همین طور غلظتی از دارو که باعث جلوگیری از رشد سلولها به میزان ۵۰٪ نسبت به گروه کنترل گردید (IC_{50}) مشخص شد. از محیط کشت حاوی سلول و بدون ترکیب نورفلوکساسین همراه با ۱ درصد DMSO جهت کنترل استفاده شد. همین طور از داروی etoposide با غلظت‌های مختلف به عنوان کنترل مثبت استفاده گردید.

نتـایـــج

در این تجربیات غلظتهای مختلفی از این مشتقات (بین ۱ تا ۱۰۰ میکروگرم به ازای هر میلی‌لیتر از محیط کشت سلول)، مورد امتحان قرار گرفت و غلظتی که باعث کاهش رشد سلولها (در هر یک از رده های سلولی) به میزان ۵۰٪ نسبت به گروه کنترل گردید (IC_{50}) مشخص شد. این غلظتها که برحسب میکرومولار (µM) می‌باشد، جهت مشتقات مختلف بر رده های سلولی به کار برده شده، در جداول ۱ و ۲ نشان داده شده است. نتایج حاصل نشان داد، که تمام ترکیبات مورد آزمون با IC_{50} بین ۹ تا ۹۶ µM نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌دار باعث جلوگیری از رشد رده‌های سلولی گردیدند. همین طور بعضی از این ترکیبات نظیر C_1، C_3 و C_9 بیشترین اثر بازدارندگی را بر رشد و تکثیر رده‌های سلولی نظیر ACHN، HepG2، MCF-7 و PC12 با IC_{50} معادل ۹ µM از خود نشان دادند.

همانطور که در جدول ۲ نشان داده شده رده سلولی PC12 (با IC_{50} معادل ۹ µM) نسبت به سایر رده‌های سلولی در برابر بیشتر این ترکیبات حساس‌تر است و ترکیبات C_4 و C_5 اثر کمتری بر روی رشد و تکثیر رده‌های سلولی مورد آزمون داشتند. زمان مجاورت هر یک از این مشتقات در کشت رده‌های سلولی ۴۸ ساعت بود، به علاوه مدت زمان ۲۴ ساعت و ۷۲ ساعت مورد آزمون قرار گرفت که نتایج آن تفاوت چندانی با نتایج ذکرشده نداشت.

نتایج جهت داروی سیتوتوکسیک etoposide هم، جهت مقایسه در جدول گزارش شده و همانطور که مشاهده می گردد، این دارو با IC_{50} معادل ۱/۷ µM باعث کاهش رشد رده‌های

Archive of SID

www.SID.ir

سلولی مورد آزمون شده است. در این مطالعه مشتقات نورفلوکساسین متفاوتی جهت ارزیابی اثر سیتوتوکسیسیته آنها مورد مطالعه قرار گرفت. از آنجایی که در ساختمان این مشتقات بخش اصلی هسته کینولون (نورفلوکساسین و یا سیپروفلوکساسین) می‌باشد و اختلاف در عامل متصل به کربن ۷ این مولکول می‌باشد، برای سهولت، در جداول ۱ و ۲ جانشینی‌های مختلف که توسط عامل‌هایی نظیر گروه متیل و یا کلر و یا هیدروژن صورت گرفته ذکر شده است.

جدول ۱: اثر سیتوتوکسیسیته مشتقات نورفلوکساسین بر رشد و تکثیر رده های سلولی انسانی به صورت in vitro، رشد و تکثیر هر یک از رده های سلولی در مجاورت مشتقات نورفلوکساسین بعد از ٤٨ ساعت توسط روش کالریمتری MTT اندازه گیری شد. غلظت هر یک از مشتقات (برحسب میکرومولار) که باعث ۵۰ در صد کاهش رشد سلول نسبت به سلول کنترل گردید، نشان داده شده است. هر کدام از مشتقات سه مرتبه مورد آزمون قرار گرفت.

ترکیب مورد آزمون	ساختمان شیمیایی			رده های تومور انسانی و یا حیوانی[a] MIC (μg/ml)[b]			
	R_1	R_2	Nucleus A	EJ-138	MCF-7	ACHN	KB
C_1	F	H	Norfloxacin	۱۰	۵	۱۰	۱۰
C_2	CH_3	H	Norfloxacin	۲۵	۱۰	۱۰	۲۵
C_3	Cl	Cl	Norfloxacin	۱۰	۱۰	۱۰	۱۰
C_4	F	F	Norfloxacin	۵۰	۲۵	۱۰	۱۰
C_5	CH_3	H	Ciprofloxacin	۵۰	۲۵	۵۰	۵۰
C_6	Cl	Cl	Ciprofloxacin	۲۵	۲۵	۱۰	۲۵
C_7	F	F	Ciprofloxacin	۱۰	۱۰	۱۰	۲۵
Etoposide				۱	۱	۱	۱

[a] غلظت متوقف کننده رشد سلول به میزان ۵۰ در صد نسبت به سلول کنترل بر حسب میکرومولار.

جدول ۲: اثر سیتوتوکسیسیته بعضی از مشتقات نورفلوکساسین بر رشد و تکثیر رده های سلولی انسانی و حیوانی به صورت in vitro ، رشد و تکثیر هر یک از رده های سلولی در مجاورت مشتقات نورفلوکساسین بعد از ٤٨ ساعت توسط روش کالریمتری MTT اندازه گیری شد. غلظت هر یک از مشتقات (μM) که باعث ۵۰ در صد کاهش رشد سلول نسبت به سلول کنترل گردید، نشان داده شده است. هر کدام از مشتقات سه مرتبه مورد آزمون قرار گرفت.

ترکیب مورد آزمون	ساختمان شیمیایی				رده های تومور انسانی و یا حیوانی[a] MIC (μg/ml)[b]			
	R	R_1	R_2	Nucleus A or B	A-127	HEPG2	PC-12	A549
C_1	-	F	H	A- Norfloxacin	۱۰	۱۰	۵	۵
C_3	-	Cl	Cl	A- Norfloxacin	۵۰	۱۰	۱۰	۱۰
C_4	-	F	F	A- Norfloxacin	۱۰	۱۰	۱۰	۲۵
C_6	-	Cl	Cl	A- Norfloxacin	۲۵	۲۵	۱۰	۲۵
C_9	H	-	-	B-Ciprofloxacin	۱۰	۱۰	۵	۱۰
C_{10}	Cl	-	-	B- Norfloxacin	۱۰	۱۰	۵	۱۰
C_{11}	Cl	-	-	B- Ciprofloxacin	۱۰	۱۰	۵	۱۰
Etoposid					۱	۱	۱	۱

[a] غلظت متوقف کننده رشد سلول به میزان ۵۰ در صد نسبت به سلول کنترل بر حسب میکرو مولار .

Archive of SID

www.SID.ir

بحـــث و نتیجه گیری

مطالعه حاضر اثر تعدادی از مشتقات نورفلوکساسین سنتز شده را بر فعالیت آنزیم DNA توپوایزومراز ۲ سلولهای یوکاریوتیک جدا شده از بافت‌های مختلف انسانی و یا حیوانی ارزیابی نموده است. این مشتقات از نظر ساختمانی مشابه یکدیگر می‌باشند و اختلاف آنها در عامل جانشینی متصل به حلقه پیپرازین در موقعیت کربن ۷ مولکول کینولون و یا نورفلوکساسین می‌باشد. قبلاً اثر ضد باکتریایی این مشتقات و یا ممانعت بر فعالیت آنزیم DNA-gyrase باکتریایی تأیید شده بود (۷، ۸) .آنزیم توپوایزومراز ۲ سلولهای یوکاریوتیک و همین طور آنزیم معادل آن در سولهای پروکاریوتیک یعنی DNA-gyrase نقش مهمی را در حیات سلول بازی می‌کنند. این دو آنزیم جهت تنظیم ساختمان کروموزمها، جداشدن کروموزمهای دختر از یکدیگر، تجمع کروموزمها، تقسیم DNA، نسخه‌برداری از DNA و نوترکیبی نقش مهمی را ایفا می‌نمایند (۱۲، ۱۸). از این رو این دو آنزیم هدف مناسبی برای ارزیابی اثرات شیمی درمانی مواد می‌باشند و یا مواد شیمیایی بازدارنده فعالیت این دو آنزیم کاندیدای خوبی جهت جلوگیری از رشد سلولهای یوکاریوتیک توموری هستند (۴).

یافته‌های این پژوهش نشان داد که اکثر این ترکیبات با IC_{50} بین ۹ تا ۹۶ µM نسبت به گروه کنترل به طور معنی‌داری باعث کاهش رشد و تکثیر رده‌های سلولی تومور انسانی و یا حیوانی مورد آزمون، شدند و ترکیباتی نظیر C_{11} , C_9 , C_6 , C_3 , C_1 با IC_{50} معادل ۹ µM باعث کاهش رشد رده سلولی آدنوکارسینومای کلیه و یا آدنوکارسینومای سینه می‌گردند. مطالعات مشابهی که در این زمینه با ترکیبات کینولون‌ها صورت گرفته و نتایجی که به دست آمده، مطالعه حاضر را تأیید می‌نماید از جمله Zehavi-Willner و Shalit در مطالعات خود در مورد اثر سیتوتوکسیسیته سیپروفلوکساسین به این نتیجه رسیدند که این ترکیب با غلظتی معادل ۱۰۰ µg/ml به طور معنی‌داری باعث جلوگیری از رشد رده سلولی کارسینومای مثانه می گردد (۲۱). همین طور Clement و همکارانش در سال ۱۹۹۵ مشتق جدیدی از ترکیبات کینولون را معرفی نمودند که در جلوگیری از رشد و تکثیر رده‌های سلول تومور انسانی و یا حیوانی اثر فوق‌العاده‌ای داشت (۳). بعد از آن نتایج مشابهی توسط Seay و همکارانش در مورد سیپروفلوکساسین و افلوکساسین گزارش گردید و آنها نشان دادند که این دو نوع ترکیب به طور معنی‌داری باعث ممانعت از رشد و تکثیر سه نوع رده سلولی کارسینومای انسانی می‌گردند (۱۶). به دنبال این مطالعه بررسی دیگری توسط Kamat و همکارانش صورت گرفت که آنها هم در مورد اثر سیتوتوکسیسیته سیپروفلوکساسین و افلوکساسین به این نتیجه رسیدند که این دو دارو در حالت in vitro هر یک به تنهایی به طور معنی‌داری باعث جلوگیری از رشد رده سلولی کارسینومای مثانه می‌گردند و در صورتی که هر یک با داروی ضد تومور doxorubicin به محیط کشت اضافه گردند، اثر سیتوتوکسیسیته doxorubicin را افزایش می‌دهند. آنها با غلظتی از داروی سیپروفلوکساسین و یا افلوکساسین بین ۱۲/۵ -۴۰۰ µg/ml (بسته به وخیم بودن نوع کارسینومای مثانه) اثر مناسب این دو دارو را نشان دادند و پیشنهاد نمودند که در صورتی که هر یک از این آنتی‌بیوتیک‌ها همراه با doxorubicin در درمان کارسینومای مثانه تجویز گردند، از انتقال تومور خصوصاً بعد از عمل جراحی به اعضای دیگر جلوگیری خواهند نمود (۱۰).

همانطوری که نتایج این مطالعه نشان داد بعضی از مشتقات سنتز شده، اثر بهتری در جلوگیری از رشد رده‌های سلولی مورد آزمون داشتند، نظیر ترکیب C_1 و یا ترکیبات C_9, C_{10}, C_{11} . با مشاهده ساختمان شیمیایی اینگونه مشتقات چنین به نظر می‌رسد که جانشینی کلر متصل به حلقه فنیل بر روی اثر سیتوتوکسیسیته این ترکیبات تأثیر بیشتری داشته است. هر چند در مطالعات دیگران با تغییر گروهها و یا عوامل شیمیایی موجود در موقعیت‌های مختلف ساختمان شیمیایی کینولونها به تهیه مشتقات مختلفی دست یافته‌اند، با وجود این، کمتر مطالعه‌ای در مورد جانشینی عوامل شیمیایی متصل به حلقه فنیل در موقعیت کربن ۷ این مولکول صورت گرفته است. در مطالعات انجام شده مشخص شده که مهار آنزیمی بیشتر تحت تأثیر استخلافات واقع در کربن ۷ انجام می‌پذیرد. از طرفی در این مطالعات گزارش شده که جانشینی پیرولیدین در موقعیت کربن ۷ باعث افزایش فعالیت ضد آنزیمی این ترکیبات خواهد شد (۱۱). یافته‌های این بررسی حاکی از این است که مشتقات

Archive of SID

www.SID.ir

نورفلوکساسین سنتز شده که در این مطالعه مورد بررسی قرار گرفتند علاوه بر اثر بر فعالیت آنزیم DNA-gyrase باکتریایی و جلوگیری از رشد باکتریها احتمالا می‌توانند بر فعالیت آنزیم DNA توپوایزومراز۲ سلولهای یوکاریوتیک اثر نموده و باعث توقف رشد سلول گردند و از این جهت به عنوان ترکیبات ضد تومور مطرح گردند. این مطالعه مقدماتی نیاز تحقیق بیشتری را جهت تایید اثر سیتوتوکسیسیته این ترکیبات و روشن نمودن مکانیسم عمل آنها، عنوان می‌نماید.

تشکر و قدردانی

به این وسیله از مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی کرمان به واسطه تصویب و تقبل هزینه های طرح مذکور و فراهم نمودن امکانات آزمایشگاهی و فضایی مناسب سپاسگزاری می گردد.

References

1. Burden D. A., Osheroff N., 1998, Mechanism of action of eukaryotic topoisomerase II and drugs targeted to the enzyme, Biochim. Biophys. Acta., 140(1-3):139-54.
2. Chen Y. L., Fang K. C., Sheu J. Y., Hsu S. L., Tzeng C., 2001, Synthesis and antibacterial evaluation of certain quinolone derivatives, J. Med. Chem., 44;14: 2374-77.
3. Clement J. J., Burres N., Jarvis K., Chu D. T., Swiniarski J., Alder J., 1995, Biological characterization of a novel antitumor quinolone, Cancer Res., 55(4):830-5.
4. Corbett A. H., Osheroff N., 1993, When good enzymes go bad: conversion of topoisomerase II to a cellular toxin by antineoplastic drugs, Chem. Res. Toxicol., 6(5);585-97.
5. Corbett A. H., Guerry P., Pflieger P., Osheroff N., 1993, A pyrimido[1,6-a] benzimidazole that enhances DNA cleavage mediated by eukaryotic topoisomerase II: a novel class of topoisomerase II-targeted drugs with cytotoxic potential, Antimicrob. Agents Chemother., 37(12):259-605.
6. Fang K. C., Chen Y. L., Sheu J. Y., Wang T. C., Tzeng. C. C., 2000, Synthesis, antibacterial, and cytotoxic evaluation of certain 7-substituted norfloxacin derivatives, J. Med. Chem., 43: 3809–3812.
7. Foroumadi A., Emami S., Haghighat P., Moshafi M. H., 1999, Synthesis and in vitro antibacterial activity of new N- substituted piperazinyl Quinolones, Pharm. Pharmacol. Commun., 5:591-4.
8. Foroumadi A., Ashraf-Askari R., Moshafi. M. H., Emami S., Zeynali A., 2003, Synthesis and in vitro antibacterial activity of N-[5-(5-nitro-2-furyl)-1,3,4-thiadiazole-2-yl] piperazinyl quinolone derivatives, Die Pharmazie; 8(6); 432-433
9. Hooper D. C., 2001, Mechanisms of action of antimicrobials: Focus on fluoroquinolones Clinical Infectious Diseases, 32 Supplement 1, S9-S15.
10. Kamat A. M., DeHaven J. I., Lamm D. L., 1999, Quinolone antibiotics: a potential adjunct to intravesical chemotherapy for bladder cancer, Urology, 54(1):56-61.
11. Keiser J., Burri C., 2001, Evaluation of quinolone derivatives for antitrypanosomal activity, Trop. Med. Int. Health, 6(5):369- 79.
12. Liu L. F., 1989, DNA topoisomerase poisons as antitumor drugs, Annu. Rev. Biochem., 58:351-375.
13. Lynn R., Giaever G., Swanberg S. L., Wang J. C., 1986, Tandem regions of yeast DNA topoisomerase II share homology with different subunits of bacterial gyrase, Science, 233 (4764): 647-9.
14. Marians K. J., Hissa H., 1997, Mechaism of Quinolone Action, J. Biol Chem., 272, 9401-9409.
15. Mosmann T., 1983, Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays, J. Immunol. Methods, 65:55-63.
16. Seay T. M., Peretsman S. J., Dixon P. S., 1996, Inhibition of human transitional cell carcinoma in vitro proliferation by fluoroquinolone antibiotics, J. Urol., 155(2):757-62.
17. Shen L. L., Mitscher L. A., Sharma P. N., O'Donnell T. J., Chu D. W., Cooper C. S., Rosen T., Pernet A. G., 1989, Mechanism of inhibition of DNA gyrase by quinolone antibacterials: a cooperative drug--DNA binding model, Biochemistry, 28(9):3886-94.
18. Shen L., Chu D. T., 1996, Type II DNA Topoisomerase as Antibacteriol Targets, Curr. Pharm. Des., 2:195-208.
19. Vancutsem P. M., Babish J. G., Schwark W. S., The fluoroquinolone antimicrobials: structure antimicrobial activity, pharmacokinetics, clinical use in domestic animals and toxicity, Cornell Vet., 80:173-86.
20. Walker R. C., 1999, The fluoroquinolonos, Mayo. Clin. Proc., 74(10): 1030-7.
21. Zehavi-Willner T., Shalit I., 1992, The inhibitory effect of ciprofloxacin on proliferation of a murine bladder carcinoma cell line, J. Antimicrob. Chemother., 29(3):323-8.

Archive of SID
www.SID.ir