ISSN: 2476-6917; Modares Journal of Biotechnology. 2018;9(4):621-626

Toxicity of Cisplatin under the Influence of Static Magnetic Field in Susceptible and Drug-Resistant Cells

ARTICLE INFO

Article Type
Original Research

Authors
Zafari J.[1] *PhD*,
Javani Jouni F.[2] *PhD*,
Satari keykaleh M.[3] *PhD*,
Abdolmaleki P.[4] *PhD*,
Khodayar M.J.[5] *PhD*,
Jalali A.*[1] *PhD*

How to cite this article
Zafari J, Javani Jouni F, Satari keykaleh M, Abdolmaleki P, Khodayar M J, Jalali A. Toxicity of Cisplatin under the Influence of Static Magnetic Field in Susceptible and Drug-Resistant Cells. Modares Journal of Biotechnology. 2018;9(4) :621-626.

[1]"Toxicology Research Center" and "Toxicology Department, Pharmacy Faculty", Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran
[2]Microbiology Department, Biological Sciences Faculty, Tehran North Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[3]Biology Department, Sciences Faculty, Malayer University, Hamedan, Iran
[4]Biophysics Department, Biological Sciences Faculty, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
[5]Toxicology Department, Pharmacy Faculty, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Ahvaz, Iran

Correspondence
Address: Pharmacy Faculty, Ahvaz Jundishapur University of Medical Sciences, Golestan Boulevard, Ahvaz, Iran. Postal Code: 6135733184
Phone: +98 (61) 33738380
Fax: +98 (61) 33738427
amjalali@hotmail.com

Article History
Received: September 21, 2016
Accepted: February 9, 2018
ePublished: December 21, 2018

ABSTRACT

Aims Regarding the treatment of cancer, due to the limitation in the use of high dose and resistance of cancer cells, it is necessary to use optimal methods that have high therapeutic efficacy and reduce the dose of radiation and medicine. The aim of the present research was to investigate toxicity of cisplatin under the influence of static magnetic field in susceptible and drug-resistant cell.

Materials & Methods In the present experimental study, A2780-CP resistant cell classes and susceptible to A2780 cisplatin were investigated in the field and drug-treated cell groups compared to the drug-receiving group alone, and to determine the effect of static magnetic field and concentration of drug, 10mT for 24 hours and logarithmic drug concentration (1, 10, 50, 100, and 500mcg/ml) were used. Inhibitory concentration of 50% cell growth (IC_{50}) was obtained for the cells in the absence and presence of the magnetic field after conversion of the absorption obtained in the ELISA from the MTT test to cytotoxicity percentage. Data were analyzed with Prism software using two-way ANOVA and T-test.

Findings In the presence of a static magnetic field and different drug concentrations, a greater reduction in the percentage of In vivo cells was observed. IC_{50} values for A2780 cells in the absence and presence of magnetic fields were 27.69±9.58 and 8.96±1.48µg/ml for A2780-CP, and 61.61±8.03 and 9.58±3.13µg/ml, respectively.

Conclusion The mortality rate of the cells treated with cisplatin under the influence of the magnetic field is more in susceptible and drug-resistant cells than that of only drug use. Drug-resistance decreases in the drug-resistant cell class in the presence of a magnetic field.

Keywords Cancer; Static Magnetic Field; Cisplatin

CITATION LINKS

[1] Cancer ... [2] Cancer ... [3] Effect of magnetic fields on tumor ... [4] Drug resistance in cancer ... [5] Mechanisms of chemotherapeutic drug ... [6] Mechanisms of cancer ... [7] Rationale for use of local hyperthermia ... [8] Apoptosis-modulating agents in combination ... [9] Cancer treatment and survivorship ... [10] Static magnetic fields affect ... [11] Mechanism of action of ... [12] Time dependent modifications ... [13] Static magnetic field exposure ... [14] The static magnetic field accelerates ... [15] Effects of weak static magnetic ... [16] Exposure to strong static magnetic field ... [17] Static magnetic fields impair angiogenesis ... [18] Static magnetic fields induce ... [19] The role of the calmodulin-dependent ... [20] Investigation on the effect of static ... [21] Bioeffects of static magnetic fields ... [22] An investigation into the combined ... [23] Effects of magnetic field on the ... [24] Participation of target Fas protein ... [25] Regulation of cancer cell ... [26] Iron and cancer: More ore to be ... [27] Role of oxygen free radicals in cancer ... [28] Free radicals, metals and antioxidants ... [29] Silymarin modulates cisplatin-induced ... [30] Differential roles of hydrogen peroxide ... [31] Effects of static magnetic fields at the ... [32] Static and ELF magnetic fields enhance the ... [33] Effects of static magnetic field on ... [34] Apoptosis by cisplatin requires p53 mediated p38alpha ... [35] Human papillomavirus and oropharyngeal ... [36] Chemical oxygen demand reduction ... [37] Magnetic field assisted Fenton reactions for ... [38] Role of iron in carcinogenesis: Cancer as a ... [39] Iron overload and its association with cancer risk in humans ... [40] A novel free radical scavenger, edarabone, protects against cisplatin-induced ... [41] Ebselen attenuates cisplatin-induced ROS ... [42] Exploratory laser flash photolysis study of free radical reactions ... [43] A study on magnetic field effects on fibroblast cultures part 2, the evaluation of the effects of static and Extremely Low ... [44] Cisplatin generates superoxide anion by interaction with ... [45] Transient suppression of X-ray-induced ... [46] Cisplatin resistance: Preclinical findings ... [47] Cisplatin rapidly down-regulates its own ... [48] Cellular pharmacology of cisplatin

Copyright© 2018, TMU Press. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms.

www.SID.ir

سمیت داروی ضدسرطان سیس‌پلاتین تحت تاثیر میدان مغناطیسی ایستا در سلول‌های حساس و مقاوم به دارو

جابر ظفری PhD
"مرکز تحقیقات سم‌شناسی" و "گروه سم‌شناسی، دانشکده داروسازی،" دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
فاطمه جوانی‌جونی PhD
گروه میکروبیولوژی، دانشکده علوم زیستی، واحد تهران شمال، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
محمد ستاری‌کیکله PhD
گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ملایر، همدان، ایران
پرویز عبدالمالکی PhD
گروه بیوفیزیک، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
محمدجواد خدایار PhD
گروه سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران
امیر جلالی* PhD
"مرکز تحقیقات سم‌شناسی" و "گروه سم‌شناسی، دانشکده داروسازی،" دانشگاه علوم پزشکی جندی شاپور اهواز، اهواز، ایران

چکیده
اهداف: در درمان سرطان، به‌دلیل محدودیت استفاده از دوز بالا و نیز مقاومت سلول‌های سرطانی، بایستی از روش‌های بهینه‌ای استفاده کرد که در عین کاهش دوز پرتو و دارو، اثربخشی زیاد درمانی داشته باشند. هدف این پژوهش، بررسی سمیت داروی ضدسرطان سیس‌پلاتین تحت تاثیر میدان مغناطیسی ایستا در سلول‌های حساس و مقاوم به دارو بود.
مواد و روش‌ها: در پژوهش تجربی حاضر، رده‌های سلولی سرطانی مقاوم A2780-CP و حساس به سیس‌پلاتین A2780 در گروه‌های سلولی تیمارشده با میدان و دارو نسبت به گروه دریافت‌کننده دارو به‌تنهایی، بررسی و برای تعیین تاثیر میدان مغناطیسی ایستا و غلظت دارو از شدت ۱۰میلی‌تسلا به‌مدت ۲۴ ساعت و غلظت‌های لگاریتمی دارو (۱، ۱۰، ۵۰، ۱۰۰ و ۵۰۰میکروگرم در میلی‌لیتر) استفاده شد. غلظت مهارکنندگی ۵۰% رشد سلول‌ها (IC_{50})، پس از تبدیل جذب به‌دست‌آمده در دستگاه الایزاریدر از تست MTT به درصد سایتوتوکسیسیته، برای سلول‌ها در عدم حضور و حضور میدان مغناطیسی به دست آمد. داده‌ها با نرم‌افزار Prism از طریق آزمون آنالیز واریانس دوطرفه و آزمون T تحلیل شدند.
یافته‌ها: در حضور میدان مغناطیسی ایستا و غلظت‌های مختلف دارو کاهش بیشتری در درصد سلول‌های زنده مشاهده شد. مقدار IC_{50} برای سلول‌های A2780 در عدم حضور و حضور میدان مغناطیسی ۹/۵۸±۲۷/۶۹ و ۱/۴۸±۸/۹۶میکروگرم در میلی‌لیتر و برای سلول‌های A2780-CP، ۸/۰۳±۶۱/۱۶ و ۳/۱۳±۹/۵۸میکروگرم در میلی‌لیتر بود.
نتیجه‌گیری: مرگ‌ومیر سلول‌های تیمارشده با داروی ضدسرطان سیس‌پلاتین تحت تاثیر میدان مغناطیسی در رده‌های حساس و مقاوم به دارو نسبت به استفاده از دارو به‌تنهایی بیشتر است. مقاومت دارویی در رده سلولی مقاوم به دارو در حضور میدان مغناطیسی کاهش می‌یابد.
کلیدواژه‌ها: سرطان، میدان مغناطیسی ایستا، سیس‌پلاتین

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۰۶/۳۱
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۱۱/۲۰
*نویسنده مسئول: amjalali@hotmail.com

مقدمه

بیماری سرطان یکی از معضلات جامعه بشری است که تهدیدکننده سلامت انسان محسوب می‌شود. تحقیقات در حوزه‌های مربوط به سرطان در دهه‌های اخیر بسیار گسترده شده است. افزایش روزافزون آمار مبتلایان به سرطان و مرگ‌ومیر ناشی از آن زنگ خطری برای برنامه‌ریزان نظام سلامت در تمام کشورهاست. بر همین اساس، گسترش دامنه و کیفیت پژوهش در خصوص روش‌های پیشگیری، تشخیص و درمان سرطان ضروری به نظر می‌رسد. طبق گزارش انجمن سرطان آمریکا (ACS) در سال ۲۰۱۲ تعداد ۱۶۳۸۹۱۰ مورد سرطان گزارش شده که ۵۷۷۱۹۰ نفر از آنها منجر به مرگ شده است. در سال ۲۰۱۲ در ایالات متحده در هر روز ۱۵۰۰ مرگ در اثر سرطان گزارش شده و از هر ۴ مرگ یکی از آنها به‌علت سرطان بوده است[1-3].

با وجود پیشرفت‌های قابل توجه در جراحی، پرتودرمانی و درمان سرطان در ۳۰ سال گذشته، مقاومت به شیمی‌درمانی یک مانع عمده در بهبود بالینی بیمار مبتلا به سرطان است. به عبارت دیگر، مقاومت به داروهای شیمی‌درمانی مانع از پیش‌بینی روند بهبودی بیمار است. از آنجایی که در حال حاضر یک معیار مناسب برای اثبات پاسخ و کارآیی بیمار به شیمی‌درمانی وجود ندارد، تمام بیماران مبتلا به سرطان، پروتکل درمانی تقریباً مشخص و ثابتی دریافت می‌کنند. مقاومت به شیمی‌درمانی می‌تواند زمانی حاصل شود که در شروع درمان، یک بیمار به‌علت مقاومت ذاتی، پاسخ بالینی کاملی نشان ندهد یا در زمان و مراحل انتهایی که در بیمار به‌علت مقاومت اکتسابی، پاسخ به درمان دیده نمی‌شود. مقاومت دارویی و مقاومت توده سرطانی به داروی اولیه، تا حد زیادی امکان درمان با داروهایی با مکانیزم‌های دیگر را کاهش می‌دهد. این مقاومت موجب عدم تاثیر داروهای موثر مختلف از طریق مسیرهای بیوشیمیایی یا مولکولی متفاوت است که در نهایت منجر به فرار سلول توموری از مرگ برنامه‌ریزی‌شده می‌شود[4-6].

در اکثر روش‌ها ترکیبی از شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و جراحی به کار گرفته می‌شود. شیمی‌درمانی و پرتودرمانی در برابر انواع زیادی از سرطان‌ها موثر بوده، اما ممکن است سلول‌های طبیعی را از بین ببرد یا به آنها آسیب برساند[7, 8]. استفاده از اشعه‌درمانی و شیمی‌درمانی منجر به اثرات جانبی همچون خستگی، ریزش مو، مشکلات انعقادی، ادم غدد لنفاوی، آنمی و غیره می‌شود. به‌دلیل این محدودیت، استفاده از دوز بالا و کافی داروهای ضدسرطان غیرممکن است[9].

به‌دلیل محدودیت استفاده از دوز بالا و نیز مقاومت سلول‌های سرطانی، باید از روش‌های بهینه‌ساز استفاده کرد که در عین کاهش دوز اشعه و دارو، اثربخشی درمانی زیادی داشته باشد. برای این منظور می‌توان از میدان مغناطیسی به‌دلیل آثار غیرتهاجمی و کاهش هزینه‌های درمانی استفاده کرد. به همین دلیل اخیراً استفاده از عوامل فیزیکی همچون میدان مغناطیسی که در شدت‌های پایین اثری روی سلامتی ندارد، پیشنهاد شده است [3, 8, 10-20].

با استفاده از روش‌های توام‌درمانی می‌توان دوز داروهای شیمیایی را کاهش و موجب کاهش مصرف داروهای مورد استفاده در شیمی‌درمانی شد. به‌منظور کاهش سمیت و مقاومت داروهای ضدسرطانی، اثر هم‌افزایی میدان مغناطیسی و داروهای ضدسرطان قابل انجام است. این روش می‌تواند استراتژی جدیدی برای درمان سرطان باشد[21, 22]. در این مطالعه بهینه‌سازی اثر داروی ضدسرطانی سیس‌پلاتین تحت تاثیر میدان مغناطیسی ایستا (SMF) با شدت ۱۰میلی‌تسلا[23] در زمان ۲۴ ساعت بر رده سلولی سرطانی مقاوم A2780-CP و حساس به سیس‌پلاتین A2780 مورد ارزیابی قرار گرفت. بنابر مطالب ذکرشده، هدف پژوهش حاضر، بررسی سمیت داروی ضدسرطان سیس‌پلاتین تحت تاثیر میدان مغناطیسی ایستا در سلول‌های حساس و مقاوم به دارو بود.

Archive of SID
www.SID.ir

مواد و روش‌ها

در این پژوهش تجربی، رده‌های سلولی سرطانی مقاوم A2780-CP و حساس به سیس‌پلاتین A2780 (انستیتو پاستور؛ ایران)، خریداری و در محیط کشت RPMI 1640 حاوی ۱۰% سرم گاوی (FBS) در فلاسک استریل کشت سلول، کشت و پاساژ داده شدند. فلاسکی که ۷۰% ظرفیت آن به‌وسیله سلول پُر شده باشد، برای منجمدکردن مناسب است. ابتدا محیط رویی کاملاً دور ریخته شد، سپس فلاسک حاوی سلول با بافر فسفات استریل شسته و بعد از آن به‌وسیله پیپت‌پاستور بافر فسفات دور ریخته و فلاسک تریپسینه شد. وقتی سلول‌ها جدا شدند، به‌منظور خنثی‌کردن تریپسین، سه‌برابر محیط حاوی سرم به فلاسک محیط کشت کامل اضافه شد. محیط کشت حاوی سلول به‌وسیله پیپت‌پاستور در لوله‌های فالکون استریل ریخته و با ۸۰۰دور در دقیقه به‌مدت ۵دقیقه سانتریفیوژ شد. پس از سانتریفیوژکردن، مایع رویی دور ریخته و روی سلول‌هایی که ته لوله ماندند، ۲میلی‌لیتر محیط کشت کامل ریخته و سپس سلول‌ها شمارش شدند. به‌ازای هر $۱-۲\times۱۰^{۶}$ سلول، یک‌میلی‌لیتر محیط آماده‌شده مخصوص انجماد (۹۰% FBS و **۱۰%** دی‌متیل‌سولفوکساید) اضافه شد، سپس سوسپانسیون سلولی در کرایوتیوب‌های استریل ریخته و سریعاً به فریزر $-۲۰^{\circ}C$ انتقال داده و به‌مدت ۲۴ ساعت در آنجا نگهداری و سپس به فریزر $-۷۰^{\circ}C$ منتقل شد (این مراحل به‌سرعت انجام گرفت، زیرا دی‌متیل‌سولفوکساید برای سلول‌ها فوق‌العاده سمی است) و پس از ۲۴ ساعت کرایوتیوب حاوی سلول از فریزر $-۷۰^{\circ}C$ به تانک ازت منتقل شد.

بررسی سمیت سلولی: برای ارزیابی سمیت سلولی از آزمایش MTT که یک نمک محلول در آب است، استفاده شد. در اثر آنزیم‌های دهیدروژناز میتوکندریایی که فقط در سلول‌های زنده فعال هستند، در حلقه MTT محلول شکستی ایجاد شد و به بلورهای آبی‌رنگ فورمازان غیرمحلول تبدیل شد، لذا با استفاده از روش نورسنجی در طول موج ۵۷۰–۵۴۰نانومتر، میزان فورمازان که توسط دی‌متیل‌سولفوکساید یا حلال‌های دیگر به شکل محلول درآمد، اندازه‌گیری و از طول موج ۶۹۰نانومتر رفرنس، کم و بدین وسیله میزان توده سلول‌های زنده تعیین شد. بدین صورت که سلول‌ها در پلیت ۹۶خانه‌ای با غلظت‌های مختلف کشت داده و ۲۴ ساعت در انکوباتور گذاشته شدند. پس از آن به هر چاهک ۱۰میکرولیتر محلول MTT و ۹۰میکرولیتر محیط کشت عقاب اصلاح‌شده دالبکو (DMEM) اضافه و به‌مدت ۴–۳ ساعت در دمای **۳۷°C** انکوبه شدند. در این مرحله می‌توان بلورهای فورمازان را توسط میکروسکوپ معکوس در سلول‌های زنده مشاهده نمود. سپس محیط رویی هر چاهک، خارج و به هر چاهک ۱۰۰میکرولیتر دی‌متیل‌سولفوکساید، اضافه و جذب نوری توسط دستگاه الایزاریدر در طول موج ۶۹۰–۵۴۰نانومتر خوانده شد.

بررسی درصد سلول‌های زنده: برای تعیین تاثیر میدان مغناطیسی ایستا و غلظت دارو از شدت ۱۰میلی‌تسلا به‌مدت ۲۴ ساعت و غلظت‌های لگاریتمی دارو (۱، ۱۰، ۵۰، ۱۰۰ و ۵۰۰میکروگرم بر میلی‌لیتر) استفاده شد. این زمان با توجه به این که زمان دوبرابر سلول‌ها زیر ۲۴ ساعت است، انتخاب شد.

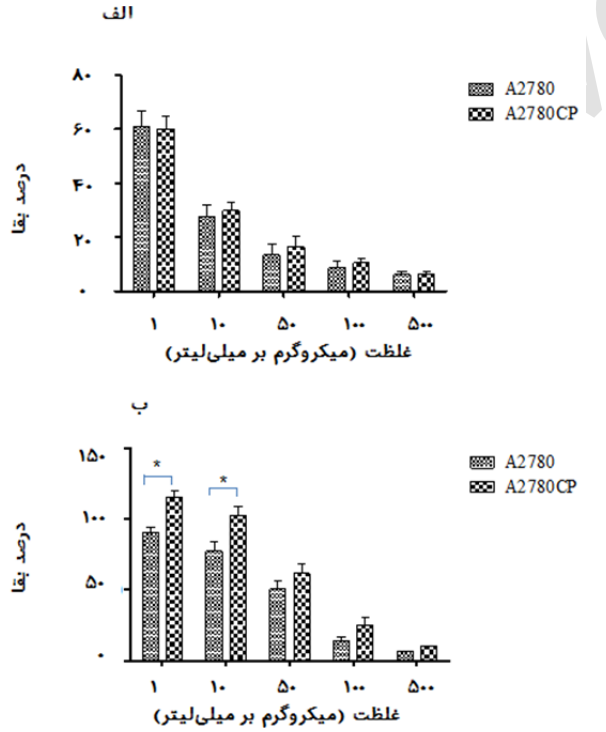
غلظت مهارکنندگی ۵۰% رشد سلول‌ها (IC_{50})، غلظتی از دارو است که می‌تواند موجب مرگ‌ومیر ۵۰% سلول‌ها شود. پس از تبدیل جذب به‌دست‌آمده در دستگاه الایزاریدر از تست MTT به درصد سایتوتوکسیسیته، مقدار IC_{50} برای سلول‌ها در عدم حضور و حضور میدان مغناطیسی ۱۰میلی‌تسلا به‌مدت ۲۴ ساعت به دست آمد.

تحلیل داده‌ها با نرم‌افزار Prism از طریق آزمون آنالیز واریانس دوطرفه برای بررسی درصد سلول‌های زنده در سلول‌های تیمارشده با غلظت‌های مختلف داروی سیس‌پلاتین به‌تنهایی و همراه با میدان مغناطیسی در رده‌های حساس و مقاوم به دارو، و آزمون T برای بررسی اختلاف مقدار IC_{50} در غیاب و حضور میدان مغناطیسی در رده‌های حساس و مقاوم به دارو صورت گرفت.

یافته‌ها

با افزایش غلظت دارو در گروه‌هایی که در معرض میدان مغناطیسی ایستا قرار نگرفتند، درصد سلول‌های زنده کاهش یافت. این کاهش در سلول‌های سرطانی A2780 بیشتر از سلول‌های A2780-CP بود و این دو رده اختلاف معنی‌داری نسبت به یکدیگر داشتند ($p<۰/۰۵$). بیشترین کاهش در درصد سلول‌های زنده در غلظت ۵۰۰میکروگرم بر میلی‌لیتر سیس‌پلاتین مشاهده شد (نمودار ۱- الف). در حضور میدان مغناطیسی ایستا و غلظت‌های مختلف دارو کاهش بیشتری در درصد سلول‌های زنده مشاهده شد ($p<۰/۰۵$) و درصد سلول‌های زنده در رده‌های حساس و مقاوم به دارو اختلاف معنی‌داری نشان نداد (نمودار ۱- ب).

مقدار IC_{50} برای سلول‌های A2780 در عدم حضور و حضور میدان مغناطیسی ۱۰میلی‌تسلا به‌مدت ۲۴ ساعت ۹/۵۸±۲۷/۶۹ و ۱/۴۸±۸/۹۶میکروگرم بر میلی‌لیتر و برای سلول‌های A2780-CP، ۸/۰۳±۶۱/۱۶ و ۳/۱۳±۹/۵۸میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. مقدار IC_{50} در غیاب میدان در دو رده حساس و مقاوم به دارو معنی‌دار ($p<۰/۰۵$) و در حضور میدان در هر دو رده تقریباً برابر بود که نشان‌دهنده کاهش مقاومت رده مقاوم به دارو در حضور میدان مغناطیسی بود.



نمودار ۱) درصد سلول‌های زنده در سلول‌های تیمارشده با غلظت‌های مختلف داروی سیس‌پلاتین به‌تنهایی و همراه با میدان مغناطیسی؛ **الف-** درصد سلول‌های زنده در سلول‌های تیمارشده با غلظت‌های مختلف داروی سیس‌پلاتین به‌تنهایی، **ب-** درصد سلول‌های زنده در سلول‌های تیمارشده با غلظت‌های مختلف داروی سیس‌پلاتین همراه با میدان مغناطیسی (* نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار بین دو گروه است)

www.SID.ir

بحث

پژوهش حاضر با هدف بررسی سمیت داروی ضدسرطان سیس‌پلاتین تحت تاثیر میدان مغناطیسی ایستا در سلول‌های حساس و مقاوم به دارو انجام شد. یکی از فرآیندهایی که در موجودات زنده تحت تاثیر میدان مغناطیسی قرار می‌گیرد، آپوپتوز است. آپوپتوز بخشی از فیزیولوژی سلول است که در سلول‌های طبیعی و غیرطبیعی اتفاق می‌افتد. تغییرات ریخت‌شناسی که در زمان آپوپتوز مشاهده می‌شود، عبارت از فشردگی سریع سیتوپلاسم و کروماتین، قطعه‌قطعه‌شدن DNA و ایجاد حباب در غشای سلول و به‌دنبال آن قطعه‌قطعه‌شدن سلول و تشکیل اجسام آپوپتوتیک است که هر یک دارای بخشی از سیتوپلاسم، مواد هسته‌ای و اندامک‌ها بوده و با غشای سیتوپلاسمی احاطه شده است[24]. آپوپتوز هم به‌صورت خودبه‌خودی و هم به‌صورت القایی متاثر از میدان است. این امر می‌تواند ناشی از تاثیر میدان مغناطیسی بر غشای سلول باشد. در واقع میدان مغناطیسی اولین اثرات خود را روی غشای سلولی می‌گذارد و این خود منجر به اثرات بعدی میدان می‌شود. یکی از مکانیزم‌هایی که برای تاثیر میدان مغناطیسی ایستا بر آپوپتوز پیشنهاد شده، به عبور یون کلسیم از غشا مربوط می‌شود که از پیامدهای تاثیر میدان بر غشای سلولی است.

در این مطالعه اثرات توام میدان مغناطیسی ایستا و داروی ضدسرطان سیس‌پلاتین مورد مطالعه قرار گرفت و این اثرات روی رده سلول‌های سرطانی A2780 و A2780-CP بررسی شد. در این بررسی اثرات سمی سیس‌پلاتین و میدان مغناطیسی روی این سلول‌ها توسط آزمایش MTT انجام گرفت. سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های نرمال دارای متابولیزم شدیدتر[25] و همچنین ذخیره آهن درون‌سلولی بیشتری هستند[26] که این عوامل منجر به تولید رادیکال‌های آزاد اکسیژن بیشتری می‌شوند و این اثر برای سلول‌های سرطانی دارای تکثیر بیشتر، در مدت‌زمان کمتری دیده می‌شود و به مرور زمان این افزایش رادیکال‌های آزاد در سلول‌های طبیعی نیز پدیدار خواهد شد[27, 28].

سیس‌پلاتین داروی ضدسرطانی شناخته‌شده‌ای است که در رده اول داروهای ضدسرطان در درمان سرطان و تومور به کار گرفته می‌شود. فعالیت ضدسرطانی سیس‌پلاتین از واکنش این ترکیب با DNA ناشی می‌شود. در واقع پلاتینیوم موجود در سیس‌پلاتین باعث القای تولید رادیکال‌های آزاد شده[29, 30] و مواجهه با SMF، تولید رادیکال‌ها و بقای آنها را افزایش داده است، لذا روی غشای سلول اثر گذاشته و نفوذپذیری آن را افزایش می‌دهد. سیس‌پلاتین پس از واردشدن به سلول، به DNA متصل می‌شود و اداکت (Adduct) را تشکیل می‌دهد. این ترکیب باعث ایجاد کراس‌لینک در DNA و فعال‌شدن چندین مسیر انتقال پیام می‌شود، از جمله مسیرهایی که در آن p53، p73 و پروتئین‌فعال‌شده با میتوژن (MAP) درگیر هستند و نهایتاً فرآیند آپوپتوز را فعال می‌کنند. همچنین اداکت‌های DNA- سیس‌پلاتین تشکیل‌شده از فرآیند بنیادی سلول از جمله همانندسازی، نسخه‌برداری، ترجمه و ترمیم DNA ممانعت می‌کند[31-34]. همچنین سیس‌پلاتین باعث شکست دو رشته DNA از طریق تولید گونه‌های واکنشگر اکسیژن می‌شود. سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های طبیعی، رشد بسیار سریع‌تری دارند و لذا نسبت به این اثرات حساس‌تر هستند. سیس‌پلاتین سوراخ‌هایی با اندازه مختلف در غشا ایجاد می‌کند. مطالعات نشان داده است که توام‌شدن این دارو با میدان باعث ایجاد آسیب قابل توجهی به غشا می‌شود. در واقع سیس‌پلاتین به‌تنهایی سوراخ‌های کمتر با اندازه کوچک‌تری ایجاد می‌کند که تحت تاثیر میدان، سوراخ‌هایی با اندازه بزرگ‌تر در غشا ظاهر می‌شود[22, 32, 35].

میدان مغناطیسی می‌تواند از طریق اثر روی هموستاز آهن درون‌سلولی موجب افزایش آهن آزاد در هسته و سیتوپلاسم شود. آهن افزایش‌یافته نیز می‌تواند از طریق واکنش فنتون باعث افزایش رادیکال‌های آزاد هیدروکسیل شود[36, 37, 38-40]. افزایش در گونه‌های واکنشگر اکسیژن، باعث ایجاد پراکسیداسیون لیپیدی غشا و نهایتاً ناتوانی مکانیزم دفاع آنتی‌اکسیدانی در برابر آسیب وابسته به رادیکال‌های آزاد می‌شود، لذا ژنوتوکسیسیته را به‌همراه خواهد داشت[34, 41].

ترکیب دو عامل میدان مغناطیسی و سیس‌پلاتین نسبت به هر کدام از آنها رادیکال آزاد بیشتری تولید کرده است. اصولاً میدان‌های مغناطیسی ایستا تا شدت‌هایی در حدود چند تسلا روی خیلی از سلول‌ها اثر چندانی ندارند، ولی اثرات میدان مغناطیسی در صورت وجود عوامل خارجی که می‌توانند باعث ایجاد رادیکال‌های آزاد یا یون‌های فلزی شوند، خیلی نمایان می‌شود[11, 42, 43]. از طرفی ترکیب پلاتینیوم موجود در سیس‌پلاتین باعث تولید گونه‌های واکنشی اکسیژن از جمله آنیون‌سوپراکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل می‌شود[40, 44]. با توجه به دلایل و شواهد اگر میزان استرس از یک حدی بیشتر شود، سلول قادر به کنترل و کاهش آن نیست و در نتیجه سلول دچار مرگ‌ومیر (نکروزیس یا آپوپتوزیس) می‌شود[21, 45].

نتایج به‌دست‌آمده نشان‌دهنده افزایش مرگ‌ومیر سلول‌ها تحت توام‌درمانی بود که می‌تواند ناشی از افزایش ورود دارو به سلول یا کاهش خروج دارو از آنها باشد. همچنین عدم وجود اختلاف معنی‌دار در مرگ‌ومیر سلول‌های حساس و مقاوم به سیس‌پلاتین نشان‌دهنده کاهش مقاومت سلولی و افزایش قدرت دارو بود. این کاهش مقاومت می‌تواند در هر کدام از مراحل این مقاومت اعم از افزایش ورود یا کاهش خروج دارو و همچنین کاهش مکانیزم‌های ترمیمی DNA باشد[46-48].

محدودیتی برای این مطالعه وجود نداشت.

پیشنهاد می‌شود شدت‌های دیگر میدان مغناطیسی ایستا و متناوب در مطالعات بعدی مورد بررسی قرار گیرد.

نتیجه‌گیری

مرگ‌ومیر سلول‌های تیمارشده با داروی ضدسرطان سیس‌پلاتین تحت تاثیر میدان مغناطیسی در رده‌های سلولی حساس و مقاوم به دارو، نسبت به استفاده از دارو به‌تنهایی بیشتر است. مقاومت دارویی در رده سلولی مقاوم به دارو در حضور میدان مغناطیسی کاهش می‌یابد.

تشکر و قدردانی: این مقاله بخشی از نتایج رساله دکتری بوده است و نویسندگان بر خود لازم می‌دانند تا از حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز تشکر و قدردانی نمایند.

تاییدیه اخلاقی: این پژوهش در قالب طرح پژوهشی شماره TRC-9403 ثبت شده است.

تعارض منافع: تعارض منافع وجود ندارد.

سهم نویسندگان: جابر ظفری (نویسنده اول)، پژوهشگر اصلی (۲۵%)؛ فاطمه جوانی‌جونی (نویسنده دوم)، پژوهشگر اصلی (۲۵%)؛ محمد ستاری‌کیکله (نویسنده سوم)، نگارنده مقدمه (۱۰%)؛ پرویز عبدالمالکی (نویسنده چهارم)، تحلیلگر آماری (۱۵%)؛ محمدجواد خدایار (نویسنده پنجم)، روش‌شناس (۱۰%)؛ امیر جلالی

Archive of SID

www.SID.ir

(نویسنده ششم)، نگارنده بحث (۱۵%)

منابع مالی: توسط دانشگاه علوم پزشکی جندی‌شاپور اهواز تامین شده است.

منابع

1- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012;62(1):10-29.

2- Siegel R, Naishadham D, Jemal A. Cancer statistics, 2013. CA Cancer J Clin. 2013;63(1):11-30.

3- Tatarov I, Panda A, Petkov D, Kolappaswamy K, Thompson K, Kavirayani A, et al. Effect of magnetic fields on tumor growth and viability. Comp Med. 2011;61(4):339-45.

4- Ozols RF, editor. Drug resistance in cancer therapy. Heidelberg: Springer Science & Business Media; 2012.

5- Liu FS. Mechanisms of chemotherapeutic drug resistance in cancer therapy--a quick review. Taiwan J Obstet Gynecol. 2009;48(3):239-44.

6- Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. Annu Rev Med. 2002;53:615-27.

7- Herman TS, Teicher BA, Jochelson M, Clark J, Svensson G, Coleman CN. Rationale for use of local hyperthermia with radiation therapy and selected anticancer drugs in locally advanced human malignancies. Int J Hyperthermia. 1988;4(2):143-58.

8- Belka C, Jendrossek V, Pruschy M, Vink S, Verheij M, Budach W. Apoptosis-modulating agents in combination with radiotherapy-current status and outlook. Int J Radiat Oncol Biol Phys. 2004;58(2):542-54.

9- Siegel R, De Santis C, Virgo K, Stein K, Mariotto A, Smith T, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2012. CA Cancer J Clin. 2012;62(4):220-41.

10- Brix G, Strieth S, Strelczyk D, Dellian M, Griebel J, Eichhorn ME, et al. Static magnetic fields affect capillary flow of red blood cells in striated skin muscle. Microcirculation. 2008;15(1):15-26.

11- Rosen AD. Mechanism of action of moderate-intensity static magnetic fields on biological systems. Cell Biochem Biophys. 2003;39(2):163-73.

12- Chionna A, Tenuzzo B, Panzarini E, Dwikat MB, Abbro L, Dini L. Time dependent modifications of Hep G2 cells during exposure to static magnetic fields. Bioelectromagnetics. 2005;26(4):275-86.

13- Feng SW, Lo YJ, Chang WJ, Lin CT, Lee SY, Abiko Y, et al. Static magnetic field exposure promotes differentiation of osteoblastic cells grown on the surface of a poly-L-lactide substrate. Med Biol Eng Comput. 2010;48(8):793-8.

14- Hsu SH, Chang JC. The static magnetic field accelerates the osteogenic differentiation and mineralization of dental pulp cells. Cytotechnology. 2010;62(2):143-55.

15- Martino CF, Perea H, Hopfner U, Ferguson VL, Wintermantel E. Effects of weak static magnetic fields on endothelial cells. Bioelectromagnetics. 2010;31(4):296-301.

16- Raylman RR, Clavo AC, Wahl RL. Exposure to strong static magnetic field slows the growth of human cancer cells in vitro. Bioelectromagnetics. 1996;17(5):358-63.

17- Strelczyk D, Eichhorn ME, Luedemann S, Brix G, Dellian M, Berghaus A, et al. Static magnetic fields impair angiogenesis and growth of solid tumors in vivo. Cancer Biol Ther. 2009;8(18):1756-62.

18- Strieth S, Strelczyk D, Eichhorn ME, Dellian M, Luedemann S, Griebel J, et al. Static magnetic fields induce blood flow decrease and platelet adherence in tumor microvessels. Cancer Biol Ther. 2008;7(6):814-9.

19- Yang JC, Lee SY, Chen CA, Lin CT, Chen CC, Huang HM. The role of the calmodulin-dependent pathway in static magnetic field-induced mechanotransduction. Bioelectromagnetics. 2010;31(4):255-61.

20- Zafari J, Javani Jouni F, Abdolmaleki P, Jalali A, Khodayar MJ. Investigation on the effect of static magnetic field up to 30 mT on viability percent, proliferation rate and IC50 of HeLa and fibroblast cells. Electromagn Biol Med. 2015;34(3):216-20.

21- Ghodbane S, Lahbib A, Sakly M, Abdelmelek H. Bioeffects of static magnetic fields: Oxidative stress, genotoxic effects, and cancer studies. Biomed Res Int. 2013;2013:602987.

22- Liu Y, Qi H, Sun RG, Chen WF. An investigation into the combined effect of static magnetic fields and different anticancer drugs on K562 cell membranes. Tumori. 2011;97(3):386-92.

23- Sahebjamei H, Abdolmaleki P, Ghanati F. Effects of magnetic field on the antioxidant enzyme activities of suspension-cultured tobacco cells. Bioelectromagnetics. 2007;28(1):42-7.

24- Ju ST, Cui H, Panka DJ, Ettinger R, Marshak-Rothstein A. Participation of target Fas protein in apoptosis pathway induced by CD4+ Th1 and CD8+ cytotoxic T cells. Proc Natl Acad Sci U S A. 1994;91(10):4185-9.

25- Cairns RA, Harris IS, Mak TW. Regulation of cancer cell metabolism. Nat Rev Cancer. 2011;11(2):85-95.

26- Torti SV, Torti FM. Iron and cancer: More ore to be mined. Nat Rev Cancer. 2013;13(5):342-55.

27- Dreher D, Junod AF. Role of oxygen free radicals in cancer development. Eur J Cancer. 1996;32A(1):30-8.

28- Valko M, Rhodes CJ, Moncol J, Izakovic M, Mazur M. Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. Chem Biol Interact. 2006;160(1):1-40.

29- Mansour HH, Hafez HF, Fahmy NM. Silymarin modulates cisplatin-induced oxidative stress and hepatotoxicity in rats. J Biochem Mol Biol. 2006;39(6):656-61.

30- Baek SM, Kwon CH, Kim JH, Woo JS, Jung JS, Kim YK. Differential roles of hydrogen peroxide and hydroxyl radical in cisplatin-induced cell death in renal proximal tubular epithelial cells. J Lab Clin Med. 2003;142(3):178-86.

31- Miyakoshi J. Effects of static magnetic fields at the cellular level. Prog Biophys Mol Biol. 2005;87(2-3):213-23.

32- Tofani S, Barone D, Berardelli M, Berno E, Cintorino M, Foglia L, et al. Static and ELF magnetic fields enhance the in vivo anti-tumor efficacy of cis-platin against lewis lung carcinoma, but not of cyclophosphamide against B16 melanotic melanoma. Pharmacol Res. 2003;48(1):83-90.

33- Sabo J, Mirossay L, Horovcak L, Sarissky M, Mirossay A, Mojzis J. Effects of static magnetic field on human leukemic cell line HL-60. Bioelectrochemistry. 2002;56(1-2):227-31.

34- Bragado P, Armesilla A, Silva A, Porras A. Apoptosis by cisplatin requires p53 mediated p38alpha MAPK activation through ROS generation. Apoptosis. 2007;12(9):1733-42.

35- Dalianis T. Human papillomavirus and oropharyngeal cancer, the epidemics, and significance of additional clinical biomarkers for prediction of response to therapy (review). Int J Oncol. 2014;44(6):1799-805.

Archive of SID

www.SID.ir

effects on fibroblast cultures part 2, the evaluation of the effects of static and Extremely Low Frequency (ELF) magnetic fields on free-radical processes in fibroblast cultures. Bioelectrochem Bioenerg. 1996;39(1):27-30.
44- Masuda H, Tanaka T, Takahama U. Cisplatin generates superoxide anion by interaction with DNA in a cell-free system. Biochem Biophys Res Commun. 1994;203(2):1175-80.
45- Ding GR, Nakahara T, Tian FR, Guo Y, Miyakoshi J. Transient suppression of X-ray-induced apoptosis by exposure to power frequency magnetic fields in MCF-7 cells. Biochem Biophys Res Commun. 2001;286(5):953-7.
46- Köberle B, Tomicic MT, Usanova S, Kaina B. Cisplatin resistance: Preclinical findings and clinical implications. Biochim Biophys Acta. 2010;1806(2):172-82.
47- Holzer AK, Katano K, Klomp LW, Howell SB. Cisplatin rapidly down-regulates its own influx transporter hCTR1 in cultured human ovarian carcinoma cells. Clin Cancer Res. 2004;10(19):6744-9.
48- Beretta GL, Gatti L, Tinelli S, Corna E, Colangelo D, Zunino F, et al. Cellular pharmacology of cisplatin in relation to the expression of human copper transporter CTR1 in different pairs of cisplatin-sensitive and -resistant cells. Biochem Pharmacol. 2004;68(2):283-91.
36- Krzemieniewski M, Debowski M, Dobrzynska A, Zielinski M. Chemical oxygen demand reduction of various wastewater types using magnetic field-assisted Fenton reaction. Water Environ Res. 2004;76(4):301-9.
37- Hao XL, Zou LY, Zhang GS, Zhang YB. Magnetic field assisted Fenton reactions for the enhanced degradation of methyl blue. Chin Chem Lett. 2009;20(1):99-101.
38- Toyokuni S. Role of iron in carcinogenesis: Cancer as a ferrotoxic disease. Cancer Sci. 2009;100(1):9-16.
39- Huang X. Iron overload and its association with cancer risk in humans: Evidence for iron as a carcinogenic metal. Mutat Res. 2003;533(1-2):153-71.
40- Satoh M, Kashihara N, Fujimoto S, Horike H, Tokura T, Namikoshi T, et al. A novel free radical scavenger, edarabone, protects against cisplatin-induced acute renal damage in vitro and in vivo. J Pharmacol Exp Ther. 2003;305(3):1183-90.
41- Kim SJ, Park C, Han AL, Youn MJ, Lee JH, Kim Y, et al. Ebselen attenuates cisplatin-induced ROS generation through Nrf2 activation in auditory cells. Hear Res. 2009;251(1-2):70-82.
42- Scaiano JC. Exploratory laser flash photolysis study of free radical reactions and magnetic field effects in melatonin chemistry. J Pineal Res. 1995;19(4):189-95.
43- Kula B, Dró/.zd/.z M. A study on magnetic field

Archive of SID

www.SID.ir