

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

بسمه تعالی



گزارش نهایی طرح

بررسی مقایسه ای اثرات میدانهای مغناطیسی متناوب با فرکانس خیلی پایین بر روی بیومارکر های سطحی،
آپتوز و پرولیفريشن در رده سلولی و مدل موشی سرطان پستان

کد طرح مصوب جهاد دانشگاهی: ۲۴۳۲

کد مصوب کمیته اخلاق در پژوهش: IR.ACECR.IBCRC.REC.1394.42

مسئول اجرای طرح: دکتر علیرضا مجیدانصاری، دکتر لیلا فرهمند

واحد سازمانی مجری: پژوهشکده معتمد جهاد دانشگاهی

گروه پژوهشی: طب فراگیر در سرطان

ماه و سال اختتام طرح: مرداد ۹۸

مشخصات مسئول و همکاران طرح مطابق پرسشنامه مصوب:

ردیف	نام و نام خانوادگی	مسئولیت در طرح	تخصص	وابستگی سازمانی	جمع کل نفر ساعت همکاری در طرح
۱	علی رضا مجید انصاری	مجری	بیوتکنولوژی دارویی	پژوهشکده معتمد	۳۳۶
۲	لیلا فرهمند	مجری	بیوتکنولوژی دارویی	پژوهشکده معتمد	۵۶
۳	کیوان مجید زاده	همکار	بیوتکنولوژی	پژوهشکده معتمد	۵۶
۴	پریسا حسین پور	همکار	پاتولوژی	پژوهشکده معتمد	۱۶
۵	پیمان شریعت پناهی	همکار	فیزیک	پژوهشکده معتمد	۵۶
۶	حسن صنعتی	همکار	علوم آزمایشگاهی	پژوهشکده معتمد	۲۴۰
۷	پریسا مختاری	همکار	آمار حیاتی	پژوهشکده معتمد	۸
۸	رضوان اسماعیلی	همکار	ژنتیک	پژوهشکده معتمد	۳۲
۹	علی اکبر زارع	همکار	بیوتکنولوژی	پژوهشکده معتمد	۱۶
۱۰	محمد امین جاویدی	همکار	ژنتیک مولکولی	پژوهشکده معتمد	۲۴۰
۱۱	ریحانه قدیریان	همکار	سلولی و مولکولی	پژوهشکده معتمد	۲۴۰

تقدیر و تشکر:

چکیده فارسی

اهداف: در این مطالعه با بررسی مقایسه ای اثرات میدانهای مغناطیسی متناوب با فرکانس خیلی پایین بر روی میزان بیان بیومارکر های سطحی و آپوپتوز در رده سلولی به صورت برون تنی و مدل موشی سرطان پستان به صورت درون تنی، سعی می شود تا اثرات ضد توموری این نوع میدان مشخص گردد.

روش مطالعه: ابتدا سلول های MC4L2 کشت داده شد؛ گروه تست: ۵ روز/۲ساعت در روز در معرض 100mT/1Hz ELF-MF و گروه کنترل: تمام شرایط همانند گروه تیمار به جز اینکه در معرض میدان قرار نگرفتند. آزمایشات به صورت سه تکرار بیولوژیک انجام گردید. پس از تیمار با استفاده از Annexin V/PI فلوسایتومتری میزان آپوپتوز و توسط تست real-time PCR تغییر در بیان ژن ها در سطح mRNA در گروه ها مورد بررسی واقع شد. در آزمایشات درون تنی، موش ها به مدت ۴۰ روز در دو گروه هر روز ۲ساعت و ۶ساعته در معرض میدان قرار گرفتند (در هر گروه ۱۵ موش مورد بررسی قرار گرفتند). سائز تومور ها هر سه روز اندازه گیری شد (جهت بررسی دقیق تر تومورها سونوگرافی نیز انجام گردید). خون موش های گروه کنترل و دو گروه تست، پس از اتمام تیمار، جهت بررسی سایتوکاین ها گرفته شد و سرم آنها جداسازی گردید. جهت بررسی تغییر در بیان مارکرها در سطح پروتئین و میزان القای آپوپتوز در تومور ها، تومورها جداسازی گردید و به ترتیب با استفاده از تست های ایمنونوهیستوشیمی و TUNEL assay مورد بررسی قرار گرفتند.

نتایج: طبق نتایج مشخص شد که سلول های MC4L2 که در معرض میدان قرار گرفتند نسبت به سلول های گروه کنترل به طور میانگین ۴۰٪ بیشتر دچار مرگ سلول شده اند. بیان mRNAهای مربوط به PR و ER افزایش یافته و Her2 و Ki-67 کاهش معنی داری داشت (p value کمتر از 0.05 به صورت معنی دار در نظر گرفته شد). در آزمایشات درون تنی دیده شد که در هر دو گروه تست ۲ و ۶ ساعته در معرض میدان، سائز تومور ها در گروه تست نسبت به گروه کنترل سرعت رشد کمتری داشته است. این اختلاف در گروه ۲ ساعت به صورت معنادار و در ۶ ساعت از لحاظ آماری معنادار گزارش نمی گردد. همچنین بعد از بررسی بیومارکرها در بافت به روش ایمنونوهیستوشیمی مشخص شد که میدان مغناطیسی با فرکانس بسیار کم باعث کاهش MMP9, Ki67, HER2, CD31, VEGF و افزایش CD8, ER, PR شده است. نتایج تست سایتوکاین مشخص کرد γ IFN, IL-1 α , 1 β , 10, 12, 17 α در گروه دو ساعت افزایش داشته و IL-4,6, TNF α , G-CSF, GM-CSF کاهش داشته است. در گروه ۶ ساعت IL-1 α , 4, IL-1 β , 2, 6, 10, 17 α , TNF α , G-CSF, GM-CSF افزایش بیان و کاهش بیان داشته اند. با استفاده از تست تانل مشخص گردید ELF-MF باعث القای آپوپتوز در تومورها شده بود.

نتیجه گیری: تیمار سلول های MC4L2 با ELF-MF نه تنها باعث القای آپوپتوز در این سلول ها می شود، همچنین باعث افزایش بیان PR و کاهش بیان Her2 و Ki-67 در این سلول ها می گردد که نشان دهنده کاهش مشخصات تهاجمی در این سلول هاست. خاصیت ضدتوموری ELF-MF در شرایط درون تنی نیز تایید گردید و این میدان در *in vivo* نیز باعث القای آپوپتوز در سلول های توموری گردید. علاوه بر آن با توجه به کاهش بیان بیومارکرهای مربوط به رگرایی در تومورهای مربوط به نمونه های تیمار شده، می توان نتیجه گرفت ELF-MF می تواند در مسیرهای اساسی مرتبط با متاستاز به عنوان مهارکننده عمل نماید.

کلیدواژه ها: میدان مغناطیسی با فرکانس بسیار پایین، سرطان پستان، آپوپتوز، رده سلولی MC4L2، مدل موشی سرطان پستان