Journal of Ilam University of Medical Sciences

P-ISSN: 1563-4728
E-ISSN: 2588-3135

Evaluation of Anti-Cancer Effects of Caspian Cobra (Naja naja oxiana) Snake Venom in Comparison with Doxorubicin in HeLa Cancer Cell Line and Normal HFF Fibroblast

Fatemeh Javani Jouni[1], Jaber Zafari[2], Elaheh Shams[3], Parviz Abdolmaleki[4], Ali asghar Rastegari[5*]

[1.]Dept of Biomedical Engineering, Faculty of Health, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2.]Laser Application in Medical Sciences Research Center, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran
[3.]Behbahan Faculty of Medical Sciences and Health Services, Behbahan, Iran
[4.]Dept of Biophysics, Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, Iran
[5.]Dept of Molecular and Cell Biochemistry, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran

Article Info

Article type:
Research article

Article History:
Received: 08 June 2021
Revised: 26 June 2021
Accepted: 29 November 2021

**** Correspondence to:***
Ali Asghar Rastegari
Dept of Molecular and Cell Biochemistry, Falavarjan Branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran
Email: aarastegari@gmail.com

A B S T R A C T

Introduction: Cancer is the leading cause of death in most countries. There are several methods used to treat cancer. Doxorubicin is one of the most important chemotherapy drugs that has several side effects, such as infertility, hyperuricemia, neuropathy, and cardiomyopathy. This study aimed to evaluate the anti-cancer effects of *Naja naja oxiana* in comparison with doxorubicin in Hela (Human cervical cancer) and HFF (Human foreskin fibroblast) cell line.

Material & Methods: Hela and normal fibroblast cancer cell lines were exposed to different concentrations (1, 10, 50, 100, and 500 µg/ml) of snake venom and doxorubicin. The MTT method was used to evaluate the IC50 (Inhibitory Concentration) for toxins and drugs. Finally, the results were analyzed using SPSS software (version 19).

Findings: The results show that with increasing concentration and time of treatment with snake venom and doxorubicin, the percentage of Hela and fibroblasts living cells decreases. The highest decrease in the percentage of the viable cells was observed in the Hela cancer cell line treated with a concentration of 500 µg/ml snake venom for 48 h.

Discussion & Conclusion: Snake venom can have a significant inhibitory effect on the percentage of living Hela cancer cells in comparison with doxorubicin.

Keywords: Doxorubicin, Human cervical cancer cells, Snake venom

➢ **How to cite this paper**

Javani Jouni F, Zafari J, Shams E, Abdolmaleki P, Rastegari A. Evaluation of Anti-Cancer Effects of Caspian Cobra (Naja naja oxiana) Snake Venom in Comparison with Doxorubicin in HeLa Cancer Cell Line and Normal HFF Fibroblast. Journal of Ilam University of Medical Sciences. 2022;29(6): 20-27.

© The Author(s)

Publisher: Ilam University of Medical Sciences

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-19]

[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.6.8.0]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.6.20]

مجله دانشگاه علوم پزشکی ایلام
JIUMS
P-ISSN: ۱۵۶۳-۴۷۲۸
E-ISSN: ۲۵۸۸-۳۱۳۵

بررسی آثار ضدسرطانی سم مار کبرا (Naja naja oxiana) در مقایسه با داروی دوکسوروبیسین در ردهٔ سلولی سرطانی HeLa و نرمال فیبروبلاست HFF

فاطمه جوانی جونی[۱]، جابر ظفری[۲]، الهه شمس[۳]، پرویز عبدالمالکی[۴]، علی‌اصغر رستگاری[۵*]

[۱] گروه مهندسی پزشکی، دانشکدهٔ بهداشت، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد پزشکی تهران، تهران، ایران
[۲] مرکز تحقیقات کاربرد لیزر در علوم پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
[۳] دانشکده علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی بهبهان، بهبهان، ایران
[۴] گروه بیوفیزیک، دانشکدهٔ علوم زیستی، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران
[۵] گروه بیوشیمی سلولی و مولکولی، دانشکدهٔ علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران

اطلاعات مقاله

نوع مقاله: پژوهشی

تاریخ دریافت: ۱۴۰۰/۰۳/۱۸
تاریخ داوری: ۱۴۰۰/۰۴/۰۵
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۰/۰۹/۰۸

نویسنده مسئول:
علی اصغر رستگاری
گروه بیوشیمی سلولی و مولکولی، دانشکدهٔ علوم زیستی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران
Email:
aarastegari@gmail.com

چکیده

مقدمه: سرطان عامل اصلی مرگ در بیشتر کشورها است. از روش‌های متعددی برای درمان سرطان استفاده می‌شود. دوکسوروبیسین از مهم‌ترین داروهای شیمی‌درمانی به‌شمار می‌رود که آثار جانبی متعددی مانند ناباروری، هایپراوریسمی، نوروپاتی، کاردیومیوپاتی و... به همراه دارد. هدف از مطالعهٔ حاضر، بررسی آثار ضدسرطانی سم مار ناجا ناجا اکسیانا (Naja naja oxiana) در مقایسه با داروی دوکسوروبیسین در ردهٔ سلولی سرطان Hela (Human cervical cancer) و HFF (Human foreskin fibroblast) است.

مواد و روش ها: رده‌های سلولی سرطان Hela و طبیعی فیبروبلاست در معرض غلظت‌های مختلف (۱، ۱۰، ۵۰، ۱۰۰، ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) سم مار و داروی دوکسوروبیسین قرار گرفتند. به‌منظور بررسی مقدار IC50 (Inhibitory Concentration) برای سم و دارو، از روش MTT استفاده شد. درنهایت، با استفاده از نرم‌افزار SPSS vol.19 نتایج تحلیل گردیدند.

یافته‌ها: نتایج نشان می‌دهد که با افزایش غلظت و زمان تیمار با سم مار و دوکسوروبیسین، درصد سلول‌های زندهٔ Hela و فیبروبلاست کاهش می‌یابد. بیشترین کاهش درصد سلول‌های زنده در ردهٔ سلولی سرطان Hela تیمارشده با غلظت ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر سم مار برای مدت‌زمان ۴۸ ساعت مشاهده شد.

بحث و نتیجه‌گیری: سم مار در مقایسه با دوکسوروبیسین می‌تواند اثر مهارکنندهٔ چشمگیری بر درصد سلول‌های زندهٔ سرطانی Hela داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: سلول‌های سرطانی دهانهٔ رحم انسانی، دوکسوروبیسین، سم مار

استناد: جوانی جونی، فاطمه؛ ظفری، جابر؛ شمس، الهه؛ عبدالمالکی، پرویز؛ رستگاری، علی‌اصغر. بررسی آثار ضدسرطانی سم مار کبرا (Naja naja oxiana) در مقایسه با داروی دوکسوروبیسین در ردهٔ سلولی سرطانی HeLa و نرمال فیبروبلاست HFF. مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، اسفند ۱۴۰۰؛۲۹(۶): ۲۷-۲۰.

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-19]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.6.8.0]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.6.20]

CC BY NC

مقدمه

سرطان یک مشکل اصلی بهداشت عمومی در جهان است و مجموعه‌ای از بیماری‌ها شامل تکثیر سلولی نامنظم و کنترل‌نشده در یک بخش از بدن است که می‌تواند به اندام‌های دیگر متاستاز کند (۲، ۱). آمار جهانی پیش‌بینی می‌کند که میزان سرطان در دهه‌های بعدی افزایش می‌یابد و بیش از ۲۰ میلیون مورد جدید تا سال ۲۰۲۵ پیش‌بینی‌شده است. سرطان علت اصلی مرگ در کشورهای درحال‌توسعه و دومین علت مرگ در کشورهای پیشرفته است (۴، ۳). به علت افزایش سن، سیگار کشیدن، رژیم‌های غذایی نامناسب و نداشتن تحرک جسمی، سرطان در کشورهای درحال‌توسعه در حال افزایش است (۵).

از مهم‌ترین روش‌های درمانی سرطان می‌توان به جراحی، شیمی‌درمانی و پرتودرمانی اشاره کرد که هریک از این روش‌ها عوارض جانبی بسیاری در پی دارد؛ همچنین در این روش‌ها علاوه بر سلول‌های سرطانی، به بافت‌های حساس سالم بدن نیز آسیب می‌رسد. این روش‌های درمانی علاوه بر عوارض بالا مانند سرکوب مغز استخوان، موکوزیت، ناکارایی تخمدان‌ها، هایپراوریسمی، نوروپاتی، کاردیومیوپاتی، سیستیت هموراژیک، مشکلات کلیوی و اختلالات الکترولیتی ممکن است از نظر هزینه برای همهٔ بیماران مقدور نباشد (۹، ۸، ۷، ۶).

دوکسوروبیسین یکی از داروهای رایج در شیمی‌درمانی (۱۰) و از خانوادهٔ آنتراسایکلین است و چهار حلقه دارد. این ترکیب با تشکیل کمپلکس با DNA و DNA توپوایزومراز II، سبب شکست رشتهٔ DNA، مهار توپوایزومراز IIو اختلال در فرایند همانندسازی سلول می‌شود. مصرف این دارو عوارض جانبی فراوانی ازجمله آسیب به بافت‌های سالم مانند قلب، کلیه و... در پی دارد (۱۲، ۱۱).

کشف درمان‌های جدید ضدسرطان، با اثربخشی بالا و سمیت اندک که به‌صورت انتخابی بر سلول‌ها تأثیرگذارند، از دغدغه‌های جوامع پزشکی دنیا است و همیشه یک ضرورت دائمی برای توسعهٔ داروهای جایگزین ضدسرطان با کمترین عوارض جانبی وجود دارد. مطالعهٔ عوامل ضدسرطان به‌دست‌آمده از منابع طبیعی راهبرد مهمی برای توسعهٔ عوامل ضدسرطان است (۱۳).

سم مار از مجموعه‌ای از پروتئین‌ها و پپتیدها تشکیل‌شده است و آثار مختلف درمانی این ماده گزارش‌شده است (۱۵، ۱۴). مسدود کردن کانال‌های یونی مشخص، مهار آنژیوژنز و فعال‌سازی مسیرهای داخل سلولی مانند آپوپتوز سازوکارهای اصلی آثار ضدسرطانی سم مار است (۱۶). ناجا ناجا اکسیانا گونه‌ای بسیار سمی از مار کبرا در آسیای مرکزی است که سم آن سرشار از نوروتوکسین، سیتوتوکسین و کاردیوتوکسین است (۱۷). مطالعهٔ تریژکو و همکاران نشان داد که نوروتوکسین II آزادشده از ناجا ناجا اکسیانا می‌تواند آثار ضدسرطانی در دو ردهٔ سلولی سرطانی L929 و KS62 ایجاد کند (۱۸). مطالعهٔ حاضر با هدف بررسی آثار سم مار کبرا (Naja naja oxiana) در مقایسه با داروی شناخته‌شدهٔ دوکسوروبیسین بر درصد سلول‌های زنده، رده‌های سلولی سرطانی دهانهٔ رحم انسان (HeLa) و سلول‌های طبیعی فیبروبلاست (HFF) انجام‌شده است.

مواد و روش ها

به‌منظور انجام این پژوهش، سلول‌های سرطانی دهانهٔ رحم انسانی (HeLa) و سلول‌های فیبروبلاست (HFF) از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران (۱۰۶×۲ سلول در محیط حاوی ۹۰ درصد FBS و ۱۰ درصد DMSO) تهیه گردید. سلول‌ها در شرایط استریل، در محیط کشت DMEM (Korea Gibco,) سرم جنین گاوی ۱۰ درصد (Aldrich, Sigma Germany)، بافر بیکربنات پتاسیم و HEPPS (Aldrich, Sigma Germany) و آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین و استرپتومایسین (Merck, Germany) در دمای ۳۷ درجه کشت داده شد.

بررسی زنده بودن سلول‌ها: به‌منظور بررسی اثر سمیت داروی دوکسوروبیسین و سم مار ناجا ناجا اکسیانا بر ردهٔ

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-19]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.6.8.0]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.6.20]

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-19]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.6.8.0]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.6.20]

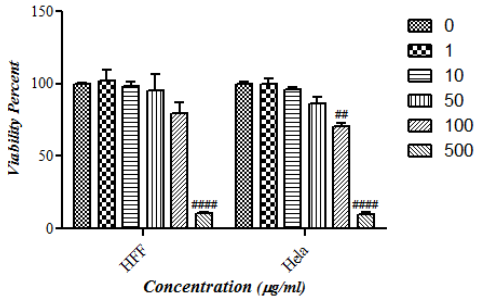
سلول‌های سرطانی HeLa و فیبروبلاست نرمال HFF، از آزمون MTT 2.5-(yl- diphenyltetrazoliumbromide- 2- dimethylthiazol-4.5)-3) (سنجش قدرت احیای رنگ تترازولیوم) استفاده گردید. MTT نمک تترازولیوم محلول در آب است. سلول‌های زنده قادرند شکستی در حلقهٔ MTT ایجاد کنند و این نمک زردرنگ را به رسوب نامحلول فورمازان تبدیل کنند؛ بنابراین، کاهش درصد سلول‌های زنده با میزان بلورهای رسوب فورمازان ارتباط دارد (۱۹). برای انجام این آزمون میکروپلیت ۹۶ خانهٔ استریلی برداشته، به هر چاهک سوسپانسیون سلولی حاوی ۱۰۴ سلول سرطانی HeLa و نرمال HFF افزوده و پس از آن، داروی دوکسوروبیسن و نیز سم ناجا ناجا اکسیانا (Sigma-Aldrich, USA) با غلظت‌های (۱-۱۰-۵۰۰-۱۰۰-۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) به‌طور جداگانه به هر چاهک اضافه گردید و یک چاهک به‌عنوان کنترل در نظر گرفته شد که صرفاً حاوی سلول است و هیچ‌گونه سم و دارو به این چاهک منتقل نشد. هر غلظت ۴ بار تکرار گردید. سپس به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شد و سوپرناتانت دور ریخته شد و به هر چاهک ۱۰۰ میکرولیتر محلول MTT که حاوی ۵ میلی‌گرم از پودر این ماده در ۱ سی‌سی محیط DMEM بدون FBS افزوده گردید و میکروپلیت‌ها به مدت ۴ ساعت، در شرایط دمایی ۳۷ درجهٔ سانتی‌گراد و دی‌اکسید کربن ۲۵ درصد و رطوبت ۹۵ درصد انکوبه شدند؛ سپس محلول رویی چاهک‌ها دور ریخته و به هر چاهک ۱۰۰ میکرولیتر DMSO (Dimethyl sulfoxide) اضافه شد. حدود ۱۰ دقیقه بعد، محلول رویی هر چاهک خارج گردید و جذب نوری توسط دستگاه الایزا ریدر (BioTek ELx808) در طول‌موج ۶۹۰-۵۴۰ نانومتر خوانده شد (۲۰).

برای تعیین کمیت حساسیت انواع سلول‌های انتخاب‌شده، نیمی از غلظت مهاری بازدارندگی (IC50) نیز اندازه‌گیری گردید که غلظت سم موردنیاز برای مهار ۵۰ درصد رشد سلول است. اطلاعات مربوط به تأثیر داروی دوکسوروبیسین و سم ناجا ناجا اکسیانا با شاخص IC50 ارائه شد. IC50ها از طریق رسم منحنی‌های رشد سلول در برابر رقت‌های مختلف دارو و سم و از طریق رسم معادلهٔ رگرسیون غیرخطی منحنی‌های رشد سلول در برابر غلظت‌های دارو و سم مار محاسبه گردید (۲۱).

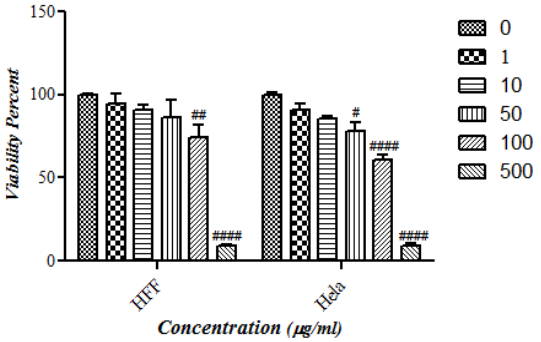
تجزیه‌وتحلیل آماری داده‌ها با نرم‌افزار SPSS vol.19 و آزمون‌های One Way Anova و Tukey صورت پذیرفت. معنی‌داری در سطح ($P\leq0.05$) در نظر گرفته شد. نتایج IC50 به‌وسیلهٔ برنامهٔ Graphpad Prism 5 ترسیم گردید.

یافته ها

به‌منظور بررسی تأثیر داروی دوکسوروبیسین بر ردهٔ سلولی سرطانی HeLa و فیبروبلاست نرمال HFF، آزمون MTT صورت گرفت. پنج غلظت (۱-۱۰-۵۰-۱۰۰-۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) از دارو تهیه شد و در دو زمان مختلف (۲۴ و ۴۸ ساعت) ارزیابی گردید. نتایج نشان داد، غلظت بازدارندگی ۵۰ درصدی این دارو، پس از گذشت ۲۴ ساعت بر ردهٔ سلولی نرمال HFF و بر ردهٔ سلولی سرطانی HeLa، به‌طور میانگین به ترتیب IC50=659.2 µg/ml و IC50=524.1 µg/ml و پس از گذشت ۴۸ ساعت بر ردهٔ سلولی نرمال HFF و بر ردهٔ سلولی سرطانی HeLa، به‌طور میانگین به ترتیب IC50=538.2 µg/ml و IC50=382.1 µg/ml است (شکل شمارهٔ ۱ و ۲).



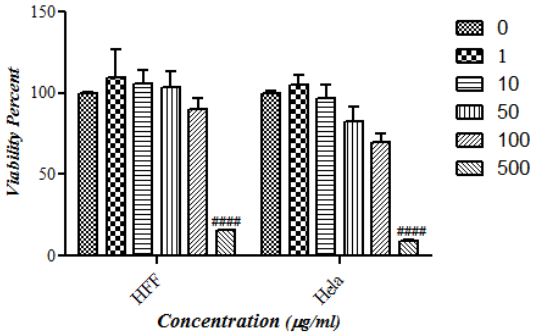
شکل شمارهٔ ۱. آثار بازدارندگی داروی دوکسوروبیسین بر ردهٔ سلولی سرطانی HeLa و فیبروبلاست نرمال HFF در آزمون ۲۴ ساعته. ## نشانگر سطح معناداری $P<0.01$، #### نشانگر سطح معناداری $P<0.0001$



شکل شمارهٔ ۲. تأثیر بازدارندگی داروی دوکسوروبیسین بر ردهٔ سلولی سرطانی HeLaو فیبروبلاست نرمال HFF در آزمون ۴۸ ساعته. # نشانگر سطح معناداری P<0.05، ## نشانگر سطح معناداری P<0.01، #### نشانگر سطح معناداری P<0.0001

برای بررسی سمیت سلولی سم مار ناجا ناجا اکسیانا بر ردهٔ سلولی سرطانی HeLa و فیبروبلاست نرمال HFF با روش MTT، غلظت‌های (۱-۱۰-۵۰-۱۰۰-۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) از سم مار تهیه شد. غلظت بازدارندگی ۵۰ درصدی این دارو، پس از گذشت ۲۴ ساعت بر ردهٔ سلولی نرمال HFF و بر ردهٔ سلولی سرطانی HeLa، به‌طور میانگین به ترتیب IC50=899.2 µg/ml و IC50=504.7 µg/ml و پس از گذشت ۴۸ ساعت، بر ردهٔ سلولی نرمال HFF و رده سلولی سرطانی HeLa، به‌طور میانگین به ترتیب IC50=681.4 µg/ml و IC50=215.1 µg/mlاست (شکل شمارهٔ ۳ و ۴).

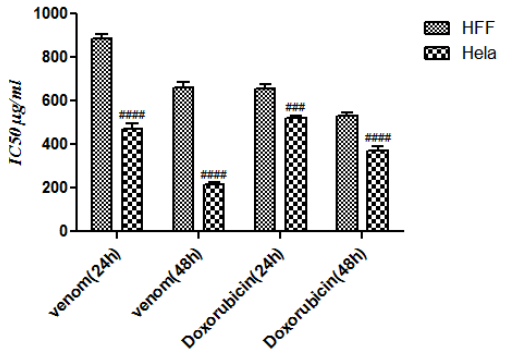
به‌منظور بررسی بیشتر IC50های سلول‌های سرطانی و نرمال تیمارشده با داروی دوکسوروبیسین و سم مار در دو



شکل شمارهٔ ۳. بررسی سمیت سم مار ناجا ناجا اکسیانا بر ردهٔ سلولی سرطانی HeLaو فیبروبلاست نرمال HFF در آزمون ۲۴ ساعته. #### نشانگر سطح معناداری P<0.0001

شکل شمارهٔ ٤. آثار بازدارندگی سم مار ناجا ناجا اکسیانا بر ردهٔ سلولی سرطانی HeLa و فیبروبلاست نرمال HFF در آزمون ۴۸ ساعته. ## نشانگر سطح معناداری P<0.01، #### نشانگر سطح معناداری P<0.0001

زمان مختلف ۲۴ و ۴۸ ساعت ارزیابی گردیدند. نتایج نشان داد که با افزایش غلظت و زمان، درصد سلول‌های زندهٔ سرطانی HeLa به‌طور چشمگیر و معناداری کاهش می‌یابد که در سلول‌های فیبروبلاست طبیعی HFF قابل‌توجه نیست؛ همچنین درصد سلول‌های سرطانی زنده در گروه تیمارشده با سم مار ناجا ناجا اکسیانا در مقایسه با داروی دوکسوروبیسین کمتر است و نیز این سم بر ردهٔ سلولی فیبروبلاست تأثیر بسیار کمتری نسبت به داروی دوکسوروبیسین داشته است. بیشترین کاهش نسبت به گروه کنترل در غلظت ۵۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر سم مار ناجا ناجا اکسیانا در مدت‌زمان ۴۸ ساعت مشاهده شد (شکل شمارهٔ ۵).



شکل شماره ۵. میزان IC50های رده‌های سلولی سرطانی HeLa و فیبروبلاست نرمال HFF تیمارشده با چهار گروه آزمایش: ۱. سم مار ناجا ناجا اکسیانا در مدت‌زمان ۲۴ ساعته؛ ۲. سم مار ناجا ناجا اکسیانا در مدت‌زمان ۴۸ ساعته؛ ۳. داروی دوکسوروبیسن در مدت‌زمان ۲۴ ساعته؛ ۴. داروی دوکسوروبیسن در مدت‌زمان ۴۸ ساعته. #### نشانگر سطح معناداری P<0.0001

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-19]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.6.8.0]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.6.20]

بحث و نتیجه‌گیری

درمان سرطان‌ها بسیار پیچیده است و در حال حاضر، از روش‌های درمانی متداول و نوظهوری مانند شیمی‌درمانی، درمان‌های کاتالیزوری، درمان‌های فتودینامیکی و رادیوتراپی استفاده می‌شود که هریک عوارض جانبی گسترده‌ای دارند (۲۲). شیمی‌درمانی یکی از درمان‌های اصلی در بیشتر سرطان‌ها است؛ اما داروهای شیمی‌درمانی تأثیر بسیار مضر بر دستگاه گوارش، دستگاه تناسلی و سایر اندام‌ها دارند (۲۳).

دوکسوروبیسین با نام تجاری آدریامایسین، یکی از مهم‌ترین و شناخته‌شده‌ترین داروهای ضدسرطانی است. این دارو طیف اثر ضدتوموری بالایی دارد و برای درمان تومورهای سخت و بدخیمی‌های خونی استفاده می‌شود. دوکسوروبیسین با قرار گرفتن در میان دو جفت باز DNA و باز کردن رشته‌های آن، همانندسازی DNA را مهار می‌کند و از این طریق، اثر سمی خود را بر سلول اعمال می‌کند؛ اما درمان با این دارو به عوارض حاد که برگشت‌پذیر و قابل‌درمان است و عوارض مزمن که غیرقابل‌برگشت است، منجر می‌شود (۲۴).

با وجود این، محققان همیشه در تلاش برای یافتن راهی برای درمان سرطان با عوارض جانبی کمتر بوده‌اند؛ بنابراین، جستجوی درمان‌های ضدسرطان جایگزین، به‌ویژه از محصولات طبیعی، بسیار ضروری به‌نظر می‌رسد (۲۵). سموم حیوانات فعالیت‌های بیولوژیکی گسترده‌ای بر اساس اجزای زیست فعال آن دارند (۲۶). آثار ضدسرطانی یکی از مهم‌ترین و اولین آثار گزارش‌شده از سم حیوانات است (۲۷).

آجیت و همکاران در سال ۲۰۰۹ بیان داشتند که زهر مار ترکیبات وسیعی دارد که سبب آپوپتوزیس و متاستاز سلولی می‌شود و در شرایط In vivo و In vitro اثر مهاری روی تومور دارد و ممکن است در درمان سرطان کاربرد داشته باشد (۲۸). چترجی در سال ۲۰۱۸، مطالعه‌ای در رابطه با درمان سرطان با استفاده از سموم حیوانات انجام داد و مشخص شد سموم حیوانات هم در درمان سرطان و هم به‌عنوان تسکین‌دهندهٔ درد مؤثر هستند (۲۹). در یک مطالعهٔ مشابه، سایتوتوکسین استخراج‌شده از مار ناجا آترا آثار سمیت سلولی را بر رده‌های سلولی سرطان لوسمی انسانی K562 نشان داد (۳۰). مطالعات یادشده نتایج مشابهی با مطالعهٔ حاضر دارند. نتایج تأثیر غلظت‌های مختلف ناجا ناجا اکسیانا بر درصد سلول‌های هلا نشان می‌دهد که با افزایش غلظت زهر، درصد سلول‌های زنده کاهش می‌یابد که در سلول‌های سرطانی HeLa در غلظت‌های ۵۰ و ۱۰۰ و ۵۰۰ قابل‌توجه است. می‌توان استنباط کرد که با افزایش زمان و مدت‌زمان درمان با سم مار، درصد سلول‌های زنده کاهش می‌یابد که در سلول‌های سرطانی هلا چشمگیر است؛ اما در فیبروبلاست های طبیعی قابل‌توجه نیست.

در سال ۲۰۱۸، باراتی و همکاران مطالعه‌ای برای ارزیابی سمیت و آثار ضدسرطانی فراکسیون‌های حاصل از سم مار کبرا (ناجا ناجا اکسیانا) روی ردهٔ سلولی لوسمی لنفوبلاستیک حاد انجام دادند. در این مطالعه، سم کبرای ایرانی لیوفیلیزه شد و سپس با استفاده از روش BCA غلیظ گردید. سم توسط فیلتراسیون و کروماتوگرافی خالص شد. فعالیت ضدسرطانی فراکسیون‌ها با استفاده از روش MTT ارزیابی گردید. نتایج نشان داد که ترکیبات ضدسرطانی طبیعی حاصل از سم مار ناجا ناجا اکسیانا می‌تواند به مبارزه با سرطان کمک کند. این اولین گزارش از یک بخش ضدسرطانی کبرای ایرانی است که اثر سمی بر ردهٔ سلولی لوسمی لنفوبلاستیک حاد و اثر سمی کمتری بر ردهٔ سلولی طبیعی دارد (۳۱). کولی پارا و همکاران در سال ۲۰۱۴، مطالعه‌ای در رابطه با آثار سلول‌های NK فعال‌شده با سم را در رده‌های سلولی سرطان ریه A549 و NCI-H 460 بررسی کردند که به‌طور چشمگیری رشد سلول‌های سرطانی ریه مهار می‌شود (۳۲). در مطالعه دیگری، ذکرویی و همکاران اثر لیپید مشتق‌شده از سم مار Marcrovipera lebetina بر سلول‌های سرطانی رودهٔ بزرگ انسان را در داخل بدن و در شرایط آزمایشگاهی بررسی نمودند. نتایج

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-19]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.6.8.0]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.6.20]

مشابهی در این مطالعه مشاهده شد و این ماده از گسترش آدنوکارسینومای رودۀ بزرگ انسانی در موش‌ها جلوگیری کرد (۳۳).

نتایج پژوهش حاضر همسو با نتایج سایر مطالعات، تأییدکنندۀ اثر ضدسرطانی سم مار ناجا ناجا اکسیانا بر سلول‌های سرطانی HeLa است. سم مار ناجا ناجا اکسیانا در مقایسه با داروی شیمی‌درمانی دوکسوروبیسین، آثار ضدسرطانی چشمگیرتری دارد و نیز تأثیر کمتری نسبت به داروی دوکسوروبیسین بر ردۀ سلولی فیبروبلاست طبیعی می‌گذارد؛ بنابراین، با انجام تحقیقات بیشتر روی رده‌های سلولی سرطانی متعدد و نیز در مقایسه با داروهای شیمی‌درمانی دیگر می‌توان در درمان سرطان از این مادۀ طبیعی استفاده کرد و از این نوع شیوۀ درمان که عوارض جانبی کمتری دارد، در مهار سلول‌های سرطانی بهره برد.

تشکر و قدردانی

این تحقیق در قالب طرح پژوهشی با شمارۀ طرح ۳۰۱/۲۸۹۶۷ با حمایت مالی دانشگاه آزاد اسلامی واحد فلاورجان انجام‌گرفته است. بدین‌وسیله نویسندگان مطالعه از همه افرادی که در انجام این پژوهش ما را یاری کردند، کمال تشکر و قدردانی را دارند.

References

1. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. Cancer J Clin2019;69:30-4. doi. 10.3322/caac.21551
2. Siegel RL, Miller KD, Jemal A. Cancer statistics. Can J Clin 2020;70:30-7 doi.10.3322/caac.21590
3. Afsar B, Afsar R, Ertuglu L, Kuwabara M, Ortiz A, Covic A, et al. Renin angiotensin system and cancer: epidemiology cell signaling genetics and epigenetics. Clini Trans Oncol 2021;23:682-96. doi. 10.1007/s12094-020-02488-3.
4. Mattiuzzi C, Lippi G. Current cancer epidemiology. J Epidemiol Glob Health2019;9:217-22. doi.10.2991/ jegh.k.191008.001.
5. Kumar P, Singh G, Rai V. Evaluation of COMT gene rs4680 polymorphism as a risk factor for endometrial cancer. Indian J Clin Biochem 2020;35:63-71. doi.10.1007/s12291-018-0799-x.
6. Nevala WK, Buhrow SA, Knauer DJ, Reid JM, Atanasova EA, Markovic SN Antibody targeted chemotherapy for the treatment of melanoma. Can Res 2016;76:3954-64. doi.10.1158/0008-5472. CAN-15-3131.
7. Savard J, Ivers H, Savard MH, Morin CM. Cancer treatments and their side effects are associated with aggravation of insomnia: results of a longitudinal study. Cancer 2015;121:1703-11. doi.10.1002/ cncr.29244.
8. Miller KD, Siegel RL, Lin CC, Mariotto AB, Kramer JL, Rowland JH, et al. Cancer treatment and survivorship statistics 2016. Cancer J Clin 2016;66:271-89. doi.10.3322/caac.21349.
9. Fanipakdel A, Elyasi S, Mahdikooshiar M, Jannatiyazdanabad M, Marouzi A, Asgarian M. Identification and analysis of adverse drug reactions associated with colorectal and gastric cancer chemotherapy in hospitalized patients. Med J Mashhad Uni Med Sci2018;61:921-30.
10. Wakharde AA, Awad AH, Bhagat A, Karuppayil SM. Synergistic activation of doxorubicin against cancer a review. Am J Clin Microbiol Antimic2018; 1: 1009.
11. Kelleni MT, Amin EF, Abdelrahman AM. Effect of metformin and sitagliptin on doxorubicin-induced cardiotoxicity in Rats impact of oxidative stress inflammation and apoptosis. J Toxicol 2015; 1-8. doi.10.1155/2015/424813
12. Rivankar S. An overview of doxorubicin formulations in cancer therapy. J Can Res Therap 2015; 10: 853. doi.10.4103/0973-1482.13926
13. Riyasat A, Zeenat M, Ghulam MD. New anticancer agents recent developments in tumor therapy. Ant Can Res2012; 32: 2999-3006.
14. Perezpeinado C, Defaus S, Andreu D. Hitchhiking with Nature snake venom peptides to fight cancer and superbugs. Toxins 2020;12:255. doi.10.3390/ toxins12040255.
15. Urra FA, Arayamaturana R. Putting the brakes on tumorigenesis with snake venom toxins new molecular insights for cancer drug discovery. Sem Can Biol 2020; 2:221-5. doi.10.1016/j.semcancer. 2020.05.006.
16. Li L, Huang J, Lin Y. Snake venoms in cancer therapy: past, present and future. Toxins2018;10:346. doi.10.3390/toxins10090346.
17. Ebrahim K, Vatanpour H, Zare A, Shirazi FH, Nakhjavani M. Anticancer activity a of caspian cobra snake venom in human cancer cell lines via induction of apoptosis. Iranian J Pharm Res2016;15:101.
18. Strizhkov B, Blishchenko EY, Satpaev D, Karelin A. Both neurotoxin II from venom of Naja naja oxiana and its endogeneous analogue induce apoptosis in tumor cells. FEBS lett 1994;340:22-4. doi.10.1016/0014-5793(94)80165-7.
19. Shams E, Javanijouni F, Zafari J, Monajemi ., Abdolmaleki P. Effect of static magnetic field on the rate of proliferation and viability in hela cancer cells and normal fibroblasts. Horiz Med Sci 2017;23:7-12.
20. Zamanian M, Noormohammadi Z, Akbarzadeh T, Bineshian F, Sharifi Z. Comparison of MTT and trypan blue methods in determining the survival of vero cell line in HSV1 infection. Sci J Iran Blood Trans Org2021;18: 18-26.
21. Ulukaya E, Colakogullari M, Wood EJ. Interference

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-19]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.6.8.0]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.6.20]

by anti-cancer chemotherapeutic agents in the MTT-tumor chemosensitivity assay. Chemotherapy 2004; 50:43-50. doi.10.1159/000077285.
22. Miller KD, Nogueira L, Mariotto AB, Rowland JH, Yabroff KR, Alfano CM, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2019. CA: a cancer j Clin 2019;69:363-85. doi.10.3322/caac.21565.
23. Esghaei M, Ghaffari H, Esboei BR, Tapeh ZE, Salim FB, Motevalian M. Evaluation of anticancer activity of Camellia silences in the Caco2 colorectal cancer cell line. Asian Pacif J Can Preve2018;19:1697. doi.10.22034/APJCP.2018.19.6.1697.
24. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, et al. Doxorubicin pathways pharmacodynamics and adverse effects. Pharm Genom2011; 21: 440-6. doi.10.1097/FPC. 0b013e32833ffb56.
25. Gottesman MM. Mechanisms of cancer drug resistance. Ann Rev Med2002;53:615-27. doi. 10.1146/annurev.med.53.082901.103929.
26. Chaisakul J, Hodgson WC, Kuruppu S, Prasongsook N. Effects of animal venoms and toxins on hallmarks of cancer. J Can 2016;7:1571. doi.10.7150/jca.15309. ecollection 2016.
27. Pal P, Roy S, Chattopadhyay S, Pal TK. Medicinal value of animal venom for treatment of cancer in humans a review. World Sci New2015;22:128-44.
28. Ajit S, Narang AS, Divyakant S, Desai DS. anticancer drug development. Pharm Pers Can Therap 2009, 49-92. doi.10.1007/978-1-4419-0131-6_2.
29. Chatterjee B. Animal venoms have potential to treat cancer. Cur Top Med Chem2018;18:2555-66. doi.10.2174/1568026619666181221120817 .
30. Yang SH, Chien CM, Lu MC, Lu YJ, Wu ZZ, Lin SR. Cardiotoxin III induces apoptosis in k562 cells through a mitochondrial mediated pathway. Clin Exp Pharmacol Physiol 2005;32:515-20. doi.10.1111/j.1440-1681.2005.04223.x.
31. Barati M, Davoudi DF.[Evaluation of toxicity and anticancer activity of isolated fraction from the venom of Iranian cobra snake on acute lymphoblastic leukemia cells]. J Cell Tis 2018; 8:250-260. (Persian) doi. 10.29252/JCT.8.3.250.
32. Kollipara PS, Heewon CJH, Jung YY, Yoon HS, Park MH, Song MJ, et al. Enhanced anti-cancer effect of snake venom activated NK cells on lung cancer cells by inactivation of NF-κB. Biomole Therap 2014;22:106. doi.10.4062/biomolther.2013.103.
33. Zakraoui O, Marcinkiewicz C, Aloui Z, Othman H, Grepin R, Haoues M, et al. Lebein a snake venom disintegrin suppresses human colon cancer cells proliferation and tumor induced angiogenesis through cell cycle arrest, apoptosis induction and inhibition of VEGF expression. Mole Carcinogene 2017;56:18-35. doi.10.1002/mc.22470

[Downloaded from sjimu.medilam.ac.ir on 2024-04-19]
[DOR: 20.1001.1.15634728.1400.29.6.8.0]
[DOI: 10.52547/sjimu.29.6.20]