



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی کرمانشاه

عنوان:

بررسی اثر Melittin بر اتوفازی القا شده توسط
Everolimus در سلول‌های سرطانی سینه انسانی رده
MCF-7

برگرفته از طرح شماره ۴۰۱۰۷۳۳

نام و نام خانوادگی استاد:

دکتر علی قنبری

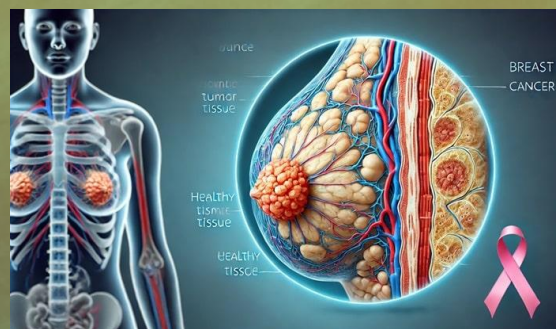
گروه:

علوم تشریحی



سرطان سینه

سرطان سینه شایع‌ترین سرطان در بین زنان و یکی از مهمترین علل مرگ در میان آن‌هاست. مطالعات نشان می‌دهد که میزان مرگ و میر سرطان سینه در مناطق کمتر توسعه یافته بیشتر می‌باشد. تخمین زده شده است که در سال ۲۰۰۸ حدود ۸ میلیون مرگ در نتیجه بیماری‌های بدخیم ثبت شده که تخمین زده می‌شود این رقم در سال ۲۰۳۰ به حدود ۱۱ میلیون برسد. عوامل خطر ساز جهت ابتلا به سرطان پستان شامل جنسیت مؤنث، چاقی، عدم فعالیت بدنی، درمان جایگزینی هورمون پس از یائسگی، پرتوهای یونیزان، آغاز قاعدگی در سن‌های پائین‌تر، دیر بچه‌دار شدن یا عدم بارداری، سابقه قبلی سرطان پستان و سابقه خانوادگی سرطان پستان است. در حدود ۵-۱۰٪ موارد زمینه ژنتیکی و از والدین به ارث می‌رسد.



روش اصلی برای درمان سرطان سینه، جراحی است. روش‌های درمانی اضافی شامل رادیوتراپی، شیمی درمانی و هورمون درمانی است. یکی از محدودیت‌های اصلی روش‌های درمانی کنونی این است که درمان‌های سیستمیک برای بیماری متاستاتیک قابل درمان نیستند. در این زمینه، ژن درمانی ممکن است یک مکمل مفید یا جایگزینی برای روش‌های درمانی مرسوم باشد.

رده سلولی MCF-7

MCF-7 یک لاین سلولی از سرطان سینه است که در سال ۱۹۷۰ از یک زن مسن قزاقستانی جدا شد. MCF-7 مخفف 7 Michigan Cancer Foundation است که به موسسه ای در دیترویت ایالات متحده امریکا بر می‌گردد که در آن دکتر هربرت سول و همکارانش برای اولین بار این لاین سلولی را جدا کردند. قبل از جداسازی و کشف MCF-7، امکان تعیین یک لاین سلولی از سرطان سینه که قابلیت و توانایی زنده ماندن بیش از چند ماه را داشته باشد برای محققان سرطان وجود نداشت.

مشخصات و ویژگی‌های MCF-7

Invasive Ductal Carcinoma	تومور اولیه
Pleural Effusion	منشا سلولی
دارد	گیرنده استروژنی
دارد	پاسخ تکثیر شونده در معرض استروژن
دارد	گیرنده پروژسترونی
ندارد	ژن هم افزایی ERBB2 (یا بیان HER2/neu pro)
فقط همراه با مکمل استروژنی دارد	قابلیت ایجاد تومور در موش
Luminal Epithelial	فنوتیپ سلولی

این رده سلولی خصوصیات متعددی از اپیتلیوم تمایز یافته‌ی پستان دارد که شامل:

- ۱- توانایی ایجاد استرادیول با گیرنده‌های سیتوپلاسمی استروژن
- ۲- قابلیت ایجاد توده

اورولیموس (Everolimus)

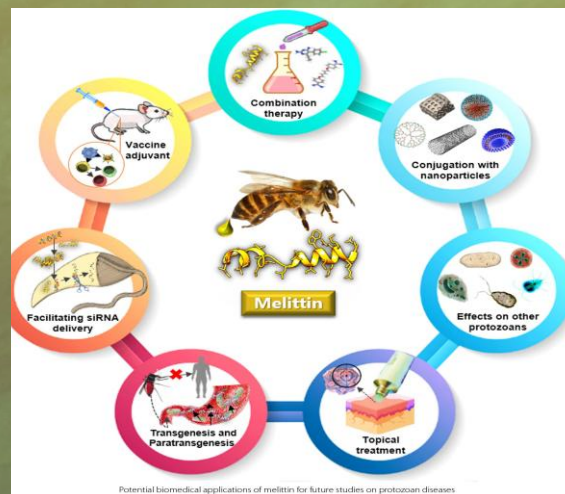
اورولیموس با نام تجاری Afinitor, Zortress, Votubia, Certican دارویی است که برای درمان برخی از انواع سرطان تجویز می‌شود. این دارو برای سرطان‌های کلیه، سرطان‌های دستگاه گوارش، برخی از سرطان‌های ریه، سرطان پیشرفته سینه و سرطانی که از پانکراس پخش شده است، تجویز می‌شود. همچنین می‌تواند در کنار سایر داروها برای جلوگیری از رد پیوند عضو استفاده شود. این دارو با سرکوب سیستم ایمنی، این کار را انجام می‌دهد.

اشکال دارویی اورولیموس به صورت قرص با دوزهای متنوع موجود است. همچنین افینیتور یکی از برندهای داروی اورولیموس می‌باشد که در درمان سرطان کاربرد دارد. زورترس نیز از دیگر برندهای اورولیموس است که برای جلوگیری از رد پیوند عضو استفاده می‌شود. سرتیکان (Certican) نیز از دیگر برندهای خارجی داروی اورولیموس می‌باشد. قرص نئوراپا (Neorapa) نیز از برندهای ایرانی داروی اورولیموس است که توسط شرکت داروسازی عیبدی تولید می‌شود.

با وجود پیشرفت‌های اخیر در درمان سرطان، مقاومت دارویی هنوز یکی از موانع اصلی درمان موفقیت‌آمیز است. بنابراین لازم است راهبردهای جدیدی برای غلبه بر این مشکل تدوین شود. اخیراً استفاده از ترکیبات دارویی پرکاربردترین روش درمانی برای بیماری‌های کشنده‌ای مانند سرطان است. هدف اصلی این استراتژی دستیابی به اثر درمانی سینرژیک، کاهش دوز و سمیت و به حداقل رساندن یا به تأخیر انداختن ایجاد مقاومت دارویی است. نتیجه تعاملات هم‌افزایی می‌باشد. امروزه استفاده از چندین داروی ضد سرطان به‌طور گسترده در درمان انواع سرطان‌ها استفاده می‌شود.

ملیتین (Melittin)

ملیتین از مهمترین ترکیبات موجود در زهر زنبور عسل است و اثرات ضدسرطانی آن نشان داده است. این ماده تقریباً ۵۰ درصد از وزن خشک زهر را به خود اختصاص می‌دهد. درد ناشی از نیش زنبور عسل بیشتر به دلیل وجود این ماده است. ملیتین یک باز قوی است و حدوداً ۲۶ اسید آمینه را در خود جای داده است. ملیتین به عنوان یکی پلی‌پپتید شناخته می‌شود. استفاده از سموم مثل سم زنبور عسل (ملیتین) که یک پپتید سمی محلول در آب است در طب سوزنی در درمان بیماری‌هایی مانند آرتروز روماتیسم و بیماری‌های پوستی کاربرد دارد. علاوه بر این، ملیتین در درمان سرطان‌های سینه، پروستات، مثانه، ریه، کبد و معده هم استفاده شده است. همچنین دارای اثرات مهاري بر تکثیر سلول‌های سرطانی دارد.



این پپتید به سرعت با غشای سلولی فسفولیپید ارتباط برقرار کرده و در جهت جانبی غشا حرکت و باعث نقص ساختاری و ایجاد منافذ در غشای سلولی می‌شود علاوه بر این هنگامی که به محیط داخل سلول می‌رسد می‌تواند به‌طور مشابه بر روی غشای داخلی اندامک‌ها عمل کند و باعث ایجاد تغییرات بیوشیمیایی می‌شود که در نهایت مرگ سلولی اتفاق می‌افتد.

تأثیر دو داروی ملیتین و اورولیموس بر سرطان سینه

به دلیل افزایش شیوع سرطان سینه و مقاومت در برابر شیمی درمانی و همچنین عدم وجود درمان کاملی برای این بیماری تأثیر دو داروی ملیتین و اورولیموس رو به منظور کاهش دوز داروی شیمی درمانی و به حداقل رساندن اثرات نامطلوب بررسی نمودیم. با توجه به این که هر دو ماده در مهار سرطان سینه دخیل هستند لذا تأثیر همزمان این دو ماده رو بر القای اتوفاژی در رده ی سلولی سرطان سینه انسانی بررسی شد.

ما مشاهده کردیم که ملیتین و اورولیموس زنده‌مانی سلولی را به صورت وابسته به غلظت و زمان کاهش دادند و تیمار ترکیبی اثر هم افزایی نشان داد. پس از درمان ۲۴ ساعته با غلظت IC50، کاهش قابل توجهی در اتوفاژی در گروه ترکیبی نسبت به گروه تحت درمان با اورولیموس مشاهده شد. داده‌های Real-time PCR نیز نتایج به‌دست آمده از تست اتوفاژی را تأیید کرد.

نتایج مطالعه ما نشان داد که ملیتین از طریق مسدود کردن فرآیند اتوفاژی و در نتیجه حذف بیشتر سلول‌های سرطان سینه، مقاومت سلول‌های سرطان سینه انسان را کاهش می‌دهد یا حساسیت آن‌ها به اورولیموس را افزایش می‌دهد. به بیان دیگر، ملیتین باعث کاهش مقاومت دارویی سرطان سینه و افزایش کارایی درمان می‌شود.

Fathi S, Jalili C, Rashidi I, Ghanbari A. The Effect of Melittin on Autophagy Induced by Everolimus in MCF-7 Human Breast Cancer Cells. Journal of Kermanshah University of Medical Sciences. 2025;29(1):e142464.