

چکیده پایان نامه شماره 28687. کارشناسی ارشد در رشته ایمنی شناسی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه ارومیه.

سال تحصیلی 1403-04

نگارنده: امیر حسین رضائی فر

عنوان پایان نامه: اثرات فلوبندازول و دوکسوروبیسین بر روی تکثیر سلول های سرطان پروستات رده

LNCaP

چکیده:

سرطان پروستات دومین بدخیمی شایع در مردان جهان است و عوامل متعددی چون سن، قومیت، عوامل ژنتیکی و رژیم غذایی در ایجاد آن نقش دارند. فلوبندازول به عنوان یک داروی ضدانگل از خانواده بنزیمیدازول ها، اخیراً مورد توجه تحقیقات سرطان قرار گرفته و اثرات ضدسرطانی آن در مدل های مختلف توموری به اثبات رسیده است. مکانسیم ضدسرطانی فلوبندازول عمدتاً شامل اختلال در ساختار میکروتوبول سلولی، توقف چرخه سلولی و فعال سازی مسیرهای آپوپتوز وابسته به کاسپاز-3 می باشد. از این رو، در این مطالعه به بررسی اثرات ضدسرطانی فلوبندازول و دوکسوروبیسین و اثر ترکیبی این دو دارو بر روی سلول های سرطان پروستات رده LNCaP پرداخته شد. بدین منظور سلول های سرطان پروستات (LNCaP) کشت داده شده و با غلظت های مختلفی از فلوبندازول و دوکسوروبیسین و ترکیبی از این دو دارو تیمار شدند. سمیت سلولی توسط آزمون های تریپان بلو، MTT و LDH ارزیابی شد. میزان بروز آپوپتوز و نکروز با استفاده از میکروسکوپ فلورسانس و رنگ آمیزی آکریدین اورنج و پروپویدیوم یداید مورد بررسی قرار گرفت. تست سنجش کلونوژنیک، توانایی تکثیر و تشکیل کلنی سلول ها را پس از تیمار تعیین کرد. در سطح مولکولی، بیان ژن های مرتبط با آپوپتوز با استفاده از تکنیک qRT-PCR کمی سازی شد. تمامی داده ها حداقل سه بار تکرار شده و با استفاده از آزمون آماری ANOVA و تست توکی، با در نظر گرفتن $P \leq 0.05$ به عنوان سطح معنی داری، تحلیل شدند تا نتایج قابل اعتمادی از پاسخ سلول ها به تیمارها ارائه شود. نتایج حاکی از آن است که هر سه نوع تیمار، در غلظت های مشخص، توانایی القای کاهش 50 درصدی در زندهمانی سلول ها (IC50) را دارا می باشند. به طور خاص، مشاهده شد که دوکسوروبیسین به تنهایی بیشترین میزان کاهش زندهمانی را در مقایسه با فلوبندازول نشان داده است. درمان ترکیبی در مقایسه با فلوبندازول به تنهایی، منجر به کشندگی سلولی بیشتری گردیده است. از جنبه ای دیگر، در مقایسه با دوکسوروبیسین به صورت تک درمانی، گروه ترکیبی اثربخشی بالاتری را به نمایش گذاشته که این یافته می تواند دلالت بر پتانسیل کاهش دوز و عوارض جانبی دوکسوروبیسین در پروتکل های درمانی آتی داشته باشد. این مطالعه نشان داد که ترکیب دوکسوروبیسین و فلوبندازول اثر هم افزایی در القای مرگ سلولی در سلول های سرطانی پروستات (LNCaP) دارد، به طوری که در غلظت های بالاتر، گروه ترکیبی با افزایش فعالیت کاسپاز-3، افزایش نسبت BAX/BCL-2، افزایش آزادسازی LDH و کاهش تشکیل کلنی، نسبت به تک درمانی ها عملکرد بهتری نشان داد. دوکسوروبیسین به تنهایی در کاهش زندهمانی و فعالیت میتوکندریایی سلول ها قوی تر از فلوبندازول عمل کرد، در حالی که فلوبندازول در القای کاسپاز-3 مؤثرتر بود؛ با این حال، ترکیب این دو دارو با فعال سازی همزمان مسیرهای آپوپتوزی، به ویژه در غلظت های بالاتر، اثرات ضد سرطانی را تقویت کرده و پتانسیل درمانی قابل توجهی را برای سرطان پروستات ارائه داد.

واژگان کلیدی : فلوبندازول، سرطان پروستات، دوکسوروبیسین، اثر هم افزایی