

چکیده

کارسینوم سلول‌های کبدی (HCC) یکی از چالش‌های عمده سلامت جهانی است که به دلیل شیوع بالا و نرخ مرگومیر قابل‌توجه، مورد توجه ویژه‌ای قرار گرفته است. روش‌های شیمی‌درمانی رایج، مانند دوکسوروبیسین، با عوارض جانبی شدید و بروز مقاومت دارویی همراه هستند. در سال‌های اخیر، درمان‌های مبتنی بر اگزوزوم به دلیل توانایی در تعدیل میکرومحیط تومور و افزایش هدفمندی انتقال دارو، به‌عنوان یک استراتژی نوین مطرح شده‌اند. ژل رویال (RJ) به دلیل خواص زیستی متعددی از جمله فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدتوموری مورد بررسی قرار گرفته است. این مطالعه اثرات ضدتکثیری اگزوزوم‌های مشتق‌شده از ژل رویال بر رده سلولی سرطان کبد HepG2 را ارزیابی می‌کند. اگزوزوم‌ها با استفاده از روش رسوبدهی از ژل رویال جداسازی و با استفاده از تکنیک‌های DLS، میکروسکوپ الکترونی عبوری (TEM) و فلوسایتومتری برای بررسی مارکر CD63 مشخصه‌یابی شدند. غلظت پروتئین‌های اگزوزومی با روش برادفورد اندازه‌گیری شد. اثرات سمیت سلولی اگزوزوم‌های مشتق از ژل رویال و دوکسوروبیسین بر سلول‌های HepG2 با روش MTT بررسی و مقادیر IC_{50} تعیین گردید. علاوه بر این، آزمایش خراش (scratch test) جهت ارزیابی مهاجرت سلولی و تست Real-time PCR برای سنجش میزان بیان ژن‌های Caspase-3، Bax و BCL2 در سلول‌های مذکور پس از تیمار با غلظت IC_{50} دوکسوروبیسین و اگزوزوم انجام شد. اگزوزوم‌های جداسازی‌شده از ژل رویال دارای ساختار کروی با اندازه‌ی میانگین 96 نانومتر بودند و حضور مارکر CD63 در سطح آن‌ها تأیید شد که ماهیت اگزوزومی آن‌ها را نشان می‌دهد. بررسی سمیت سلولی نشان داد که این اگزوزوم‌ها به‌صورت وابسته به غلظت، میزان زنده‌مانی سلول‌های HepG2 را کاهش می‌دهند ($IC_{50} = 743/6$ میکروگرم بر میلی‌لیتر)، در حالی که دوکسوروبیسین سمیت سلولی قوی‌تری نشان داد ($IC_{50} = 0/6374$ میکروگرم بر میلی‌لیتر). تست خراش نشان داد که هر دو تیمار موجب کاهش معنادار مهاجرت سلولی در مقایسه با گروه کنترل شدند. بررسی بیان ژنی نشان داد که Caspase-3 و Bax به‌طور معناداری افزایش و BCL2 کاهش یافتند، که نشان‌دهنده القای مسیرهای آپوپتوزی در سلول‌های سرطانی است. هرچند دوکسوروبیسین اثر قوی‌تری بر القای آپوپتوز داشت، اما اگزوزوم‌های ژل رویال نیز اثرات ضدسرطانی قابل‌توجهی نشان دادند. نتایج این مطالعه نشان داد که اگزوزوم‌های مشتق از ژل رویال اثرات ضدسرطانی قابل‌توجهی بر سلول‌های HepG2 دارند و با کاهش تکثیر و مهاجرت سلولی و افزایش بیان

ژن‌های پروآپوپتوتیک مانند Bax و Caspase-3 و کاهش بیان BCL2، موجب القای آپپتوز می‌شوند. هرچند دوکسوروبیسین قدرت بیشتری در مهار رشد سلولی نشان داد، اما اگزوزوم‌های ژل رویال به‌عنوان یک گزینه درمانی طبیعی و نوین، پتانسیل بالایی در کاهش اثرات جانبی داروهای شیمی‌درمانی و افزایش کارایی درمان‌های سرطان کبد دارند. مطالعات درون‌تنی (In vivo) و بالینی و نیز بررسی مکانیسم‌های دقیق‌تر و کاربردهای بالینی این اگزوزوم‌ها توصیه می‌شود.

واژه‌های کلیدی: سرطان کبد، اگزوزوم، ژل رویال، HepG2، آپپتوز.