



مقایسه اثرات سه ترکیب کومارینی بر میزان سمیت سلولی داروی سیس پلاتین

و جیهه نشاطی^۱، مریم مقدم متین^۲، مهرداد ایرانشاهی^۳، فاطمه بهنام رسولی^۱، سمانه ملازاده^۱^۱گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.^۲گروه سلولی و مولکولی، پژوهشکده فناوری زیستی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.^۳گروه فارماکونوزی و بیوتکنولوژی، مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

گیاهان متعلق به جنس رازیانه (*Ferula*) در سرتاسر ناحیه خاورمیانه و کشورهای هم‌چون ایران پراکنده شده‌اند. این گیاهان، که به عنوان منبعی از غنی ترکیبات زیست فعال گوناگون مانند مشتقات ترپنی و کومارینی شناخته شده‌اند، به فراوانی در طب سنتی ایران مورد استفاده قرار می‌گیرند. سیس پلاتین که به عنوان یک داروی موثر در درمان سرطان به کار می‌رود، اثرات خود را از طریق برهمکنش با DNA اعمال می‌نماید. هدف از پژوهش حاضر بررسی اثرات ترکیبات کومارینی مستخرج از گیاه *Ferula badrakema* بر سمیت سلولی داروی سیس پلاتین بر روی سلول‌های کارسینومای مثانه (TCC) می‌باشد. روش‌ها: میوه‌های گیاه *F. badrakema* از رشته کوه‌های هزارمسجد جمع‌آوری و عصاره دی کلرومتان آنها تهیه شد. بکارگیری کروماتوگرافی منجر به استخراج پنج ترکیب سس کوئی ترپن کومارینی از جمله *mogoltacin* و *conferone* و ساختار شیمیایی آن‌ها با کمک NMR یک و دو بعدی تعیین گردید. تکنیک *comet assay* روشی کارآمد جهت کمی‌سازی آسیب DNA است که اساس آن جابجایی DNA دناتوره سلول‌های منفرد در میدان الکتریکی می‌باشد. به منظور بررسی آسیب DNA حاصل از سیس پلاتین، پنج گروه به شرح زیر مورد بررسی قرار گرفتند: سلول‌های TCC تیمار نشده، سلول‌های تیمار شده با غلظت ۳۲ ml/μg + *mogoltacin* ۱ ml/μg، داروی سیس پلاتین، سلول‌های تیمار شده با غلظت ۳۲ ml/μg ماده ۳۲ ml/μg + *conferone* ۱ ml/μg، داروی سیس پلاتین، سلول‌های تیمار شده با غلظت ۳۲ ml/μg ماده ۱ ml/μg + *feselol*، سلول‌های تیمار شده با ۱ ml/μg + DMSO %6.1، داروی سیس پلاتین (به عنوان گروه کنترل). بحث و نتیجه‌گیری: نتایج حاصل از *comet assay* نشان داد که ترکیب غلظت ۳۲ ml/μg ترکیبات *mogoltacin* و *conferone* و *feselol* با داروی سیس پلاتین به ترتیب موجب افزایش آسیب DNA به مقدار ۴۴٪، ۴۱٪ و ۳۱٪ می‌گردد. مطالعات بیشتری به منظور بررسی برهم‌کنش این ترکیبات با پمپ‌های خارج‌کننده دارو از سلول، که احتمالاً به افزایش سمیت سلولی داروی سیس پلاتین منجر می‌گردد، ضروری است.

کلمات کلیدی: *feselol*، *conferone*، *mogoltacin* سیس پلاتین، آسیب DNA



Comparing the effects of coumarin derivatives from *Ferula badrakema* on DNA damage induced by cisplatin

Vajiheh Neshati¹, Maryam M. Matin^{1,2}, Mehrdad Iranshahi³, Fatemeh Behnam Rassouli¹, Samaneh Mollazadeh¹

¹Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

²Cell and Molecular Research Group, Institute of Biotechnology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran

³Biotechnology Research Center, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

The genus *Ferula* (Apiaceae) is distributed throughout the Mediterranean area, especially in countries like Iran. This genus is well documented as a good source of biologically active compounds such as terpenoid and coumarin derivatives and has been used in Iranian traditional medicine. Cisplatin is an effective drug used in clinical treatment of cancer and its therapeutic effects are supposed to be a consequence of its covalent binding (in the form of crosslinking) to DNA. The aim of present study was to investigate the effects of sesquiterpene coumarins from *F. badrakema* on enhancement of cisplatin cytotoxicity in transitional cell carcinoma (TCC) cells. Fruits of *Ferula badrakema* were collected from Hezarmasjed Mountains and the dichloromethane extract was subjected to column chromatography on silica gel. Five fractions including mogoltacin, conferone and feselol were finally obtained and their structure was confirmed by 1D- and 2D-NMR spectra as well as melting point. Comet assay measures DNA damage in individual cells based on the migration of denatured DNA through an electrophoretic field. To investigate DNA damage induced by cisplatin, 5 groups were considered; untreated TCC cells, cells treated with combination of 32 µg/mL mogoltacin + 1 µg/mL cisplatin, 32 µg/mL conferone + 1 µg/mL cisplatin, 32 µg/mL feselol + 1 µg/mL cisplatin and 1.6 %DMSO + 1 µg/mL cisplatin (as control group). Results of comet assay revealed that the combination of 32 µg/mL mogoltacin, conferone and feselol with 1 µg/mL cisplatin increased the DNA damage by 44%, 41% and 31%, respectively. Further studies are needed to determine whether mogoltacin, conferone and feselol increase the cytotoxicity of cisplatin via inhibition of drug transporters.

Keywords: Mogoltacin, Conferone, Feselol, Cisplatin, DNA damage.