

بررسی اثرات سیتوتوکسیک منوترپنوئید فروتینین بر روی سلول‌های کارسینوما ی مثانه

حسین نحعی زاده^۱، مریم مقدم متین^{۱،۲}، احمد رضا بهرامی^{۱،۲}، مهرداد ایرانشاهی^۳، فاطمه بهنام رسولی^۱، آزاده حقیقی طلب^۱.

۱- گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

۲- گروه پژوهشی سلولی و مولکولی، پژوهشکده فناوری زیستی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

۳- مرکز تحقیقات فناوری زیستی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

مقدمه: در میان سرطان‌ها با شیوع بالا کارسینوما ی مثانه چهارمین بدخیمی شایع در میان مردان است. مشابه با تعداد فراوانی از سرطانها مقاومت ذاتی یا اکتسابی سرطان مثانه به داروهای شیمیایی، اصلی‌ترین مانع در درمان موفقیت آمیز این بدخیمی محسوب می‌شود. رازیانه (*Ferula*) جنسی از خانواده چتریان (*Apiaceae*) با حدود ۱۷۰ گونه است که بومی مناطق مدیترانه‌ای و بویژه کشورهایی مثل ایران است.

هدف از این پژوهش بررسی اثرات سمیت سلولی فروتینین، منوترپن مستخرج شده از *Ferula ovina* بر روی سلول‌های کارسینوما ی مثانه (TCC) و سلول‌های نرمال فیبروبلاستی (HFF3) می‌باشد.

روش‌ها: برای تعیین غلظتی از فروتینین که باعث مرگ نیمی از سلول‌ها می‌شود (IC50)، سلول‌های HFF3 و TCC با غلظت‌های متفاوتی از فروتینین (۵، ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۵۰، ۳۰ و ۱۰۰) میکروگرم بر میلی لیتر تیمار شده و سپس زنده ماندن سلول‌ها بوسیله تست MTT در بازه‌های زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعته مورد ارزیابی قرار گرفت.

یافته‌ها: بررسی میزان زنده ماندن سلول‌ها نشان داد که IC50 فروتینین بر روی سلول‌های TCC، ۲۷، ۳۶ و ۲۴ میکروگرم بر میلی لیتر به ترتیب بعد از گذشت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بود. علاوه بر این فروتینین اثرات سمی خود را بر روی سلول‌های HFF3 در غلظت‌های ۴۶، ۳۸ و ۳۸ میکروگرم بر میلی لیتر به ترتیب پس از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت اعمال کرد. مشاهدات مورفولوژیک نیز تعیین کننده اثرات فروتینین بر هر دو رده سلولی بودند که به شکل گرانولاسیون‌های سیتوپلاسمی قابل شناسایی بود.

بحث و نتیجه‌گیری: *Ferula ovina* گیاهی حاوی مقادیر فراوانی منوترپن است که به دلیل اثرات درمانی متنوع در طب سنتی ایران مورد استفاده قرار می‌گیرد. با توجه به اثرات سمی چشمگیر فروتینین می‌توان از آن در مطالعات کلینیکی آینده به عنوان ترکیبی موثر استفاده کرد. مطالعات بیشتر برای بررسی اثرات این ماده و مکانیسم اعمال این تاثیرات، بر روی لاین‌های سلولی نرمال و سرطانی دیگر مورد نیاز می‌باشد.

کلمات کلیدی: *Ferula ovina*، فروتینین، سمیت سلولی، سرطان مثانه.

Code: P49

Investigating the cytotoxic effects of monoterpenoid ferutinin on bladder carcinoma cells

Hossein Nakhaii Zadeh¹, Maryam M. Matin^{1,2}, Ahmad Reza Bahrami^{1,2}, Mehrdad Iranshahi³, Fatemeh Behnam Rasuli¹, Azadeh Haghighitalab¹.

1- Department of Biology, Faculty of Science, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.

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

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

Introduction: Among the high incidence cancers, urinary bladder carcinoma is the fourth most common malignancies among men. Similar to a large number of tumours, intrinsic or developed resistance to cancer chemotherapeutic agents is the main barrier to successful treatment of bladder carcinoma. *Ferula* is a genus with about 170 species of flowering plants in the family Apiaceae, native to the Mediterranean area, especially in countries such as Iran. The aim of this study was to investigate the cytotoxic effects of ferutinin, a monoterpenoid from *Ferula ovina*, on bladder Transitional cell carcinoma (TCC) cells and non-cancerous (HFF3) fibroblastic cells.

Methods: To determine the half maximal inhibitory concentration (IC₅₀) of ferutinin, TCC and HFF3 cells were treated with different concentrations (5, 10, 20, 30, 40, 50, 100 µg/ml) of ferutinin. The viability of cells was then evaluated by MTT assay after 24, 48 and 72 hours.

Results: Analysis of cell survival showed that the IC₅₀ of ferutinin on TCC cells were 36, 27 and 24 µg/ml after 24, 48 and 72 h of its administration, respectively. Furthermore, ferutinin induced its toxic effects on HFF3 cells at 46, 38 and 38 µg/ml after 24, 48 and 72 h of its administration, respectively. Morphological observations also confirmed the effects of ferutinin on both cell lines as prominent cytoplasmic granulations.

Conclusions: *Ferula ovina*, which contains high doses of monoterpenes, is an edible plant that is used for its various therapeutic effects in Iranian traditional medicine. Due to its great toxic effects, ferutinin could be considered as an effective cytotoxic agent for clinical experiments. Further studies are required to investigate the effects of ferutinin on other normal and cancerous cell lines.

Key words: *Ferula ovina*, Ferutinin, Cytotoxicity, Bladder cancer.