



## مقایسه اثرات feselol و وراپامیل بر روی سمیت سلولی داروی وین کریستین

سمانه ملازاده<sup>۱</sup>، مریم مقدم متین<sup>۱</sup>، مهرداد ایرانشاهی<sup>۳</sup>، فاطمه بهنام رسولی<sup>۱</sup>، وجیهه نشاتی<sup>۱</sup>

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

گروه پژوهشی سلولی و ملکولی، پژوهشکده فناوری زیستی، دانشگاه فردوسی مشهد، مشهد، ایران.

گروه فارماکونوزی، مرکز تحقیقات فناوری زیستی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

سرطان مثانه رایج ترین سرطان دستگاه ادراری-تناسلی است. مطالعات نشان می دهند که کارسینومای سلول های ترانزیشنال (TCC) بیش از ۹۰٪ این نوع سرطان را به خود اختصاص می دهد. همچنین نشان داده شده است که این سلول ها مقاوم به داروی وین کریستین می باشند. تحقیقات بیانگر این است که، وراپامیل به عنوان معکوس کننده مقاومت دارویی، تجمع دارو را در رده های سلولی مقاوم به دارو افزایش می دهد. در این مطالعه، اثر feselol، ترکیب سس کوئی ترین کومارینی استخراج شده از گیاه *Ferula badrakema*، بر روی سمیت سلولی داروی وین کریستین، در مقایسه با وراپامیل مورد ارزیابی قرار گرفت. بدین منظور، سلول های ۵۶۳۷ که زیر رده ای از سلول های TCC می باشند، با غلظت های ترکیبی متفاوتی از feselol+وین کریستین و وراپامیل+وین کریستین تیمار شدند. سپس تغییرات مورفولوژیکی و زنده ماندن سلول ها طی سه روز متوالی مورد بررسی قرار گرفت. نتایج نشان داد که غلظت ۱۶ ml/μg ماده feselol قادر است سمیت سلولی ۴۰ ml/μg وین کریستین را تا ۲۸/۳۲٪، احتمالاً از طریق مهار gp-P افزایش دهد. از طرف دیگر ۶۴ ml / μg وراپامیل سمیت ۳۰ ml/μg وین کریستین را تا ۴۵/۶۱٪ افزایش داد. گرچه اثرات معکوس کنندگی وراپامیل در مقایسه با feselol بیشتر بود، feselol به عنوان ترکیب گیاهی غیر سمی احتمالاً می تواند به عنوان گزینه مناسب تری جهت مهار مقاومت دارویی در مطالعات کلینیکی در نظر گرفته شود.

کلمات کلیدی: feselol، وراپامیل، وین کریستین، سلول های 5637.

**Investigating the effects of feselol in comparison with verapamil on vincristine cytotoxicity****Samaneh Mollazadeh<sup>1</sup>, Maryam M. Matin<sup>1,2</sup>, Mehrdad Iranshahi<sup>3</sup>, Fatemeh Behnam-Rassouli<sup>1</sup>, Vajihah Neshati<sup>1</sup>.***<sup>1</sup>Department of Biology, Faculty of Sciences, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.**<sup>2</sup>Cell and Molecular Research Group, Institute of Biotechnology, Ferdowsi University of Mashhad, Mashhad, Iran.**<sup>3</sup>Department of Pharmacognosy, Biotechnology Research Center, School of Pharmacy, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran*

Bladder cancer is the most common urologic cancer. Studies have shown that more than 90 % of bladder cancers are transitional cell carcinoma (TCC). It has also demonstrated that these cells are resistant to vincristine (VCR) (by P-glycoprotein) P-gp (mediated drug resistance). It has been shown that verapamil increases anticancer drugs accumulation in multidrug resistant (MDR) (cell lines probably by interaction with P-gp). In present study, the effects of feselol, a sesquiterpene coumarin isolated from the fruits of *Ferula badrakema* were investigated on VCR cytotoxicity in comparison with verapamil.



To do so, 5637 cells, a subline of TCC cells, were treated with different combinational concentrations of feselol+VCR and verapamil+VCR. The morphological changes were then evaluated by invert microscopy and cell viability was analysed by MTT assay during 72 hours. The results demonstrated that 16  $\mu\text{g/ml}$  feselol (a non-toxic compound) could increase the cytotoxicity of 40  $\mu\text{g/ml}$  VCR by 28.32 % probably through P-gp inhibition. Also, 64  $\mu\text{g/ml}$  of verapamil increased the cytotoxicity of 30  $\mu\text{g/ml}$  VCR by 45.61 %. Thus, verapamil showed higher cytotoxic effects than feselol, when used in combination with VCR. Nevertheless, feselol, a non-toxic natural compound, might be considered as a good candidate to reverse MDR (in clinical trails).

*Keywords: Feselol, Verapamil, Vincristine, 5637 cells.*

دانشگاه فردوسی مشهد  
شهریور ۱۳۸۹