IranJPP
Iranian Journal of
Physiology and Pharmacology

مجله فیزیولوژی و فارماکولوژی ایران

سال ۱۴۰۲، دوره ۷، پیاپی ۱۷ صفحه ۹۴-۸۴

مقاله پژوهشی

اثر عصاره آبی-متانولی گل گاوزبان بر رده‌های سلولی سرطان سینه MCF-7 و MDA-MB468 و افزایش سمیت سلولی دوکسوروبیسین

مهدی فاضلی*

گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران

دریافت: ۵ شهریور ۱۴۰۲ پذیرش: ۱۹ شهریور ۱۴۰۲

چکیده

زمینه و هدف: شیمی‌درمانی یکی از درمان‌های رایج و مهم در مبارزه با سرطان سینه است اما مقاومت دارویی نسبت به این داروها موفقیت درمان را کاهش می‌دهد. امروزه تحقیقات گسترده‌ای بر نقش ترکیب‌های گیاهی در افزایش اثر داروهای شیمی درمانی متمرکز شده است. این تحقیق به منظور بررسی اثر عصاره آبی-متانولی گل گاوزبان بر دو رده سلولی سرطان سینه MCF-7 و MDA-MB468 و نقش آن در سمیت سلولی دوکسوروبیسین انجام شد.

روش‌ها: اثر سمیت سلولی عصاره گل گاوزبان و دوکسوروبیسین به تنهایی و یا در ترکیب با هم در دو زمان انکوباسیون ۲۴ و ۴۸ ساعت بررسی گردید. سلول‌ها با تراکم 10^4 سلول برای هر چاهک، درپلت‌های ۹۶ خانه کشت داده شدند و پس از تیمار با غلظت‌های مختلف عصاره و دارو، زنده‌مانی آن‌ها با آزمون MTT سنجیده شد.

یافته‌ها: عصاره گل گاوزبان اثر سمیت سلولی بالایی بر سلول‌های سرطان سینه نشان داد، در حالی که سمیت کم‌تری برای سلول‌های طبیعی داشت. عصاره در بالاترین غلظت تست شده در زمان ۴۸ ساعت انکوباسیون، درصد سلول‌های زنده را به ترتیب در سلول‌های MCF-7 و در سلول‌های MDA-MB468 به ۰/۷۲ ± ۱۰/۵۹ و ۰/۷۸ ± ۱۲/۲۲ درصد کاهش داد. اثر کاهندگی دوکسوروبیسین به ترتیب ۰/۹۲ ± ۱۹/۳۱ و ۰/۹۹ ± ۱۸/۱۳ درصد برای سلول‌های MCF-7 و MDA-MB468 بود. مقدار IC50 عصاره در ۲۴ و ۴۸ ساعت انکوباسیون، برای سلول‌های MCF-7 به ترتیب ۲/۴۱ و ۱/۷۸ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و برای سلول‌های MDA-MB468 به ترتیب ۲/۴۱ و ۱/۷۸ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر محاسبه شد. عصاره همچنین اثر قابل توجهی در افزایش سمیت سلولی دوکسوروبیسین نشان داد. حداکثر اثر با غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر عصاره بر غلظت ۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر دوکسوروبیسین در ۴۸ ساعت انکوباسیون دیده شد که درصد زنده مانی به ترتیب در سلول‌های MCF-7 و MDA-MB468 از ۱/۸۰ ± ۴۶/۳۸ به ۱/۴۶ ± ۲۴/۲۳ و از ۱/۹۵ ± ۵۵/۳۰ به ۱/۴۰ ± ۳۵/۹۹ کاهش یافت. در سلول‌های MCF-7 به ۰/۷۲ ± ۱۰/۵۹ درصد و در سلول‌های MDA-MB468 به ۰/۷۸ ± ۱۲/۲۲ درصد کاهش داد.

نتیجه‌گیری: عصاره گل گاوزبان به طور موثری سبب از بین رفتن سلول‌های سرطان سینه در شرایط برون‌تنی شد و سمیت سلولی دوکسوروبیسین را افزایش داد. ارزیابی بیش‌تر اثرات ضد توموری عصاره می‌تواند با بررسی آن در شرایط درون‌تنی صورت پذیرد.

واژه‌های کلیدی: دوکسوروبیسین، سرطان سینه، سمیت سلولی، عصاره آبی-متانولی، گل گاوزبان

مقدمه

سرطان سینه با فاصله، سرطان غالب تشخیص داده شده و اولین علت مرگ و میر ناشی از سرطان در زنان در سراسر دنیاست. شیوع آن به‌طور دائم در تمام مناطق دنیا در حال افزایش است. بنابراین علی‌رغم پیشرفت‌ها در زمینه تشخیص و درمان، جستجو برای پیداکردن راهکارهای درمانی جدید و فاکتورهای موثر در پیش‌گویی و پیش‌آگهی بیماری ضروری به‌نظر می‌رسد [۱]. فاکتورهای ژنتیکی، هورمونی، محیطی و شیوه زندگی در بروز سرطان سینه نقش دارند و بر این اساس چندین روش پیشگیری، تشخیصی و درمانی برای سرطان سینه به وجود آمده است [۳، ۲]. به‌دنبال جراحی، شیمی‌درمانی کمکی، درمان

* نویسنده مسئول مکاتبات: mfazeli@shirazu.ac.ir (ORCID0000-0003-0766-0514)

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

استاندارد برای سرطان سینه می‌باشد و به‌طور موثری می‌تواند از متاستاز جلوگیری کند. بااین‌حال، بروز مقاومت دارویی یکی از دلایل مهم کاهش اثر شیمی درمانی در مقابله با سرطان سینه می‌باشد [۴].

دوکسوروبیسین[۱] یکی از داوهای رایج شیمی‌درمانی سرطان سینه، آنتی بیوتیکی از خانواده آنتراسایکلین‌ها[۲]ست که با چند مکانیسم از جمله قرارگرفتن در ساختار DNA[۳] و در نتیجه اختلال در ساخت و ساز DNA و RNA[۴] ، مهار آنزیم توپوآیزومراز II[۵]، شکستن زنجیره DNA، تشکیل رادیکال‌های آزاد و تغییر در ساختمان غشا، سبب مرگ سلول می‌شود. دوکسوروبیسین فعال‌ترین و موثرترین ترکیب برای مبارزه با تومورهای سخت به‌خصوص سرطان سینه می‌باشد [۳].

برای مبارزه با سرطان سینه پیشرفته و متاستاتیک، شناسایی ترکیب‌های درمانی جدید با محل‌های اثر چندگانه و پتانسیل فارماکولوژیک متعدد نیاز مبرم می‌باشد. امروزه توجه محققان بیش از پیش بر شناسایی پتانسیل ترکیب‌های طبیعی حاصل از گیاهان دارویی و میکروب‌ها به‌عنوان درمان کمکی برای سرطان سینه جلب شده است. در دهه‌های گذشته، تحقیقات متعدد و متنوعی نشان داده‌اند که ترکیب‌های طبیعی استخراج شده از گیاهان و سایر منابع، می‌توانند با مکانیسم‌های مختلف ازجمله مهار تکثیر سلولی، سمیت سلولی، اثرات آنتی‌اکسیدانی، تاثیر بر مسیرهای مولکولی، مهار آپوپتوز، جلوگیری از تهاجم و متاستاز و همچنین افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی به مواد شیمی‌درمانی، اثر ضدتوموری داشته باشند و یا اثر ترکیبات درمانی رایج را تقویت کنند [۵، ۳].

گیاه گل گاوزبان[۶] یکی از گیاهان بومی ایران از تیره گاوزبانیان[۷] است. مهم‌ترین قسمت‌های گیاه که از نظر درمانی دارای اهمیت می‌باشند، گل‌ها و برگ‌های آن است [۶]. گل‌های خشک بنفش–آبی آن معروف به گل گاوزبان از دیرباز در طب سنتی ایران به‌عنوان آرامبخش، مقوی، تسکین‌دهنده و همچنین برای درمان سرفه، گلودرد و پونومونی استفاده می‌شده است [۸، ۷]. اگرچه گل گاوزبان برای مصارف سنتی به‌خوبی شناخته شده است اما اطلاعات زیادی دررابطه‌با مطالعات علمی برای تایید اثرات سودمند آن وجود ندارد. ترکیب‌های فعال زیادی از گیاه گل گاوزبان جداسازی‌شده است. مهم‌ترین ترکیب‌ها شامل پلی‌فنل‌ها[۸] که اسید رزمارینیک[۹] ترکیب اصلی آن است، ساپونین‌ها[۱۰]، تریپنوئیدها[۱۱]، آنتوسیانیدین[۱۲]، فلاونوئیدها[۱۳]، اگلیکون‌ها[۱۴]، اسید گاما–لینولئیک[۱۵]، اسید آلفا–لینولئیک[۱۶]، مقدار ناچیزی آلکالوئیدهای پیرولیزیدین[۱۷] و روغن فرار که عمدتا حاوی دلتا–کادینن[۱۸] است، می‌باشند [۷، ۶]. گل گاوزبان دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهاب، ضددرد، ضداضطراب، تعدیل سیستم ایمنی، ضدباکتریایی و ضدویروسی می‌باشد که بیش‌ترین اثرات مربوط به رزمارینیک اسید، مهم‌ترین ترکیب فنلی آن، است [۹–۶].

امروزه نقش استرس‌های اکسیداتیو در بروز و پاتوفیزیولوژی بیماری‌ها و اختلالات در انسان به‌خوبی آشکار شده است. استفاده از ترکیب‌های گیاهی به‌دلیل اثرات مختلف ازجمله اثر آنتی‌اکسیدانی به‌عنوان یک ماده مناسب و مطمئن برای افزایش اثر ترکیب‌های شیمی‌درمانی رایج مورد توجه قرار گرفته است. عصاره گل گاوزبان با فعالیت آنتی‌اکسیدانی بالا اثر ضدتوموری علیه سلول‌های گلیوبلاستومای انسانی[۱۹] نشان داده است. این عصاره ممکن است با افزایش پروتئین‌های آپوپتوتیک[۲۰] مانند کاسپاز ۳[۲۱] و کاسپاز ۹[۲۲] و همچنین کاهش پروتئین‌های ضدآپوپتوز[۲۳] مانند Bcl-2 سبب مرگ سلول شود [۷]. مهم‌ترین ترکیب فنلی گل گاوزبان اسید رزمارینیک است که ازطریق مسیرهای میتوکندریایی با فعال‌کردن پروتئین‌های مهارکننده

[1] Doxorubicine
[2] Antracyclines
[3] Deoxyribonucleic acid
[4] Ribonucleic acid
[5] Topoisomerase II
[6] Echium amoenum Fisch. & CA Mey
[7] Boraginaceae
[8] Polyphenoles
[9] Rosmarinic acid
[10] Saponins
[11] Teripenoides
[12] Antocyanidine
[13] Flavenoides
[14] Aglycones
[15] γ-Linoleic acid
[16] α-Linoleic acid
[17] Pyrolizidine alkaloides
[18] δ-Cadenine
[19] Human glioblastoma cells
[20] Appoptotic proteins
[21] Caspase 3
[22] Caspase 9
[23] Antiappoptotic proteins

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

آپوپتوز[24] مانند Bcl-2 سبب القای آپوپتوز می‌شود. از اثرات دیگر اسید رزمارینیک می‌توان به مهار فسفوریله‌شدن[25] STAT5 و کاهش بیان ژن COX-2 اشاره کرد. به‌علاوه، آسیب به DNA مهم‌ترین علت اثرات ژنوتوکسیک[26] و سایتوتوکسیک[27] اسید رزمارینیک است [۱۰]. ژنوتوکسیسیتی عصاره گل گاوزبان در سلول‌های سرطان کبد گزارش شده است [۱۱]. این اثر می‌تواند به‌دلیل وجود آلکالویید پیرولیزیدین موجود در گیاه باشد. پیرولیزیدین یک ماده ژنوتوکسیک است که آسیب DNA را ازطریق تشکیل میکرونکلئوس[28] و اختلال در میتوز ایجاد می‌کند [۱۲]. مطالعه حاضر اثر سمی عصاره آبی-متانولی گل گاوزبان و همچنین پتانسیل احتمالی تقویت سمیت سلولی دوکسوروبیسین را در رده‌های سلولی سرطان سینه MCF-7 و MDA-MB468 مورد ارزیابی قرار داد.

مواد و روش‌ها

عصاره گیری

گل گاوزبان خشک (کد هرباریوم PM۸۶۱) از شرکت پاکان بذر اصفهان تهیه و به وسیله آسیاب برقی (گوسکونیک[29]، ایران) پودر گردید. برای تهیه عصاره، ۲۰ گرم از پودر خشک گیاه به ۲۰۰ میلی‌لیتر از ترکیب متانول (مرک،[30] آلمان) و آب (حجم/حجم ۷۰:۳۰) اضافه و مخلوط گردید و به مدت ۴۸ ساعت در دمای اتاق بر روی همزن برقی قرار گرفت. محلول به‌دست‌آمده با استفاده از کاغذ واتمن[31] (میلیپور[32]، آمریکا) شماره ۱ فیلتر شد و متانول آن با استفاده از دستگاه تبخیرکننده چرخشی[33] (هایدولف[34]، آلمان)، تبخیر گردید. عصاره باقی‌مانده توسط دستگاه خشک کن انجمادی[35] (کریست[36]، آلمان) خشک و پودر گردید و در دمای ۲۰- درجه سانتی‌گراد نگهداری شد. عصاره در زمان استفاده در نرمال سالین حل گردید.

کشت سلول

سلول‌های MCF-7 و MDA-MB468 در محیط کشت RPMI 1640 (بیوایده، ایران) حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاو (گیبکو[37]، آمریکا) و ۱ درصد آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین و استرپتومایسین (گیبکو، آمریکا) در انکوباتور (ممرت[38]، آلمان) در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد با هوای مرطوب و ۵ درصد CO_2 کشت داده شدند. برای سلول‌های MCF-10A، از محیط کشت DMEM/F12 (بیوایده، ایران) حاوی ۵ درصد سرم اسب (جمینی بایو[39]، آمریکا)، ۲۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر فاکتور رشد اپیدرمی[40] (سیگما[41]، آمریکا)، ۱۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر انسولین (سیگما، آمریکا)، ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر هیدروکورتیزون (سیگما، آمریکا)، ۱۰۰ نانوگرم بر میلی‌لیتر سم وبا[42] (سیگما آمریکا) و ۱ درصد آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین و استرپتومایسین (گیبکو، آمریکا) استفاده گردید.

تیمار سلول ها

برای ارزیابی اثر سمیت سلولی عصاره گل گاوزبان و داروی دوکسوروبیسین بر دو رده سلولی سرطان سینه MCF-7 و MDA-MB468 و رده سلولی اپیتلیال طبیعی MCF-10A در دو مدت زمان انکوباسیون ۲۴ و ۴۸ ساعت، سلول‌ها با عصاره و دارو به تنهایی و یا در ترکیب با هم تیمار شدند. قبل از افزودن عصاره به سلول‌ها، عصاره با فیلتر سرنگی استریل می‌گردید. سلول‌ها در کف چاهک‌های پلت ۹۶ خانه (SPL، کره) با تراکم 10^4 سلول در هر چاهک در ۱۰۰ میکرولیتر محیط کشت مناسب کشت داده شدند و در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند تا رشد کرده و به کف چاهک بچسبند. بعد از گذشت ۲۴ ساعت که سلول‌ها به اندازه کافی رشد کردند و از نظر تعداد و شکل به حد مطلوب (تراکم ۸۰-۷۰ درصد) رسیدند، محیط کشت به طور کامل و به آرامی برداشته و دور ریخته شد. بعد از جایگزینی محیط کشت تازه، عصاره گل گاوزبان با غلظت‌های ۱، ۲/۵، ۵، ۱۰، ۲۰،

[24] Appoptosis
[25] Phosphorylation
[26] Genotoxic
[27] Cytotoxic
[28] Micronucleous
[29] Gosconic
[30] Merck
[31] Wathman paper
[32] Millipor
[33] Rotary evaporator
[34] Heidolf
[35] Freeze-dryer
[36] Crist
[37] Gibco
[38] Memmert
[39] Gemini-Bio
[40] Epidermal growth factor
[41] Sigma
[42] Cholera toxin

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

۴۰ و ۸۰ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و دوکسورو بیسین با غلظت‌های ۰/۱، ۰/۲۵، ۰/۵، ۱، ۲، ۴ و ۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر در تکرارهای سه‌تایی به چاهک‌ها اضافه شد (حجم نهایی هر چاهک ۲۰۰ میکرولیتر). گروه کنترل ترکیبی دریافت نکرد. غلظت‌های ۱ و ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر از عصاره به‌منظور تیمار مکمل با غلظت‌های مختلف دارو ۰/۱، ۰/۲۵، ۰/۵، ۱، ۲، ۴ و ۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر انتخاب شدند. این دو غلظت غیرسمی بودند. پس از تیمار، سلول‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵ درصد دی‌اکسیدکربن انکوبه شدند.

بررسی سمیت سلولی

برای اندازه‌گیری اثر سمی عصاره گل گاوزبان و داروی دوکسوروبیسین از روش رنگ سنجی MTT استفاده شد. سلول‌ها به‌صورتی که در بالا گفته شد، کشت داده شده و تیمار شدند. بعد از ۲۴ یا ۴۸ ساعت انکوباسیون، محیط کشت تخلیه و سلول‌ها با PBS[43] شستشو داده شدند. ازآنجاکه عصاره این گیاه رنگی است، این کار به‌منظور شستن بقایای احتمالی عصاره و محیط کشت برای جلوگیری از تداخل رنگ عصاره با جذب نوری رنگ فرمازان، انجام شد. سپس ۱۰ میکرولیتر از محلول ۱۲ میلی‌مولار MTT (بیوایده، ایران) به‌همراه ۹۰ میکرولیتر محیط کشت RPMI1640 بدون فنل رد به چاهک‌ها اضافه گردید و سلول‌ها برای مدت ۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵ درصد CO_2 انکوبه شدند. سپس ۵ میکرولیتر محلول DMSO به چاهک‌ها اضافه شد و ۱۰ دقیقه در انکوباتور قرار داده شد. میزان جذب نوری محلول به‌دست آمده، در طول موج ۵۵۰ نانومتر توسط توسط دستگاه ELISA reader (بیوتک، آمریکا)، اندازه‌گیری شد. آزمایش‌ها سه بار تکرار شد و در هر مرحله برای هر غلظت سه چاهک در نظر گرفته شد [۴].

تجزیه و تحلیل آماری

برای تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS استفاده گردید. داده‌ها با استفاده از آنالیز واریانس یک طرفه و تست تعقیبی توکی[44] مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفتند. رسم نمودارها با برنامه اکسل انجام شد. سطح معنی‌داری $p < ۰/۰۵$ درنظر گرفته شد.

یافته‌ها

اثر سمی عصاره گل گاوزبان و داروی دوکسوروبیسین بر رده‌های سلولی سرطان سینه MCF-7 و MDA-MB468 به روش MTT بررسی گردید.

اثر غلظت‌های مختلف دوکسوروبیسین بر دو رده سلولی MCF-7 و MDA-MB468

دوکسوروبیسین به‌صورت وابسته به غلظت سبب کاهش درصد سلول‌های زنده شد (نمودار ۱) به‌طوری‌که درصد زنده‌مانی سلول‌ها در بالاترین غلظت تست شده پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون به ترتیب ۰/۹۲ ± ۱۹/۳۱ و ۰/۹۹ ± ۱۸/۱۳ درصد برای سلول‌های MCF-7 و MDA-MB468 رسید. کم‌ترین غلظت دوکسوروبیسین برای کاهش معنی‌دار درصد سلول‌های زنده، ۰/۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر برای ۲۴ ساعت انکوباسیون و ۰/۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر برای ۴۸ ساعت انکوباسیون در هر دو رده سلولی بود.

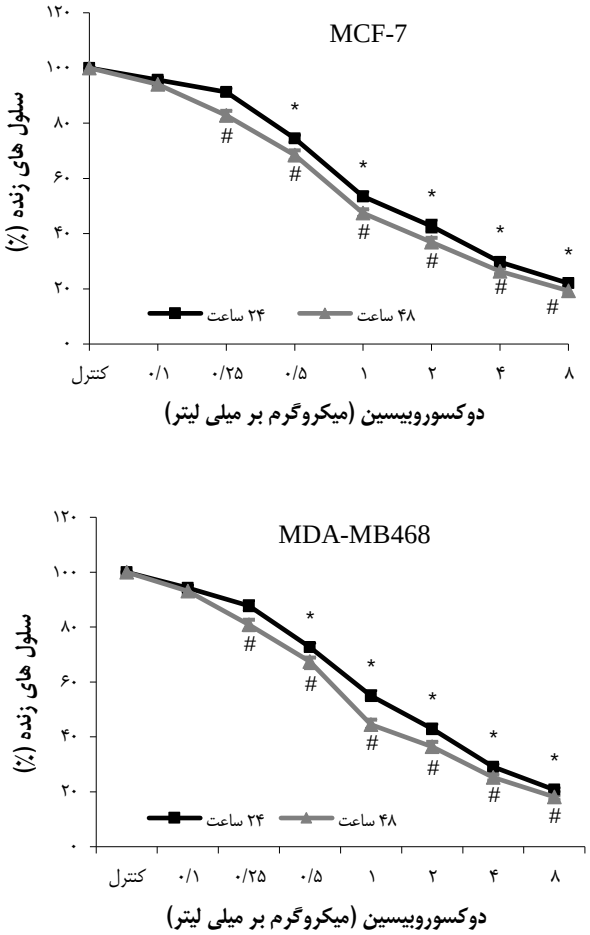
تاثیر عصاره گل گاوزبان با غلظت‌های مختلف بر سلول‌های MCF-7 و MDA-MB468

عصاره گل گاوزبان به صورت وابسته به غلظت درصد سلول‌های زنده را کاهش داد (نمودار ۲) به شکلی که درصد سلول‌های زنده پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون به‌ترتیب ۰/۷۲ ± ۱۰/۵۹ و ۰/۷۸ ± ۱۲/۲۲ درصد برای سلول‌های MCF-7 و MDA-MB468 در بالاترین غلظت تست‌شده کاهش یافت. پایین‌ترین غلظت عصاره که توانست سبب کاهش معنی‌دار درصد سلول‌های زنده شود، برای سلول‌های MCF-7 ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر در هر دو مدت زمان انکوباسیون و برای سلول‌های MDA-MB468 با ۲۴ ساعت انکوباسیون ۰/۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و با ۴۸ ساعت انکوباسیون ۰/۲۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر بود. میزان IC_{50} عصاره در ۲۴ و ۴۸ ساعت انکوباسیون، برای سلول‌های MCF-7 به‌ترتیب ۲/۴۱ و ۱/۷۸ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و برای سلول‌های MDA-MB468 به ترتیب ۲/۴۱ و ۱/۷۸ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر محاسبه شد.

[43] Phosphate buffer saline

[44] Tukey test

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]



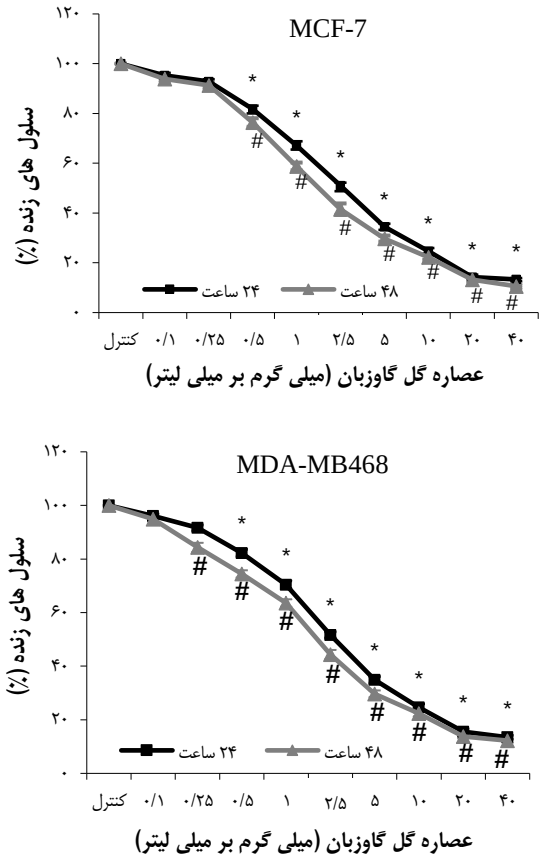
نمودار ۱– اثر دوکسوروبیسین بر زنده‌مانی سلول‌های MCF-7 و MDA-MB468. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار درصد زنده‌مانی سلول‌ها گزارش گردید. *: $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با کنترل برای ۲۴ ساعت انکوباسیون و #: $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با کنترل برای ۴۸ ساعت انکوباسیون.

اثر عصاره گل گاوزبان بر زنده‌مانی رده سلولی اپیتلیال طبیعی MCF-10A

اثر سمی عصاره گل گاوزبان بر سلول‌های طبیعی کمتر از سلول‌های سرطانی بود. عصاره در مقادیر بالا به شکل وابسته به غلظت درصد سلول‌های زنده را کاهش داد (نمودار ۳). به‌طوری‌که پس از گذشت ۴۸ ساعت انکوباسیون درصد سلول‌های زنده در بالاترین غلظت تست شده ۰/۸۲ ± ۳۶/۹۶ درصد بود. کمترین غلظت عصاره گل گاوزبان برای کاهش معنی‌دار سلول‌های زنده ۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر برای ۲۴ ساعت انکوباسیون و ۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر برای ۴۸ ساعت انکوباسیون بود.

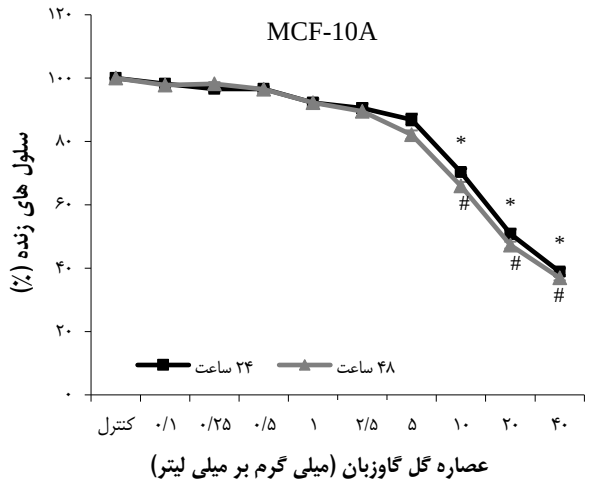
نقش عصاره گل گاوزبان بر اثر سمی دوکسوروبیسین در رده سلولی MCF-7

تاثیر عصاره گل گاوزبان بر فعالیت سمی داروی دوکسوروبیسین با اضافه‌کردن همزمان عصاره و دارو به سلول‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت. در انکوباسیون به مدت ۲۴ ساعت، غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر عصاره اثر سمی غلظت ۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر دوکسوروبیسین را به‌طور معنی‌دار افزایش داد به شکلی که درصد زنده‌مانی سلول‌ها از ۱/۹۳ ± ۵۸/۵۰ درصد به ۱/۴ ± ۴۶/۲۸ درصد کاهش یافت. در پی ۴۸ ساعت انکوباسیون، غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر عصاره سبب افزایش معنی‌دار سمیت سلولی غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۲ و ۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر دوکسوروبیسین شد. غلظت ۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر عصاره، اثر معنی‌داری بر فعالیت سمی دوکسوروبیسین نشان نداد (نمودار ۴).



نمودار ۲– اثر عصاره گل گاوزبان و دوکسوروبیسین بر سلول‌های MCF-7 و MDA-MB468. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار درصد زنده‌مانی سلول‌ها می باشد. *: $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با کنترل برای ۲۴ ساعت انکوباسیون و #: $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با کنترل برای ۴۸ ساعت انکوباسیون.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]



نمودار ۳- اثر عصاره گل گاوزبان بر سلول‌های اپیتلیال طبیعی MCF-10A. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار درصد زنده‌مانی سلول‌ها نشان داده شد. *: $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با کنترل برای ۲۴ ساعت انکوباسیون و #: $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با کنترل برای ۴۸ ساعت انکوباسیون.

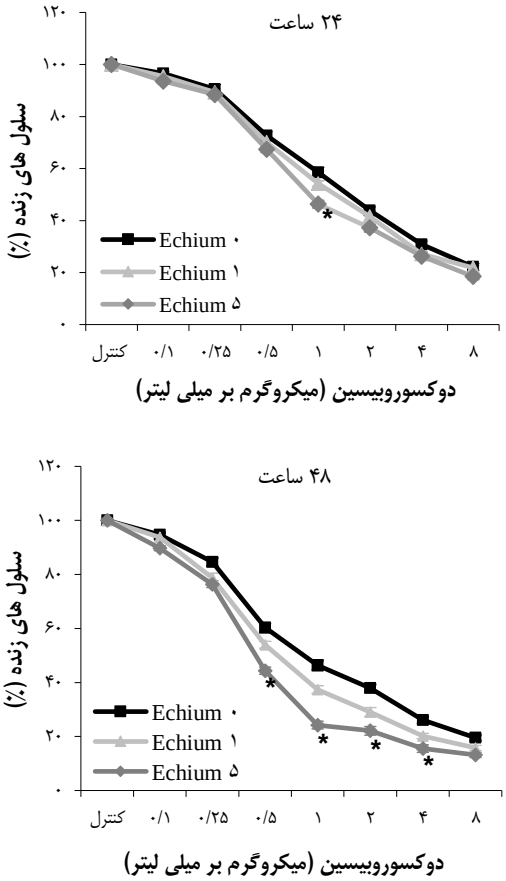
تاثیر عصاره گل گاوزبان بر سمیت سلولی دوکسوروبیسین در رده سلولی MDA-MB468

برای بررسی نقش عصاره گل گاوزبان بر اثر سمی دوکسوروبیسین، عصاره همزمان با دارو به سلول‌ها افزوده شد. به‌دنبال ۲۴ ساعت انکوباسیون، غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر عصاره اثر افزایشی معنی‌داری بر سمیت سلولی غلظت ۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر دوکسوروبیسین نشان داد به طوری‌که زنده‌مانی سلول‌ها از ۱/۹۲ ± ۶۰/۴۷ درصد به ۱/۴۷ ± ۴۵/۷ درصد کاهش یافت. پس از انکوباسیون به مدت ۴۸ ساعت، غلظت ۵ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر عصاره اثر سمی غلظت‌های ۰/۵، ۱، ۲ و ۴ میکروگرم بر میلی‌لیتر دوکسوروبیسین را به شکل معنی‌دار افزایش داد. غلظت ۱ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر عصاره تاثیر معنی‌داری بر فعالیت سمی دوکسوروبیسین نداشت (نمودار ۵).

بحث

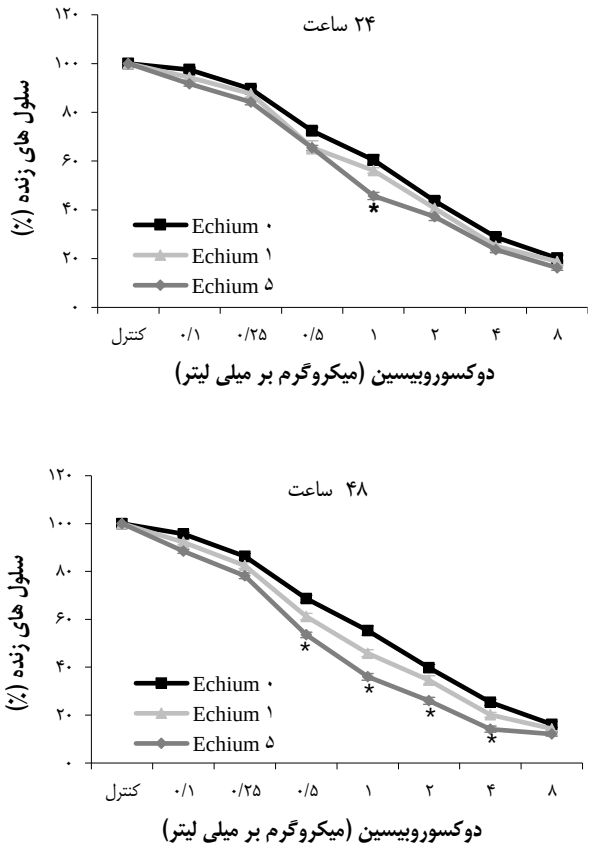
گیاهان دارویی و ترکیب‌های آن‌ها با مکانیسم‌های مختلف اثرات چند گانه و متفاوتی بر سلول‌ها دارند. بسیاری از گیاهان دارویی دارای مقادیر بالایی از ترکیب‌های آنتی‌اکسیدان هستند که می‌توانند مواد رادیکال را جذب و یا خنثی نمایند. استفاده از ترکیب‌های آنتی‌اکسیدان موجود در گیاهان راهکار مناسبی برای کمک به درمان بیماری‌هایی از قبیل دیابت، آلزایمر، پارکینسون، اختلالات پوستی، ضایعات اکسیداتیو و سرطان می‌باشد [۱۳].

گزارش‌های زیادی در مورد اثر سمی عصاره گل گاوزبان بر سلول‌های سرطانی در دسترس نیست و به‌طور خاص در مورد رده‌های مختلف سلول‌های سرطان سینه گزارشی وجود ندارد. نتایج این تحقیق نشان داد که عصاره گل گاوزبان اثر سمی بر سلول‌های MCF-7 و MDA-MB468 دارد. عصاره در بالاترین غلظت تست شده در زمان ۴۸ ساعت انکوباسیون، درصد سلول‌های زنده را به ترتیب به ۰/۷۲ ± ۱۰/۵۹ و ۰/۷۸ ± ۱۲/۲۲ درصد در سلول‌های MCF-7 و سلول‌های MDA-MB468 کاهش داد. در مورد مکانیسم احتمالی سمیت سلولی عصاره گل گاوزبان بر سلول‌های سرطانی، می‌توان گفت که این اثر احتمالاً به‌دلیل وجود آلکالوئیدهای پیرازولیدون و ترکیب‌های فنلی باشد [۷]. در مطالعه اعتباری و همکاران (۲۰۱۲)، اثر ژنوتوکسیک



نمودار ٤- اثر عصاره گل گاوزبان بر اثر سمی دوکسوروبیسین در سلول‌های MCF-7. داده‌ها به صورت میانگین ± انحراف معیار درصد زنده‌مانی سلول‌ها گزارش شد. *: $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با دوکسوروبیسین به تنهایی.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]



نمودار ۵– اثر عصاره گل گاوزبان بر سمیت سلولی دوکسوروبیسین در سلول‌های MDA-MB468. داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار درصد زنده‌مانی سلول‌ها گزارش گردید. *: $p < ۰/۰۵$ در مقایسه با دوکسوروبیسین به‌تنهایی.

عصاره گل گاوزبان بر سلول‌های hepG2 نشان داده شد. این اثر مربوط به تخریب DNA می‌باشد که نهایتاً منجر به مرگ سلول می‌شود [۱۱]. با توجه به اثر ژنوتوکسیک عصاره گل گاوزبان بر DNA، احتمال می‌رود که این گیاه ازطریق افزایش بیان پروتئین‌های دخیل در آپوپتوز مانند کاسپاز ۳ و کاسپاز ۹ و کاهش بیان پروتئین‌های پروآپوپتوتیک مانند Bax سبب مرگ سلول شود [۷]. استرس اکسیداتیو با آسیب به DNA و ایجاد موتاسیون در ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، عامل مهمی در شروع سرطان‌زایی به‌حساب می‌آید [۱۴]. ترکیب‌های فنلی گیاهان به دلیل دارا بودن گروه‌های هیدروکسیل، ترکیب‌های مهمی در جذب رادیکال‌های آزاد هستند. این ترکیب‌ها به صورت مستقیم در بسیاری از اثرات از جمله آنتی‌اکسیدانی، ضدسرطانی، ضدآلرژی، ضدویروسی و ضدباکتریایی نقش دارند. ترکیب‌های فنلی عصاره گل گاوزبان سیکل سلولی سلول‌های سرطان کبد رادر فاز S متوقف می‌کنند. این اثر ممکن است به دلیل اختلال در سنتز DNA و ایجاد آپوپتوز از طریق مهار توپوایزومراز II و جلوگیری از فعالیت کاسپازها باشد [۱۵]. اثر اسید رزمارینیک به عنوان مهم‌ترین ترکیب فنلی گل گاوزبان بر تعدادی از رده‌های سلولی نشان داده شده است. اثر سمی اسید رزمارینیک بر سلول‌های سرطان کلون به‌دلیل خاصیت ضد التهابی آن می‌باشد که این اثر به‌واسطه مهار فعالیت ERK1/2 خارج سلولی و در نتیجه افزایش فعالیت آنزیم COX-2 و تولید پروستاگلنیدین E2 ایجاد می‌شود [۱۶]. به‌علاوه، در مدل موشی سرطان کلون، نشان داده شده است که اسید رزمارینیک با فعالسازی آنزیم AMPK می‌تواند از متاستاز جلوگیری کند [۱۷]. اسید رزمارینیک در سرطان دهان با کاهش بیان ژن‌های p53 و Bcl-2، در لوسمی و هپاتوما به‌سبب القای آپوپتوز و در سرطان سینه با مهار فعالیت آنزیم متیل ترانسفراز DNA سمیت سلولی ایجاد می‌کند [۱۶]. در بسیاری از سرطان‌ها از جمله سرطان پستان شیمی‌درمانی یکی از درمان‌های استاندارد برای از بین بردن سلول‌های سرطانی به‌شمار می‌رود. با این وجود، طولانی‌شدن درمان می‌تواند سبب بروز مقاومت دارویی شود که این به‌نوبه‌خود موفقیت درمان را کاهش می‌دهد [۴]. دوکسوروبیسین به عنوان یک داروی شناخته شده در درمان سرطان سینه، در کنار عوارضی از قبیل دپرس سیستم ایمنی و کاردیومیوپتی، مقاومت دارویی ایجاد می‌کند که می‌تواند سبب ناکارآمدی درمان شود. بنابراین، درمان ترکیبی بر استفاده از تک دارو ترجیح داده می‌شود و در این ارتباط ترکیب‌های طبیعی با اثرات ضدتوموری می‌توانند به‌عنوان ترکیب‌هایی مفید برای درمان ترکیبی مورد توجه قرار گیرند [۱۸]. استفاده از ترکیب‌های گیاهی همراه با مواد شیمی‌درمانی با افزایش اثرات این مواد و کاهش عوارض جانبی آن‌ها، این فرصت را ایجاد می‌کنند تا بتوان از داروهای شیمی‌درمانی در مقادیر پایین‌تر و با عوارض کم‌تر استفاده کرد [۵]. در این مطالعه نشان داده شد که عصاره گل گاوزبان می‌تواند اثر سمی دوکسوروبیسین را به طور قابل توجهی افزایش دهد. حداکثر اثر با غلظت ۵ میلگرم بر میلی‌لیتر عصاره بر غلظت ۱ میکروگرم بر میلی‌لیتر دوکسوروبیسین در ۴۸ ساعت انکوباسیون دیده شد که درصد زنده مانی به ترتیب در سلول‌های MCF-7 و MDA-MB468 از ۱/۸۰ ± ۴۶/۳۸ به ۱/۴۶ ± ۲۴/۲۳ و از ۱/۹۵ ± ۵۵/۳۰ به ۱/۴۰ ± ۳۵/۹۹ کاهش یافت. اثر افزایشی عصاره بر سمیت سلولی دوکسوروبیسین ممکن است به این دلیل باشد که هر یک از آن‌ها محل اثر

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

متفاوتی در داخل سلول داشته باشند. مطالعات متعددی تاثیر ترکیب‌های گیاهی مختلف بر سمیت سلولی دوکسوروبیسین را نشان داده‌اند. شارما[45] و همکاران درسال ۲۰۰۴ در مطالعه‌ای نقش عصاره دانه انگور بر اثر ضدتوموری دوکسوروبیسین را در دو رده سلولی MCF-7 و MDA-MB468بررسی کردند و نشان دادند که عصاره دانه انگور می‌تواند اثر دوکسوروبیسین را در هر دو رده سلولی افزایش دهد [۱۸]. سیلیبین[46] یکی از فلاونوئیدهای گیاه خارمریم اثر سمی دوکسوروبسین، سیسپلاتین[47] و کربوپلاتین[48] بر رده‌های سلولی MCF-7 و MDA-MB468را افزایش می‌دهد [۱۹]. نوسکاپین[49] ترکیب مشتق‌شده از گیاه خشخاش با دوکسوروبیسین اثر سینرژیست قوی بر رده‌های سلولی MDA-MB231 و MDA-MB468 دارد که این اثر ازطریق افزایش مشخص و معنی‌دار سلول‌های آپوپتوتیک نشان داده شده است [۲۰]. ترکیب عصاره لیمو شیرین با دوکسوروبیسین سبب تغییر در چرخه سلولی و افزایش آپوپتوز در رده سلولی MCF-7 می‌شود. افزایش بیان پروتئین‌های p53 و Bcl-2 بیانگر افزایش در میزان آپوپتوز می‌باشد [۲۱]. دامناکانتال[50] مهم‌ترین آنتی‌کوینون ریشه گیاه شاتوت هندی در ترکیب با دوکسوروبیسین اثر سینرژیست ایجاد می‌کند [۳]. اثر سایتوتوکسیک وانیلین[51] بر سلول‌های MCF-7 و نقش آن در افزایش اثر دوکسوروبیسین به‌صورت برون‌تنی و درون‌تنی نشان داده شده است. اثر ضدتوموری وانیلین مربوط به ایجاد آپوپتوز از طریق افزایش کاسپاز ۹ و نسبتBax:Bcl-2 و همچنین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی آن می‌باشد. وانیلین همچنین نقش محافظتی برای اثرات نفروتوکسیک دوکسوروبیسین دارد [۲۲]. سیمواستاتین[52] سبب تقویت سمیت سلولی دوکسوروبیسین برای سلول‌های MCF-7 می‌شود. این اثر احتمالاً از طریق افزایش میزان p21، سایتوکروم c[53]،کاسپاز ۳ و کاهش سطح سایکلین D1[54] ایجاد می‌شود [۲۳].

براساس مطالعات فارماکولوژیکی و کلینیکی حداقل چهار مکانیسم برای اثرات سینرژیست ترکیب‌ها وجود دارد. اثر سینرژیست داروها و یا ترکیب‌های طبیعی با داروهای شیمی‌درمانی رایج ممکن است حداقل با دو مکانیسم ایجاد شود. یکی اثرات سینرژیستی که به‌واسطه تاثیر بر چند محل اثر اتفاق می‌افتد. دارند. یک ترکیب و یا یک عصاره گیاهی نه فقط بر یک محل خاص بلکه ممکن است بر چند محل اثر بگذارد که شامل تمام ساختارها و مواد سلولی، از قبیل متابولیت‌ها، گیرنده‌ها، آنزیم‌ها،کانال‌های یونی، انتقال‌دهنده‌ها، اسیدهای نوکلئیک، ریبوزوم‌ها و پروتئین‌ها می‌شود. دوم اثر سینرژیستی که ازطریق تداخل یا مکانیسم‌های بروز مقاومت دارویی ایجاد می شود. وجود ترکیب‌های طبیعی که ممکن است با مقاومت دارویی مقابله بکنند امیداری را برای بهبود درمان ایجاد می‌کند. یکی از ترکیب‌های طبیعی گیاهان که با مواد شیمی‌درمانی تداخل دارد و می‌تواند اثر سینرژیست داشنه باشد پلی‌فنل‌ها هستند که استرس‌های اکسیداتیو را تعدیل می‌کنند. تحقیقات زیادی اثر سینرژیست ترکیب‌های طبیعی با مواد شیمی‌درمانی رایج را بررسی کرده‌اند. از مهمترین مواد می‌توان به رسوراتول[55]، جنیستئین[56]، کورکومین[57] و کوئرستین[58] اشاره کرد. به‌عنوان‌مثال، رسوراتول با مهار رشد سلول، ایجاد آپوپتوز و کاهش بیان ژن مقاومت دارویی چندگانه (MDR1) در سلول‌های مقاوم به دوکسوروبیسین، مقاومت را کاهش می‌دهند و سلول‌ها را به دارو حساس می‌کنند [۲۴].

در مورد اثر سینرژیست گل گاوزبان و داروهای شیمی‌درمانی گزارشی وجود ندارد اما چندین مطالعه اثر سینرزیستی اسید رزمارینیک به‌عنوان ترکیب فنلی اصلی گیاه گل گاوزبان، با تعدادی از مواد شیمی‌درمانی را بررسی کرده‌اند. اسید رزمارینیک در استفاده با دوکسوروبیسین، به‌طور معنی‌داری آپوپتوز القاشده با دوکسوروبیسین و فعالیت کاسپاز ۹ را افزایش می‌دهد. این اسید به‌تنهایی و یا در ترکیب با پاکلیتاکسل[59] در مدل موشی سرطان سینه، نشان داه است که بطور مشخصی بیان NF-kB، VEGF و TNF-α را کاهش می‌دهد و میزان p53، Bax، Bcl-2 و کاسپاز۳ را افزایش داده و برمی‌گرداند. در سلول‌های سرطان

[45] Sharma
[46] Silibin
[47] Cisplatine
[48] Carboplatine
[49] Noscapine
[50] Damnacantal
[51] Vaniline
[52] Simvastatine
[53] Cytochrome C
[54] Cyclin D1
[55] Resveratole
[56] Genisteine
[57] Curcumine
[58] Quercetine
[59] Paclitaxel

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

کولون، اسید رزمارینیک سبب کاهش سایکلین D1 و سایکلین E1 و افزایش بیان p21 می‌شود. به‌علاوه، با افزایش میزان p53، بیان ژن‌های Bax، Bcl-2 و کاسپاز ۳ را که در مسیر میتوکندریایی آپوپتوز نقش دارند، تعدیل می‌کند. اسید رزمارینیک با مهار مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt در سلول‌های سرطان استئوکارسینوما[۶۰]، از رشد سلول‌ها جلوگیری می‌کند و سبب القای آپوپتوز می‌شود [۲۵].

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که عصاره گل گاوزبان در شرایط برون‌تنی به طور وابسته به غلظت اثر سمی بر رده‌های سلولی سرطان سینه دارد و می‌تواند سمیت سلولی دوکسوروبیسین را افزایش دهد. بنابراین با شناسایی ترکیبات موثره این گیاه که بیش‌ترین سمیت سلولی را برای سلول‌های سرطانی داشته باشد و انجام آزمایشات تکمیلی درون‌تنی و بالینی، این امکان فراهم می‌گردد که بتوان از آن به‌عنوان یک راهکار مناسب برای درمان کمکی در شیمی‌درمانی استفاده کرد.

سپاسگزاری

نویسنده از همکاری بخش فارماکولوژی در انجام این مطالعه قدردانی می‌نماید.

ملاحظات مالی

این تحقیق با حمایت گرنت پژوهشی دانشگاه شیراز انجام شد.

تعارض در منافع

نویسندگان این مقاله تعارض در منافع ندارند.

نقش نویسندگان

م.ف.: ایده، طراحی، اجرای مطالعه و نگارش مقاله.

فهرست منابع

1. Smolarz B, Nowak AZ, Romanowicz H, Breast cancer—epidemiology, classification, pathogenesis and treatment (Review of literature). ***Cancers (Basel)*** 14 (2022) 2569.
2. Singla RK, Wang X, Gundamaraju R, Joon S, Tsagkaris C, Behzad S, Khan J, Gautam R, Goyal R, J Rakmai J, Dubey AK, Simal-Gandara J, Shen B, Natural products derived from medicinal plants and microbes might act as a game-changer in breast cancer: a comprehensive review of preclinical and clinical studies. ***Crit Rev Food Sci Nutr*** (2022) 1-45.
3. Abdul Aziz MY, Abu N, Yeap SK, Ho WY, Omar AR, Ismail NH, Ahmad S, Pirozyan MR, Akhtar M, Alitheen NB, Combinatorial cytotoxic effects of damnacanthal and doxorubicin against human breast cancer MCF-7 cells in vitro. ***Molecules*** 21 (2016) 1228.
4. Bao L, Haque A, Jackson K, Hazari S, Moroz K, Jetly R, Dash S, Increased expression of P-glycoprotein is associated with doxorubicin chemoresistance in the metastatic 4T1 breast cancer model. ***Am J Pathol*** 178 (2011) 838–852.
5. Lee ST, Wonga PF, Hooperb JD, Mustafa MR, Alpha-tomatine synergises with paclitaxel to enhance apoptosis of androgen-independent human prostate cancer PC-3 cells in vitro and in vivo. ***Phytomedicine*** 20 (2013) 1297-1305.
6. Abed A, Vaseghi G, Jafari E, Fattahian E, Babhadiashar N, Abed M, Echium amoenum Fisch. Et Mey: A review on its pharmacological and medicinal properties. ***Asian J Med Pharm Res*** 4 (2014) 21-23.
7. Sasanzadeh M, Farokhmanesh M, Masoudi R, The cytotoxic effect of Echium amoenum Fisch. et Mey aqueous extract on human glioblastoma. ***Iran J Med Aromat Plants Res*** 36 (1399) 438-447.
8. Mehrabani M, Ghassemi N, Sajjadi E, Ghannadi A, Ardakani MS, Main phenolic compound of petals of Echium amoenum Fisch. and Mey, a famous medicinal plant of Iran. ***DARU*** 13 (2005) 65-69.
9. Ranjbar A, Khorami S, Safarabadi M, Shahmoradi A, Malekirad AA, Vakilian K, Mandegary A, Abdollahi M, Antioxidant activity of Iranian Echium amoenum Fisch & C.A.Mey flower decoction in humans: across-sectional before/after clinical trial. ***eCAM*** 3 (2006) 469–473.
10. Matejczyka M, Swisłockab R, Golonkob A, Lewandowskib W, Hawrylika E, Cytotoxic, genotoxic and antimicrobial activity of caffeic and rosmarinic acids and their lithium, sodium and potassium salts as potential anticancer compounds. ***Adv Medl Sci*** 63 (2018) 14–21.
11. Etebari M, Zolfaghari B, Jafarian-Dehkordi A, Rakian R, Evaluation of DNA damage of hydro-alcoholic and aqueous extract of Echium amoenum and Nardostachys jatamansi. ***J Res Med Sci*** 17 (2012) 782-786.
12. Aboud Hadi NS, Bankoglu EE, Stopper H, Genotoxicity of pyrrolizidine alkaloids in metabolically inactive human cervical cancer HeLa cells co-cultured with

[60] Osteocarcinoma

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

human hepatoma HepG2 cells. ***Arch Toxicol*** 97 (2023) 295–306.
13. Bahadori MB, Dinparast L, Zengin G, Sarikurkcu C, Functional components, antidiabetic, anti-Alzheimer's disease, and antioxidant activities of Salvia syriaca L. ***Int J Food Prop*** 20 (2017) 1761-1772.
14. Kang Duck-Hee, Oxidative stress, DNA damage, and breast cancer. ***AACN Clin Issues*** 13 (2002) 540-549.
15. Abutaha N, AL-Mekhlafi FA, Almutairi BO, Wadaan MA, S-phase cell cycle arrest, and apoptotic potential of Echium arabicum phenolic fraction in hepatocellular carcinoma HepG2 cells. ***J King Saud Univ Sci*** 34 (2022) 101735.
16. Hossan MdS, Rahman S, Anwarul Bashar ABM, Jahan R, Al-Nahain A, Rahmatullah M, Rosmarinic acid: A review of its anticancer action. ***World J Pharm Pharm Sci*** 9 (2014) 57-70.
17. Han Yo-Han, Kee Ji-Ye, Hong Seung-Heon, Rosmarinic Acid Activates AMPK to Inhibit Metastasis of Colorectal Cancer. ***Front Pharmacol*** 9 (2018) 68.
18. Sharma C, Tyagi AK, Singh RP, Chan DCF, Agarwal R, Synergistic anti-cancer effects of grape seed extract and conventional cytotoxic agent doxorubicin against human breast carcinoma cells***. Breast Cancer Res Treat*** 85 (2004) 1–12.
19. Tyagi AK, Agarwal C, Chan DCF, Agarwal R, Synergistic anti-cancer effects of silibinin with conventional cytotoxic agents doxorubicin, cisplatin and carboplatin against human breast carcinoma MCF-7 and MDA-MB468 cells***. Oncol Rep*** 11 (2004) 493-499.
20. Chougule MB, Pate AR, Jackson T, Singh M, Antitumor activity of noscapine in combination with doxorubicin in triple negative breast cancer. ***PLoS One*** 6 (2011) e17733.
21. Adina AB, Goenadi FA, Handoko FF, Nawangsari DA, Hermawan A, Jenie RI Meiyanto E, Combination of ethanolic extract of citrus aurantifolia peels with doxorubicin modulate cell cycle and increase apoptosis induction on MCF-7 cells. ***Iran J Pharm Res*** 13 (2014) 919-926.
22. Elsherbiny NM, Younis NN, Shaheen MA, Elseweidy MM, The synergistic effect between vanillin and doxorubicin in ehrlich ascites carcinoma solid tumor and MCF-7 human breast cancer cell line. ***Pathol Res Pract*** 212 (2016) 767-777.
23. Buranrat B, Suwannaloet W, Naowaboot J, Simvastatin potentiates doxorubicin activity against MCF-7 breast cancer cells. ***Oncol Lett*** 14 (2017) 6243-6250.
24. Pezzani RaA Salehi B Vitalini S, Iriti M, Zuñiga FA, Sharifi-Rad J, Martorell M, Martins N, Synergistic effects of plant derivatives and conventional chemotherapeutic agents: An update on the cancer perspective. ***Medicina (Kaunas)*** 55 (2019) 110.
25. Noor S, Mohammad T, Abdul Rub M, Raza A, Azum, Yadav DK, Hassan MdI, Asiri AM, Biomedical features and therapeutic potential of rosmarinic acid. ***Arch Pharm Res*** 45 (2022) 205–228.

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]

Research paper

The effect of Echium amoenum hydro-methanolic extract on MCF-7 and MDA-MB468 breast cancer cell lines and increasing the cytotoxicity of doxorubicin

Mehdi Fazeli*

Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

Received: 27 August 2023 Accepted: 9 September 2023

Abstract

Background and aim: Chemotherapy is one of the most common and important treatments in the fight against breast cancer, but drug resistance to these drugs reduces the success of the treatment. Today, extensive research is focused on the role of herbal compounds in increasing the effect of chemotherapeutic drugs. This study was conducted to investigate the effect of hydro-methanolic extract of Echium amoenum on two breast cancer cell lines MCF-7 and MDA-MB468 and its role in the cytotoxic activity of doxorubicin.

Methods: The effect of Echium amoenum extract and doxorubicin alone or in combination were examined at two incubation times of 24 and 48 hours. Cells were seeded at a density of 10^4 cells per well in 96-well plates, and after treatment with different concentrations of extract and drug, their viability was measured by MTT assay.

Results: Echium amoenum extract showed a high cytotoxic effect on breast cancer cells, while it had less toxicity on normal cells. The extract at the highest tested concentration reduced the percentage of viable cells in MCF-7 cells and in MDA-MB468 cells to 10.59 ± 0.72 and 12.22 ± 0.78%, respectively. The inhibitory effect of doxorubicin was 19.31 ± 0.92 and 18.13% ± 0.99 for MCF-7 and MDA-MB468 cells, respectively. IC50 of the extract in 24 and 48 hours incubation was calculated, for MCF-7 cells, 2.41 and 1.78 mg/ml, respectively, and for MDA-MB468 cells, 2.41 and 1.78 mg/ml, respectively.. The extract also showed a significant effect in increasing the cytotoxicity of doxorubicin. The maximum effect was seen with a concentration of 5 mg/ml of extract on a concentration of 1 µg/ml of doxorubicin in 48 hours incubation. The percentage of survival in MCF-7 and MDA-MB468 cells was decreased from 46.38 ± 1.80 to 24.23 ± 1.46 and from 55.30 ± 1.95 to 35.99 ± 1.40, respectively.

Conclusion: Echium amoenum extract effectively killed the breast cancer cells in vitro and increased the cytotoxicity of doxorubicin. Further evaluation of the anti-tumor effects of the extract can be done in vivo.

Keywords: Doxorubicin, Breast cancer, Cytotoxicity, hydro-methanolic extract, Echium amoenum

Please cite this article as follows:

Fazeli M, The effect of Echium amoenum hydro-methanolic extract on MCF-7 and MDA-MB468 breast cancer cell lines and increasing the cytotoxicity of doxorubicin. ***Iran J Physiol Pharmacol*** 7 (2023) 84-94.

*Corresponding author: mfazeli@shirazu.ac.ir (ORCID0000-0003-0766-0514

[Downloaded from ijpp.phypha.ir on 2025-12-05]