القای آپوپتوز رده سلولی کارسینومای مثانه ۵۶۳۷ در اثر تیمار با پودوفیلوتوکسین

ایمان صادقی[۱]، مهرداد بهمنش[۱*]، مظفر شریفی[۲]، بهرام محمد سلطانی[۱] و نجمه احمدیان چاشمی[۲]

[۱] **تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم زیستی، گروه ژنتیک**

[۲] **تهران، دانشگاه تربیت مدرس، دانشکده علوم زیستی، گروه علوم گیاهی**

تاریخ دریافت: ۹۱/۲/۹ تاریخ پذیرش: ۹۱/۵/۳

چکیده

قرنهاست که از شیمی درمانی برای درمان سرطان استفاده می شود. داروها و ترکیبات مختلفی در شیمی درمانی استفاده می شود که هر کدام برای نوع خاصی از سرطان استفاده می‌شود. در این بین ترکیبات گیاهی از جمله لیگنانها، مدتهاست که در پزشکی و داروسازی مورد استفاده قرار می گیرند. پودوفیلوتوکسین یکی از اعضای خانواده لیگنانها بوده که عمدتاً از گونه های جنس *Podophyllum* استخراج می شود. این ترکیب دارای خواص بیولوژیکی مختلفی از جمله خاصیت ضد ویروسی، ضد قارچی و ضد توموری است. از خاصیت ضد توموری آن در درمان تومورهایی مانند تومور Wilms و تومورهای دستگاه تناسلی استفاده می شود. همچنین نشان داده شده است که پودوفیلوتوکسین باعث القای آپوپتوز رده سلولی کارسینومای تخمدان (Hela) می شود. تاکنون گزارشی درباره تأثیر پودوفیلوتوکسین روی سلولهای رده کارسینومای مثانه و از جمله ۵۶۳۷ داده نشده است. در این مطالعه به بررسی تأثیر پودوفیلوتوکسین روی بقای سلولی و آپوپتوز سلولهای ۵۶۳۷ پرداخته شد و نشان داده شد که پودوفیلوتوکسین باعث القای آپوپتوز و مرگ این سلولها می‌شود. به نظر می‌رسد که پودوفیلوتوکسین می‌تواند به عنوان ماده فعالی برای القای آپوپتوز سلولهای سرطانی استفاده شود.

واژه های کلیدی: پودوفیلوتوکسین، آپوپتوز، سلول ۵۶۳۷، سرطان

* نویسنده مسئول، تلفن: ۸۲۸۸۴۴۵۱، پست الکترونیکی: Behmanesh@modares.ac.ir

مقدمه

شیمی درمانی (Chemotherapy) یکی از اصلی ترین روشهای درمان سرطان است. ترکیبات طبیعی و سنتزی مختلفی در شیمی درمانی استفاده می‌شود (۹)؛ در بین آنها ترکیبات گیاهی است که قرنهاست در پزشکی سنتی و در حال حاضر در شیمی درمانی مورد استفاده قرار گرفته و بیش از ۲۵ درصد مواد دارویی تجویزی دارای پیش ساختارهای مشتق از ترکیبات گیاهی هستند (۱۲).

گیاهان حاوی ترکیبات لیگنانی سالها توسط پزشکان چینی و ژاپنی در پزشکی استفاده شده، و این گیاهان به دلیل خواص بیولوژیکی متنوعی از جمله خاصیت ضد سرطانی ترکیبات لیگنانی خود به خوبی شناخته شده اند. لیگنانها خانواده ای از محصولات طبیعی حاصل از متابولیتهای ثانویه (Secondary metabolites) بوده، که از طریق مسیر بیوشیمیایی شیکیمیک (Shikimic pathway) به وجود می آیند (۶).

پودوفیلوتوکسین (podophyllutoxin) یکی از اعضای خانواده لیگنانهاست که یک ترکیب سمی غیر آلکالوئیدی بوده، و عمدتاً از گونه های *Podophyllum* جداسازی می-شود (۱۶ و ۱۷). پودوفیلوتوکسین دارای خواص و فعالیتهای بیولوژیکی مختلفی است. در بین خواص فیزیولوژیکی و کاربردهای دارویی مشتقات پودوفیلوتوکسین، ویژگیهای ضد توموری و ضد ویروسی

از جنبه فارماکولوژیکی از اهمیت زیادی برخوردار است (۱۵). در حقیقت پودوفیلوتوکسین در زمینه های مختلف دارویی کاربرد داشته، و به عنوان ماده ضد ویروس در درمان *condyloma acuminatum* ناشی از ویروس HPV و دیگر زگیلهای مقاربتی مورد استفاده قرار می گیرد (۵). شباهت قابل توجهی در وضعیت عملکرد لیگنانهای غیر آلکالوئیدی به عنوان مواد ضد ویروسی و ضد توموری وجود دارد. مکانیسم عملکرد ترکیبات شبه پودوفیلوتوکسین همانند کلشیسین (Colchicines) بوده، که با مهار تشکیل دوک میتوزی منجر به توقف تقسیم سلولی در مرحله متافاز می شود (۷). اخیراً نشان داده شده است که مکانیسم فعالیت پودوفیلوتوکسین بر اساس مهار پلیمریزه شدن توبولین می باشد (۸). برخلاف ترکیبات شبه پودوفیلوتوکسین، اتوپوزید (Etoposide) و تنیپوزید (Teniposide) که مشتقاتی از پودوفیلوتوکسین هستند، هیچکدام روی تجمع توبولین تأثیرگذار نیستند. ترکیبات شبه اتوپوزید به دلیل وجود شاخه قندی، مهار کننده میکروتوبولها نیستند و از طریق دیگری تقسیم سلولی را مهار می کنند. این ترکیبات، در اواخر مرحله S یا اوایل مرحله G، چرخه سلولی را متوقف می کنند. مطالعات بیشتر نشان داده که اتوپوزید باعث شکست DNA می شود و یک آنزیم که توسط دارو القاء می‌شود مسئول تخریب DNA است. هدف سلولی اتوپوزید آنزیم توپوایزومراز II (Topoisomerase II) بوده که برای تنظیم شکل و وضعیت DNA مورد نیاز است (۱۰ و ۱۱).

فعالیت بیولوژیکی پودوفیلوتوکسین به عنوان یک مهار کننده میتوزی کاربردهای دارویی دیگری از جمله استفاده به عنوان ماده ضد مالاریا و ضد قارچی دارد. همچنین پودوفیلوتوکسین در درمان بیماریهای پوستی و نقص سیستم ایمنی ناشی از عفونت ویروسی تأثیر دارد. به علاوه آنالوگهای وابسته به پودوفیلوتوکسین، فعالیت مهارکنندگی سیستم ایمنی داشته و برای استفاده در پیوند بافت مورد استفاده قرار می گیرند (۳).

فعالیت ضد توموری ویژگی برجسته دیگری از پودوفیلوتوکسین است. پودوفیلوتوکسین در درمان تومورهای Wilms، انواع مختلف تومورهای دستگاه تناسلی (برای مثال carcinoma verrucosus) و سرطان ریه مؤثر بوده است. مطالعات مختلفی نیز در زمینه تأثیر پودوفیلوتوکسین و مشتقات آن روی رده های سلولی سرطانی صورت گرفته است (۴). برای نمونه، Zhang و همکارانش گزارش دادند که مشتق قندی پودوفیلوتوکسین باعث القای آپوپتوز (Apoptosis) رده های سرطانی کارسینومای تخمدان (Hela) و آدنوکارسینومای ریه (A2) می شود (۱۳).

در این مطالعه، به تأثیر پودوفیلوتوکسین بر روی بقای سلولی (Cell viability) و آپوپتوز رده سلولی سرطانی ۵۶۳۷ مشتق از کارسینومای مثانه پرداخته شد. در این پژوهش نشان داده شد که پودوفیلوتوکسین باعث افزایش مرگ و میر و آپوپتوز سلولهای سرطانی ۵۶۳۷ می شود.

مواد و روشها

پودوفیلوتوکسین (با وزن مولکولی g/mol ۴۱۴/۴۰۵) از شرکت Sigma خریداری شد. پنی سیلین، استرپتومایسین، تریپسین و محیط کشت RPMI 1640 از شرکت Gibco تهیه شد. کیت MTT assay، DMSO و Annexin-v-Flous از شرکت Roche و رده سلولی سرطانی ۵۶۳۷ از بانک سلولی انستیتو پاستور خریداری شد.

کشت سلول: رده سلولی سرطانی کارسینومای مثانه ۵۶۳۷ در محیط کشت RPMI 1640 حاوی ۱۰ درصد سرم (Fetal bovine serum) (FBS) کشت داده شده، و در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و ۵ درصد co_2 انکوبه شدند. برای جلوگیری از آلوده شدن به محیط کشت ۱۰۰ U/ml آمپی سیلین 100 µg/ ml و استرپتومایسین اضافه شد.

بررسی مورفولوژی: بعد از تیمار سلولهای سرطانی ۵۶۳۷ با پودوفیلوتوکسین با غلظت ۱۰µg/ml به مدت ۲۴ ساعت،

تغییرات مورفولوژیکی زیر میکروسکوپ نوری Olympus بررسی و عکس برداری انجام شد(شکل ۱).

بررسی سمیت سلولی: یکی از روشهای سنجش میزان سمیّت یک ترکیب شیمیایی یا هر ماده دیگر روی سلول، آزمون MTT است. معرف MTT (۳و۴و۵- دای متیل تیازول -۲)-۲ و ۵- دی فنیل تترازولیوم بروماید(3-(4,5-Dimethylthiazol - 2 - yl) - 2 , 5 - diphenyltetrazolium bromide)) که یک نمک تترازولیوم (Tetrazole) زرد رنگ است، جذب میتوکندری سلولهای فعال از نظر متابولیک شده و در اثر فعالیت آنزیمهای دهیدروژناز، تولید بلور فورمازان (Formazan) بنفش رنگ می کند که در حلال مناسب حل شده و میزان رنگ تولید شده با اسپکتروفتومتری اندازه گیری می شود (۱۴). به طور معمول ابتدا سلولها در پلیت ۹۶ خانه در محیط کشت RPMI 1640، حاوی ۱۰ درصد سرم کشت داده شدند، و به مدت ۲۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و ۵ درصد CO_2 انکوبه شدند. . برای تعیین LD50 غلظتهای متفاوت از ماده پودو فیلو توکسین در محیط کشت سلولی برای مدت ۲۴ ساعت با رنگ آمیزی تریپان بلو و تست MTT انجام شد. این غلظت معادل ۱۵µg/ml محیط کشت تعیین و برای ادامه بقیه مراحل از غلظت ۱۰µg/ml که زیر غلظت کشنده بود برای انجام مراحل بعدی استفاده شد. سپس پودوفیلوتوکسین محلول در اتانول مطلق با غلظت ۱۰µg/ml به چاهکها به صورت دو تکرار اضافه شد و انکوباسیون به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت دیگر ادامه یافت. برای ارزیابی میزان سمیت ،۱۰میکرولیتر از محلول رنگ MTT (طبق پروتوکل شرکت Roche) به هر چاهک اضافه کرده و به مدت ۴ساعت انکوباسیون ادامه پیدا کرد. مایع رویی را حذف کرده، و ۱۰۰میکرولیتر DMSO به هر چاهک اضافه شد. بعد از پیپتاژ، جذب در طول موج ۴۹۰ نانومتر با استفاده از Eliza reader خوانده شد.

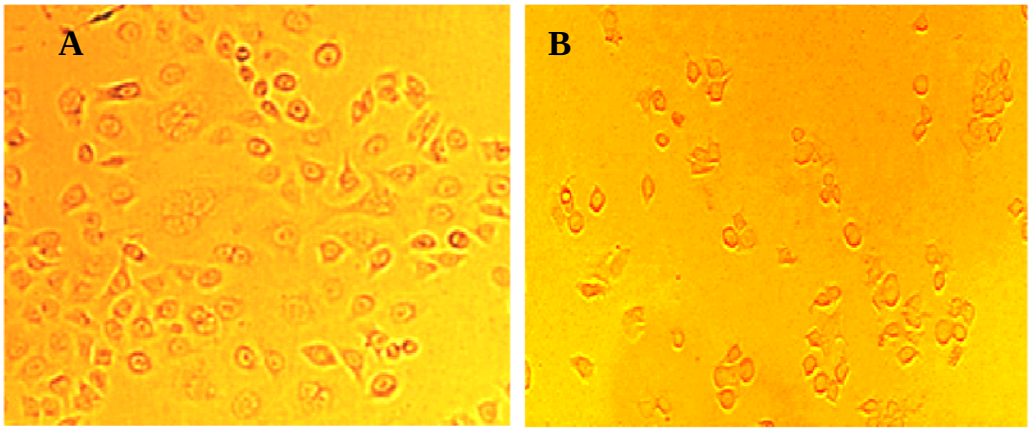
سنجش آپوپتوز: یکی از روشهای موجود برای بررسی آپوپتوز، آنالیز و مطالعه مولکولهای PS موجود در سطح خارجی غشاء به هنگام فرآیند آپوپتوز است. مولکول Annexin-V یک پروتئین متصل شونده به فسفولیپیدها در حضور یون کلسیم می‌باشد. این ماده دارای تمایل بالایی برای مولکول PS می‌باشد. بنابراین، برای تشخیص سلولهای در حال آپوپتوز در یک جمعیت سلولی بسیار مناسب است. کیت Annexin-V-Fluos Staining kit هم دارای ماده AnnexinV و هم دارای رنگ PI می‌باشد که امکان تشخیص و تمیز دادن سلولهای در حال آپوپتوز را از سلولهای نکروزی میسر می‌سازد (۱). به منظور شمارش سلولهای آپوپتوزی از کیت تشخیصی Annexin-V- Flous استفاده شد. ابتدا سلولها در پلیت ۶ خانه در محیط RPMI 1640، حاوی ۱۰درصد سرم کشت داده شده و به مدت ۲۴ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی گراد و ۵ درصد CO_2 انکوبه شدند. سپس پودوفیلوتوکسین با غلظت ۱۰µg/ml (برای اینکه مرگ سلولی کنترل شده و معنی دار باشد، غلظت کمتر از غلظت کشنده ۵۰ درصد یا LD_{50} استفاده شد) به چاهکها به صورت دو تکرار اضافه شد و انکوباسیون به مدت ۴۸ ساعت ادامه یافت. سلولها را بعد از تیمار جمع آوری و دوبار با PBS شستشو داده شد. سپس، PI و Annexin-v به سوسپانسیون سلولی موجود در بافر اتصال شونده اضافه گردید. سلولها در تاریکی به مدت ۱۵ دقیقه در ۳۷ درجه سانتی گراد انکوبه شدند و با استفاده از دستگاه فلوسایتومتری آنالیز شدند.

آنالیز آماری: برای بررسی نتایج به دست آمده از روشهای آنالیز آماری ANOVA و t-test استفاده شد و سطح معنی داری ۹۵ درصد در نظر گرفته شد.

نتایج

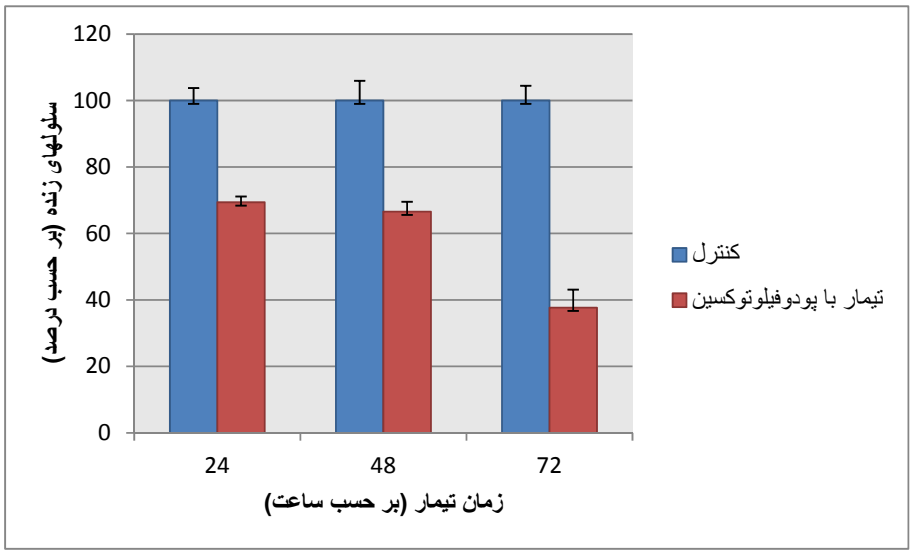
تغییرات مورفولوژیکی: تغییرات مورفولوژی سلولهای ۵۶۳۷ با استفاده از میکروسکوپ نوری بررسی شد. همان طور که در شکل ۱ دیده می شود، سلولها پس از تیمار با پودوفیلوتوکسین، دچار تغییراتی از جمله چروکیدگی، گرد شدن و برآمدن غشاء شدند. این تغییرات مورفولوژی نشان

می دهد که ممکن است پودوفیلوتوکسین باعث القای فرآیند آپوپتوز در سلولهای ۵۶۳۷ شود.



شکل۱. مورفولوژی سلولهای ۵۶۳۷ بعد از تیمار با پودوفیلوتوکسین. (A) سلولهای تیمار نشده. (B) سلولهای تیمار شده با پودوفیلوتوکسین (تصاویر با استفاده از میکروسکوپ نوری و با بزرگنمایی ۲۰× گرفته شده است).

بررسی سمیت سلولی: برای بررسی تأثیر پودوفیلوتوکسین روی سلولهای ۵۶۳۷، از روش MTT assay استفاده شد. ابتدا غلظت کشنده ۵۰ درصد سلولها یا LD50 برای پودوفیلوتوکسین به دست آمد و برای اینکه مرگ سلولی به صورت کنترل شده و معنی دار باشد، از غلظت کمتر از LD50 یعنی ۱۰µg/ml استفاده شد (غلظت LD50 به دست آمده ۱۵ µg/ml بود). شکل ۲ نشان دهنده تأثیر پودوفیلوتوکسین (غلظت ۱۰µg/ml) روی رده سلولی ۵۶۳۷ در سه بازه زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت است. برای کنترل از کشت سلول هم زمانی استفاده شد که هیچ تیماری روی آن صورت نگرفته بود.

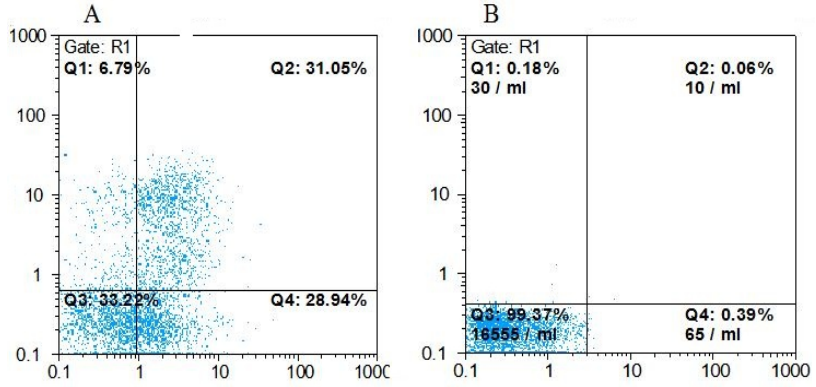


شکل ۲- درصد بقای سلولهای ۵۶۳۷ تیمار شده با پودوفیلوتوکسین (غلظت ۱۰µg/ml) به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت. نتایج به صورت میانگینی از دو آزمایش مستقل نشان داده شده است. ترکیب پودوفیلو توکسین در ۲۴ ساعت اول تیمار باعث مرگ حدود ۳۰ درصد از سلولها می شود. در حالی که میزان این اثر گذاری در زمان ۷۲ ساعت بیش از ۶۰ درصد می باشد.

نتایج این تحقیق حاکی از آن است که پودوفیلوتوکسین باعث کاهش بقای سلولی در هر سه بازه زمانی شده است. که این نشان دهنده بقای سلولی وابسته به زمان است. البته در بازه زمانی ۷۲ ساعت کاهش بقای سلولی نسبت به دو زمان دیگر شدیدتربوده و از نظر آماری معنی دار بود.

بررسی آپوپتوز: آپوپتوز به وسیله رنگ آمیزی سلولها با استفاده از کیت AnnexinV-Flous و با استفاده از فلوسایتومتری تعیین شد. آپوپتوز اولیه به وسیله رنگ آمیزی مثبت برای Annexin-V-FITC و آپوپتوز ثانویه به وسیله رنگ آمیزی مثبت هم برای Annexin-V و هم برای PI مشخص شد.

سلولهای ۵۶۳۷ با پودوفیلوتوکسین (۱۰µg/ml) به مدت ۴۸ ساعت قبل از آنالیز توسط فلوسایتومتری تیمار شدند. سلولهای بدون هیچ تیماری به عنوان کنترل در نظر گرفته شدند. همان طور که در شکل ۳ دیده می شود، سلولهای کنترل بدون هیچ تیمار، ۰/۳۹ درصد آپوپتوز اولیه، و ۰/۰۶ درصد آپوپتوز ثانویه نشان داده، در صورتی که سلولهای ۵۶۳۷ تیمار شده با پودوفیلوتوکسین، ۲۸/۹۴ درصد آپوپتوز اولیه و ۳۱/۰۵ درصد آپوپتوز ثانویه نشان دادند. این نشان می دهد که تیمار سلولهای ۵۶۳۷ با پودوفیلوتوکسین باعث القای آپوپتوز شده است.



شکل۳- آنالیزفلوسایتومتری آپوپتوز سلولهای ۵۶۳۷ با استفاده از Annexin-V-Flous.(A) آپوپتوز القاء شده سلولهای ۵۶۳۷ ناشی از تیمار با پودوفیلوتوکسین. (B) سلولهای ۵۶۳۷ بدون تیمار.

بحث و نتیجه گیری

سرطان و ابتلای به آن یکی از معضلات مهم فعلی برای جامعه بشری محسوب می شود (۲). متأسفانه در طی سالهای اخیر روند رو به رشدی در دنیا و ایران مشاهده می شود. یافتن اثرات درمانی ترکیبات طبیعی که بتوان از آنها به عنوان دارو برای از بین بردن سلولهای سرطانی استفاده کرد، یکی از اولویتهای کلیدی است. ترکیبات طبیعی نسبت به ترکیبات شیمیایی از مزیتهای زیادی همچون اثرات جانبی کمتر برخوردار است.

پودوفیلوتوکسین یکی از اعضای خانواده لیگنانها بوده، که خواص بیولوژیکی متعددی از جمله خاصیت ضد ویروسی و ضد توموری دارد (۱۵). ترکیبات ضد سرطانی مهمی مانند اتوپوزید از این ترکیب ساخته می‌شود (۴). تأثیر پودوفیلوتوکسین تاکنون روی چند رده سلول سرطانی بررسی شده اما کاری روی سلولهای رده سرطانی ۵۶۳۷ مشتق شده از مثانه انجام نشده است. در این مطالعه به آنالیز تیمار سلولهای ۵۶۳۷ با پودوفیلوتوکسین و تأثیر آن روی آپوپتوز و بقای این سلولها پرداخته شد. آنالیز بقای

سلولی نشان داد که پودوفیلوتوکسین باعث کاهش بقای سلولهای ۵۶۳۷ می شود. همچنین مطالعه آنالیز آپوپتوز با استفاده از فلوسایتومتری نشان داد که پودوفیلوتوکسین به صورت معنی داری باعث القای آپوپتوز سلولهای سرطانی ۵۶۳۷ می شود. نکته جالب در نتایج این تحقیق تأثیر وابسته به زمان ترکیب پودوفیلوتوکسین می باشد. بر اساس نتایج به دست آمده از سمیت سلولی در طی ۲۴ ساعت اول تیمار، حدود ۳۰ درصد از سلولها از بین می‌روند که می‌تواند بیانگر تأثیر ماده روی غشای پلاسمایی سلولها باشد. در حالی که در زمان ۷۲ ساعت میزان تأثیر گذاری ماده به بیش از ۶۰ درصد می رسد. به علاوه، آنالیز نتایج آپوپتوز نیز نشان دهنده تأثیر شدیدتر پودوفیلوتوکسین در زمانهای طولانی تر است. همچنین دیده می‌شود که میزان آپوپتوز ثانویه بیشتر از آپوپتوز اولیه است، که این نشان دهنده تأثیر پودوفیلوتوکسین روی DNA و شکست آن و همچنین تغییرات غشایی زیاد سلول می باشد. این می تواند بدین مفهوم باشد که ترکیب پودوفیلوتوکسین علاوه بر تأثیر روی غشاء، باعث مختل شدن روند حیات سلول می‌شود . به نظر می‌رسد که این ترکیب دارای منشاء گیاهی بوده و از جمله ترکیبات طبیعی محسوب می‌گردد، دارای توانایی مناسبی برای استفاده بر ضد سلولهای سرطانی باشد.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله تشکر و قدردانی از صندوق حمایت از پژوهشگران کشور و معاونت پژوهشی دانشگاه تربیت مدرس که بودجه و امکانات لازم برای انجام این تحقیق را فراهم کردند به عمل می آید.

منابع

1- Arur, S., et al., *Annexin I Is an Endogenous Ligand that Mediates Apoptotic Cell Engulfment.* Developmental Cell, 2003. 4(4): p. 587-598.

2- Farber, E., *The multistep nature of cancer development.* Cancer Res, 1984. 44(10): p. 4217-23.

3- Gordaliza, M., et al., *Podophyllotoxin: distribution, sources, applications and new cytotoxic derivatives.* Toxicon, 2004. 44(4): p. 441-459.

4- Gordaliza, M., M.A. Castro, and A.S. Feliciano, *Antitumor Properties of Podophyllotoxin and Related Compounds.* Current Pharmaceutical Design, 2000. 6(18): p. 1811-39.

5- Hammonds, T.R., et al., *Studies to show that with podophyllotoxin the early replicative stages of herpes simplex virus type 1 depend upon functional cytoplasmic microtubules.* Journal of Medical Microbiology, 1996. 45(3): p. 167-172.

6- Ionkova, I., *Anticancer compounds from in vitro cultures of rare medicinal plants.* Pharmacognosy Reviews, 2008. 2(4): p. 206-218.

7- Jordan, M.A. and L. Wilson, *Microtubules as a target for anticancer drugs.* Nature Reviews. Cancer, 2004. 4(4 :(p. 253-65.

8- Jordan, M.A., D. Thrower, and L. Wilson, *Effects of vinblastine, podophyllotoxin and nocodazole on mitotic spindles. Implications for the role of microtubule dynamics in mitosis.* J Cell Sci, 1992. 102 (Pt 3): p. 401-16.

9- Kaufmann, S.H. and W.C. Earnshaw, *Induction of Apoptosis by Cancer Chemotherapy.* Experimental Cell Research, 2000. 256(1): p. 42-49.

10- Kenneth R.H., *Topoisomerase II inhibitors.* Update on Cancer Therapeutics, 2008. 3(1): p. 13-26.

11- Larsen, A.K., A.E. Escargueil, and A. Skladanowski, *Catalytic topoisomerase II inhibitors in cancer therapy.* Pharmacology & Therapeutics, 2003. 99(2): p. 167-181.

12- Oksman-Caldentey, K.M. and D. Inzé, *Plant cell factories in the post-genomic era: new ways to produce designer secondary metabolites.* Trends in Plant Science, 2004. 9(9): p. 433-440.

13- Qi, Y.L,. et al., *Cytotoxicity, apoptosis induction, and mitotic arrest by a novel podophyllotoxin glucoside, 4DPG, in tumor cells.* Acta Pharmacologica Sinica, 2005. 26(8): p. 1000-8.

14- Tim, M., *Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: Application to proliferation and cytotoxicity assays.* Journal of Immunological Methods, 1983. 65(1–2): p. 55-63.

15- Yousefzadi, M,. et al., *Podophyllotoxin: Current approaches to its biotechnological production and future challenges.* Engineering in Life Sciences, 2010. 10(4): p. 281-292.

.

16- You, Y., *Podophyllotoxin Derivatives: Current Synthetic Approaches for New Anticancer Agents.* Current Pharmaceutical Design, 2005. 11(13): p. 1695-717.

17- Zhang, Q.Y., et al., *Apoptosis induced by one new podophyllotoxin glucoside in human carcinoma cells.* Toxicology, 2005. 212(1): p. 46-53 .

Induced apoptosis of bladder carcinoma cell line 5637 by podophyllutoxin treatment

Sadeghi I.[1], Behmanesh M.[1], Sharifi M.[2], Soltani B. M. [1] and Ahmadian Chashmi N.[2]

[1] Genetics Dept., Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, I.R. of Iran

[2] Plant Science Dept., Faculty of Biological Sciences, Tarbiat Modares University, Tehran, I.R. of Iran

Abstract

Cancer chemotherapy has been used worldwide for centuries. Different chemotherapy compounds and drugs are used for specific type of cancer. Among them plant byproducts like lignans have been used in medicine for a long time. Podophyllutoxin is a member of lignans family which is mostly extracted from *Podophyllum* species. It has multiple biological effects such as antiviral, antifungal and anticancer properties. Anticancer property of the podophyllutoxin has been applied against Wilm`s tumor and genital tumors. Podophyllutoxin causes apoptosis in ovary carcinoma cell line (Hela) as well. There is no report of the effect of podophyllutoxin on bladder carcinoma cell line such as 5637 yet. In this research, we have evaluated the effect of podophyllutoxin on the cell viability and apoptosis of 5637 cell line. We have concluded that podophyllutoxin causes apoptosis and increased the cell death rate compared to the control treatment. Here we suggest podophyllutoxin as an active agent for induction of apoptosis of bladder cancer cells.

Key words: Apoptosis, Podphyllotoxin, 5637 Cell line, Cancer