مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد
دوره بیست و ششم، شماره یازدهم، بهمن ۱۳۹۷
تاریخ دریافت:۱۳۹۶/۴/۲۳
تاریخ پذیرش:۱۳۹۶/۷/۲۲

بررسی اثرات سمیت سلولی یک‌سری از مشتقات نفتالیمیدی بر رده سلول‌های سرطانی انسانی

علیرضا علی‌آبادی*[۱]، احمد محمدی فرانی[۲]، آرش حقیقی[۳]، الهام خانلری[۴]

مقاله پژوهشی

مقدمه: سرطان به عنوان یکی از علل مهم مرگ و میر در جهان شناخته شده است. در تحقیقات اخیر، کشف داروهای مؤثر، انتخابی و ایمن در اولویت و ضروری خواهد بود. مطالعات اخیر نشان داده‌اند لیپواکسیژنازها از جمله لیپواکسیژناز ۵، ۱۲ و ۱۵ در اختلالات نئوپلاستیک از اهمیت بیشتری برخوردارند. با توجه به اثربخشی یکسری از مشتقات نفتالیمید به‌عنوان مهارکننده لیپواکسیژناز-۱۵، در ادامه سمیت سلولی آن‌ها در این تحقیق مورد بررسی قرار گرفت.

روش بررسی: در این بررسی یک مطالعه بنیادی انجام شد. سمیت سلولی سری جدیدی از مهارکننده‌های ۱۵-لیپواکسیژناز-۱ بر پایه نفتالیمید در سه رده سلولی سرطانی SKNMC (نوروبلاستوما)، PC3 (کارسینوم پروستات) و HT29 (سرطان کولورکتال) با استفاده از روش MTT (۳-(۵،۴-دی‌متیل‌تیازول-۲-ایل)-۵،۲-دی‌فنیل تترازولیوم بروماید) بررسی و نتایج با داکسوروبیسین مقایسه شدند. IC_{50} ترکیبات با آنالیز رگرسیون با استفاده از نرم افزار Prism-6 انجام شد.

نتایج: به طورکلی همه ترکیبات سنتز شده اثرات کمتری نسبت به دکسوروبیسین بر روی سه رده سلولی HT29، SKNMC، PC3 داشتند. رده سلولی SKNMC حساسیت بیشتری نسبت به ترکیبات تست شده نشان داد. از بین ترکیبات (3a-m) دو ترکیب (3e) با استخلاف متا متوکسی و (3i) با استخلاف پارا فلوئور به ترتیب با IC_{50} = ۵/۹۲±۱/۷۸ µM و IC_{50} = ۱۰/۰۴±۱/۷ µM دارای بیشترین پوتنسی بر روی رده سلولی PC3 می‌باشد.

نتیجه‌گیری: ترکیبات تست شده با این‌که اثرات ضعیف‌تری نسبت به داکسوروبیسین نشان دادند ولی برخی از این ترکیبات از اثر سمیت سلولی قابل توجهی برخوردارند. این ترکیبات می‌توانند به عنوان ترکیبات الگو جهت دستیابی به ترکیبات جدید ضدسرطان به کار روند.

واژه‌های کلیدی: ضد سرطان، سمیت سلولی، نفتالیمید، لیپواکسیژناز

ارجاع: علی‌آبادی علیرضا، محمدی فرانی احمد، حقیقی آرش، خانلری الهام. **بررسی اثرات سمیت سلولی یک‌سری از مشتقات نفتالیمیدی بر رده سلول‌های سرطانی انسانی**. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۳۹۷؛ ۲۶ (۱۱): ۱۰۰۷-۹۹۸.

۱- دانشیار شیمی دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۲- دانشیار فارماکولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۳- دانشجوی داروسازی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۴- کارشناس ارشد مهندسی شیمی، دانشکده داروسازی ، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
*(نویسنده مسئول)؛ تلفن: ۰۹۱۵۳۶۲۴۲۴۵، پست الکترونیکی: aliabadi.alireza@gmail.com، کد پستی : ۶۷۱۴۷۶۶۸۳۱

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-12]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.553]

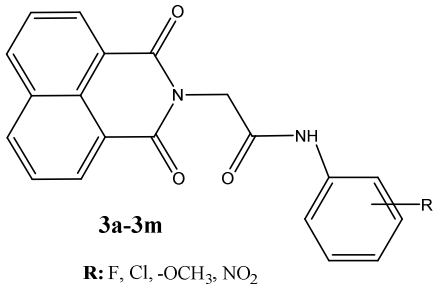
مقدمه

سرطان هم‌چنان به‌عنوان یکی از علل عمده مرگ ومیر در سراسر جهان مطرح است و پیشرفت اندکی در کاهش عوارض مرگ و میر ناشی از این بیماری حاصل شده است. این گروه از بیماری‌ها با از دست دادن کنترل چرخه سلولی با آنژیوژنز و متاستاز همراه است (۱،۲). مطابق با آخرین گزارش وزارت بهداشت، درمان و آموزش پزشکی، بعد از بیماری عروق کرونر قلب و تصادفات در سال ۱۳۸۸، سرطان سومین عامل مرگ و میر در ایران می‌باشد (۳). سرطان پروستات یکی از مشکلات بهداشتی مردان در سراسر دنیا به شمار می‌رود. در ایران طبق آخرین گزارش کشوری ثبت موارد سرطانی مربوط به سال ۱۳۸۸ وزارت بهداشت، سرطان پروستات بعد از سرطان پوست و سرطان معده با شیوع ۹/۴ درصد کل بدخیمی‌ها در مردان در رتبه سوم قرار دارد (۴).

چندین مطالعه نشان داده اند که مسیرهای متابولیک آراشیدونیک اسید و لینولئیک اسید در تکثیر سلول‌های سرطانی مانند سرطان سینه تأثیر دارد(۵،۶). رژیم‌های غذایی پرچرب با توسعه و پیدایش چندین سرطان در انسان در ارتباط می‌باشد. آراشیدونیک اسید و لینولئیک اسید و هم‌چین متابولیت‌های آن‌ها که توسط مسیرهای لیپواکسیژناز تولید می‌شوند، باعث القای رشد و تکثیر چندین سرطان در انسان می شوند (۷،۸،۹).

تاکنون مطالعات بسیاری بر روی اثرات ضد سرطانی و سمیت سلولی مشتقات موادی هم‌چون نفتالیمید، تیازول و فتالیمید صورت گرفته است (۱۷-۱۰). در بررسی صورت گرفته بر روی فعالیت ضد آنژیوژنز و ضد تکثیر مشتقات نفتالیمید در محیط برون تن با اثر مهاری بر توپو ایزومراز ۲ و گیرنده‌های تیروزین کیناز نشان داده شده است که اکثر ترکیبات هدف به صورت مؤثر و انتخابی علیه سه رده سلولی سرطانی توسط مهار توپوایزومراز-۲ خاصیت ضد تکثیر از خود نشان می‌دهند (۱۸).

در پژوهش پیشین، سری جدیدی از مهارکننده‌های ۱۵-لیپواکسیژناز-۱ بر پایه نفتالیمید سنتز شد و اثر مهارکنندگی این ترکیبات بر روی آنزیم ۱۵-لیپواکسیژناز-۱ مورد بررسی قرار گرفت (شکل-۱) (۱۹). در آزمایشات صورت گرفته مشتقات نفتالیمید اثر مهارکنندگی مناسبی بر روی آنزیم ۱۵-لیپواکسیژناز-۱ از خود نشان دادند. از آن‌جائی‌که این آنزیم نقش مهم و کلیدی در سرطان‌های مختلف دارد، در این تحقیق به منظور دستیابی به ترکیبات جدید با پتانسیل ضدسرطانی، اثرات سمیت سلولی این ترکیبات بر روی سه رده سلول سرطانی انسانی HT29، SKNMC، PC3 مورد بررسی قرار گرفت.



شکل۱: ساختار کلی ترکیبات سنتز شده در مطالعات قبلی به عنوان مهارکننده لیپواکسیژناز-۱۵ (۱۹).

روش بررسی

مواد مورد استفاده

بررسی انجام شده در این پروژه یک مطالعه بنیادی است. کلیه ترکیبات نفتالیمیدی در پروژه های قبلی سنتز شدند. مواد مورد استفاده در بخش کشت سلولی همگی از شرکت سیگما-آلدریچ (Sigma-Aldrich, Schnelldorf, Germany) خریداری شد. رده‌های سلولی از بانک سلولی انستیتو پاستور (Pasteur institute, Tehran, Iran) خریداری گردید.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-12]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.553]

برای اندازه‌گیری میزان بقای سلول‌ها از روش MTT (متیل-تیوتترازولیوم بروماید) استفاده شد. نمک تترازولیوم که MTT نیز نامیده می‌شود، در بیولوژی سلولی به طور گسترده‌ای برای ارزیابی سمیت سلولی، بقای سلولی، تکثیر سلولی و بررسی ترکیبات ضد سرطان روی سلول های توموری کاربرد دارد. در مطالعات مرتبط با سرطان، روش MTT (۳-(۵،۴-دی متیل تیازول-۲-ایل)-۲،۵-دی‌فنیل تترازولیوم بروماید) معمولاً برای بررسی تکثیر سلول‌های سرطانی، بررسی سمیت سلولی داروهای شیمی درمانی جدید و داروهایی که پمپ های افلاکس را مهار می‌کنند، استفاده می‌شود (۲۰). MTT یک نمک محلول در آب زرد رنگ است که توسط آنزیم‌های دهیدروژناز و سایر عوامل کاهنده، در سلول‌های فعال متابولیکی، احیا شده و فورمازان نامحلول در آب ارغوانی رنگ را ایجاد می‌کند. فورمازان رسوب کرده داخل سلول‌ها، می‌تواند در حلال‌هایی مانند DMSO حل شده و جذب آن توسط اسپکتروفتومتر در طول موج ۵۴۰ نانومتر اندازه‌گیری شود (۲۱). سمیت سلولی ترکیبات ۲-(۳،۱-دی اکسو-۱*H*،۳*H*-بنزو[*de*] ایزوکینولین-۲-ایل)-*N*-فنیل استامید علیه سه رده سلولی شامل HT29 (سرطان کولون)، SKNMC (نوروبلاستوما) و PC3 (سرطان پروستات) با استفاده از روش MTT به شرح زیر مورد ارزیابی قرار گرفت.

تعداد ۱۰۰۰۰ سلول در هر یک از چاهک‌های پلیت‌های حاوی ۹۶ چاهک ریخته شد و ۲۴ ساعت انکوبه شدند تا اتصالات سلولی برقرار شود. سپس سلول‌ها با غلظت‌های مختلف (۰،۱۰، ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میکرومول) از ترکیبات سنتز شده، به مدت ۴۸ ساعت انکوبه شدند. علت انتخاب این غلظت‌ها آن است که در مطالعه حاضر حداکثر IC_{50} قابل قبول برای ترکیبات سنتز شده ۱۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر در نظر گرفته شده و غلظت‌های بالاتر مورد نظر نخواهند بود. پس از ریختن مایع رویی چاهک‌ها، ۱۰۰ میکرولیتر محلول MTT به هرکدام از چاهک‌ها اضافه گردید و دوباره به مدت دو ساعت در دمای ۳۷ درجه انکوبه شد. سپس به هر چاهک ۸۰ میکرولیتر DMSO اضافه گردید. پس از مشاهده رسوب ارغوانی رنگ، فورمازان در DMSO جذب هر کدام از چاهک‌ها توسط پلیت ریدر (BioTek ELx800, USA) در طول موج ۵۴۰ نانومتر خوانده شد. مقدار فورمازان تولید شده متناسب با تعداد سلول‌های زنده می‌باشد. درصد بقای سلولی از فرمول زیر محاسبه شد:

۱۰۰ * (جذب کنترل / جذب نمونه) =درصد بقا سلولی‌غلظت صفر به عنوان غلظت کنترل در نظر گرفته شد.

تجزیه و تحلیل آماری

IC_{50} ترکیبات با آنالیز رگرسیون با استفاده از نرم‌افزار Prism-6 (Graphpad software Inc, Ca, US) محاسبه شد. برای همه ترکیبات مطالعه با تعداد تکرار ۳ (n=3) انجام گرفت. داکسوروبیسین به عنوان ترکیب استاندارد در نظر گرفته شد (۲۲،۲۳).

ملاحظات اخلاقی

پروپوزال این تحقیق توسط دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه تایید شده است (کد اخلاق IR.KUMS.REC.1397.140).

نتایج

سمیت سلولی ترکیبات سنتز شده (3a-m) علیه سه رده سلولی شامل HT29 (سرطان کولون)، SKNMC (نوروپلاستوما)، PC3 (سرطان پروستات) با استفاده از روش MTT انجام شد و نتایج به‌دست آمده به صورت IC_{50} (µM) در جدول ۱ گزارش گردید.

جهت بررسی رابطه ساختمان و اثر (SAR) این ترکیبات، گروه های الکترون کشنده شامل فلور، کلر و نیترو و گروه الکترون دهنده متوکسی بر روی حلقه فنیل قرار گرفتند. اثرات این استخلاف‌ها در موقعیت‌های مختلف حلقه بر روی پوتنسی ترکیبات که از طریق IC_{50} بیان می‌شود، در سه رده سلولی مورد بررسی قرار گرفت. داروی داکسوروبیسین به عنوان داروی شاهد مورد استفاده قرار گرفت.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-12]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.553]

جدول ۱: نتایج سمیت سلولی (IC_{50}±SD, µM) ترکیبات سنتز شده (3a-m) علیه سه رده سلولی HT29 (سرطان کولون)، SKNMC (نوروبلاستوما)، PC3 (سرطان پروستات) با استفاده از روش MTT و مقایسه با داروی داکسوروبیسین.

Cell line/ Compound	R	PC3	HT29	SKNMC
3a	2-NO_2	۱۴/۴۷±۳/۲	۷/۹۴±۲/۱	۱/۷۸±۰/۰۶
3b	3-NO_2	۱۵/۸۳±۵/۳	۱۳/۰۱±۳	۵/۷۲±۰/۹
3c	4-NO_2	۱۸/۸۶±۵/۲	۱۷/۸۵±۴/۹	۱۱/۵۵±۳/۱
3d	2-CH_3O	۱۷/۵۳±۴	۱۶/۲۷±۲/۸	۶/۶۷±۱/۷
3e	3-CH_3O	۵/۹۲±۱/۷۸	۱۲/۷۲±۳/۵	۷/۰۹±۲/۵
3f	4-CH_3O	۱۲/۵۴±۲/۴	۱۱/۲۲±۲/۹	۳/۸۹±۰/۵۸
3g	2-F	۳۵/۲۴±۸/۵	۱۴/۴۰±۲/۸	۷/۰۱±۲
3h	3-F	۱۱/۷۵±۱/۱	۱۵/۳۲±۴	۹/۵۷±۳/۱
3i	4-F	۱۰/۰۴±۱/۷	۹/۵۹±۳/۱	۸/۴۳±۳
3j	2-Cl	۱۳/۷۸±۱/۲	۱۹/۰۱±۶/۱	۸/۹۵±۲/۴
3k	3-Cl	۱۵/۳۹±۴/۳	۲۳/۱۴±۷/۳	۹/۸۵±۱/۸
3l	4-Cl	۱۵/۶۹±۳/۵	۱۱/۵۹±۴/۲	۶/۹۳±۲/۳
3m	H	۱۱/۷۱±۴/۱	۱۵/۵۲±۳/۵	۹/۷۶±۱/۲
Doxorubicin	-	۳/۸	۲/۱	۱/۳

رده سلولی PC3

از بین ترکیبات (3a-m) دو ترکیب (3e) با استخلاف متا متوکسی، (3i) با استخلاف پارا فلوئور دارای بیشترین پوتنسی و ترکیب (3g) با استخلاف ارتو فلوئور دارای کمترین پوتنسی می‌باشد. جابجایی متوکسی به موقعیت ارتو باعث کاهش شدید اثر سمیت سلولی شد. انتقال فلور به موقعیت متا و پارا باعث افزایش ۳ برابری پوتنسی گردید. در خصوص استخلاف نیترو باید گفته شود که این استخلاف بیشترین تأثیرگذاری خود را در موقعیت ارتو و کمترین تأثیرگذاری خود را در موقعیت پارا اعمال می‌کند. استخلاف کلر در هر سه موقعیت حلقه فنیل تقریباً تأثیر مشابهی را نشان داد. به طور کلی در مقایسه با ترکیب 3m، گذاشتن هرگونه استخلاف اعم از الکترون دهنده و الکترون کشنده در موقعیت ارتو حلقه فنیل پوتنسی را کاهش داد. گذاشتن استخلاف‌های الکترون کشنده در موقعیت متا نیز

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-12]
[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.553]

باعث کاهش اثر شده است. ولی استخلاف الکترون دهنده متوکسی باعث افزایش پوتنسی شد. گذاشتن استخلاف فلور در موقعیت پارا باعث افزایش اثر نسبت به ترکیب 3m بدون استخلاف شد. ولی استخلاف‌های کلر، نیترو و متوکسی باعث کاهش اثر شدند.

رده سلولی HT29

روی رده سلولی HT29 همه ترکیبات در مقایسه با داروی شاهد دوکسوروبیسین (IC_{50} = ۲/۱μM) دارای پوتنسی کمتری بودند. از بین ترکیبات (3a-m)، چهار ترکیب (3a) با استخلاف اورتو نیترو، (3i) با استخلاف پارا فلوئور، (3f) با استخلاف پارا متوکسی، (3l) با استخلاف پارا کلر بیشترین سمیت سلولی را بر روی رده سلولی HT29 نشان دادند. بیشترین پوتنسی متعلق به ترکیب (3a) دارای استخلاف اورتو نیترو و کمترین پوتنسی مربوط به ترکیب (3k) با استخلاف متا کلر می‌باشد. بهترین استخلاف جهت قرارگیری در موقعیت ارتو استخلاف نیترو بود و استخلاف کلر کمترین اثر را در این موقعیت نشان داد. در موقعیت متا نیز استخلاف کلر کمترین اثر را نشان داد ولی استخلاف متوکسی بیشترین سمیت سلولی را ایجاد کرد. بهترین استخلاف جهت موقعیت پارا اتم فلور بود و استخلاف نیترو سمیت سلولی را با قرارگیری در این موقعیت کاهش داد.

رده سلولی SKNMC

ترکیبات (3a-m) همگی در مقایسه با دوکسوروبیسین دارای پوتنسی کمتری می‌باشند و به نظر می رسد که هیچ کدام از ترکیبات دارای سمیت سلولی مناسبی روی این رده نمی‌باشند. در بین ترکیبات سنتز شده، ترکیب (3a) با استخلاف ارتو نیترو دارای بیشترین پوتنسی و (3c) با استخلاف پارا نیترو دارای کمترین پوتنسی می‌باشند. در خصوص قرارگیری سایر استخلاف‌ها در موقعیت متا باید گفته شود که همانند موقعیت ارتو، استخلاف نیترو در مقایسه با سایر گروه‌ها بیشترین تأثیر را داشت. اما در مورد موقعیت پارا بیشترین تأثیر را استخلاف متوکسی از خود نشان داد و استخلاف نیترو بدترین گزینه ممکن بود.

بحث

استخلاف‌های مختلف الکترون کشنده نظیر فلور، کلر و نیترو و هم‌چنین استخلاف الکترون دهنده متوکسی بر روی حلقه فنیل به کار رفتند تا اثرات الکترونی و فضایی این استخلاف‌ها مشخص گردند.

رده سلولی PC3

در رده سلولی PC3 در ترکیبات با استخلاف متوکسی، اثرات الکترون دهندگی در موقعیت متا کمتر اعمال می‌شود. احتمالاً اثر الکترون دهندگی به ضرر سمیت سلولی است. به همین دلیل ترکیب 3e بیشترین سمیت سلولی را بر روی رده PC3 نشان داد (IC_{50} = ۵/۹۲±۱/۷۸). ولی از آن‌جائی‌که استخلاف‌های الکترون کشنده در موقعیت متا تأثیر چندانی بر سمیت سلولی نداشتند، می‌توان برهمکنش‌های احتمالی هیدروژنی توسط متوکسی را مسئول این پدیده دانست. اثرات الکترون کشندگی فلوئور و احتمالاً لیپوفیلیسیته کمی که توسط این اتم در موقعیت پارا ایجاد می‌شود را می‌توان علت کاهش پوتنسی ترکیب پارافلور در نظر گرفت. با توجه به روند 2-Cl>2-NO_2>2-OCH_3>2-F در مورد تأثیر استخلاف قرار گرفته در موقعیت ارتو بر سمیت سلولی باید گفت که احتمالاً سه عامل الکترون کشندگی، لیپوفیلیسیته و فضایی که هر سه در مورد کلر وجود دارند می‌توانند علت این افزایش باشند. برتری استخلاف الکترون کشنده نیترو و استخلاف الکترون‌دهنده متوکسی نسبت به فلور بیان‌گر اهمیت بیشتر اثر فضایی نسبت به اثر الکترون کشندگی است. مقایسه پوتنسی استخلاف‌های مختلف در موقعیت متا 3-OCH_3>3-F>3-Cl>3-NO_2 نشان می‌دهد که اثر الکترون کشندگی به نفع افزایش سمیت سلولی نمی‌باشد. در موقعیت پارا بیشترین افزایش اثر توسط استخلاف فلور دیده شد، و استخلاف‌های نیترو و کلر با وجود الکترون کشنده بودن تغییر قابل توجهی در سمیت سلولی ایجاد نکردند. این مسئله را می‌توان این‌گونه توجیه کرد که اثر فضایی در این موقعیت از حلقه فنیل از اهمیت زیادی برخوردار بوده و به همین استخلاف‌های نیترو و کلر با اینکه

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-12]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.553]

الکترون کشنده هستند ولی نسبت به فلور ضعیف‌تر عمل می‌کنند.

رده سلولی HT29

در این رده سلولی نیز همانند رده SKNMC استخلاف ارتو نیترو بیشترین پوتنسی را نشان داد. مشاهده روند $2NO_2$>2- F>2-OCH_3>2-Cl بیان‌گر اهمیت الکترون کشندگی و قطبیت در موقعیت ارتو است. در موقعیت متا استخلاف متوکسی نسبت به سایر استخلاف‌ها اثر بیشتری از خود نشان داد. اثر الکترون کشندگی نیز به نفع اثر سمیت سلولی بود. در موقعیت پارا نیز اثر الکترون کشندگی فلور باعث افزایش پوتنسی گردید.

رده سلولی SKNMC

همان‌طور که قبلاً گفته شد ترکیب ارتو نیترو بیشترین سمیت سلولی را بروی این رده نشان داد. احتمالاً اثر الکترون کشندگی نقش مهمی در این تأثیر ایفا می‌کند. سایر گروه‌های الکترون کشنده نظیر فلور و کلر نیز اثر قابل توجهی در موقعیت ارتو از خود نشان دادند. مشتق متوکسی نسبت فلور و کلر در این موقعیت از حلقه فنیل فعالتر بود. احتمالاً عوامل دیگری از قبیل قابلیت تشکیل پیوند هیدرونی نیز در این مسئله دخیل است. در خصوص موقعیت متا نیز همین‌روند دیده شد. در موقعیت پارا استخلاف نیترو کمترین اثر و متوکسی بیشترین اثر را نشان داد. احتمالاً اثر الکترون دهندگی یا قابلیت تشکیل پیوند هیدروینی متوکسی به نفع اثر سمیت سلولی در این موقعیت می‌باشد. مشاهده روند 4-OCH_3>4-Cl>4-F>4-NO_2 نشان می‌دهد اثر الکترون کشندگی در موقعیت پارا به نفع اثر سمیت سولی نمی‌باشد. به طورکلی مقایسه ترکیبات نفتالیمیدی بررسی شده در این تحقیق با ترکیبات فتالیمیدی بررسی شده در تحقیقات قبلی نشان می‌دهد اضافه شدن یک حلقه فنیل آروماتیک (نفتالن به جای فنیل) به نفع اثرات سمیت سلولی نبوده است. ترکیبات نفتالیمیدی اثرات ضدسرطانی کمتری علیه رده‌های سلولی مطالعه شده داشتند (۲۴).

احتمالاً افزایش لیپوفیلیسیته باعث کاهش اثرات سمیت سلولی شده است. پیش بینی می‌شود این ترکیبات علاوه بر مهار لیپواکسیژناز باعث اتصال به DNA شده و از طریق مکانیسم اینترکلیشن نیز عمل می‌کنند. مقایسه ترکیبات نفتالیمیدی مطالعه حاضر با ترکیبات فنیل نفتالیمیدی در مطالعه قبلی (۲۵) نشان داد افزودن زنجیره حدواسط بین حلقه فنیل و حلقه نفتالیمید در برخی از این ترکیبات باعث بروز افزایش اثر سمیت سلولی بر روی رده‌های سلولی PC3 و HT29 می‌گردد. مشتق پاراکلرو بر روی PC3 اثر بیشتری را نسبت به مشتق پاراکلرو در مطالعه قبلی نشان داد و مشتق متا کلر نیز بر روی رده HT29 از پوتنسی بیشتری برخوردار بود. بررسی نتایج حاصل از سمیت سلولی مشتقات ارتو فلور و پارا فلور در این سری از ترکیبات بیان‌گر افزایش قابل توجه سمیت سلولی بر روی رده HT29 نسبت به مطالعه قبلی بوده است، ولی اثر این ترکیبات بر روی رده PC3 کاهش معنی‌داری را نشان داد. مشتق متا متوکسی نیز در ترکیبات بررسی شده در این پژوهش پوتنسی بیشتری در مقایسه با مشتق متا متوکسی در ترکیبات فنیل نفتالیمیدی بر روی رده سلولی PC3 از خود نشان دادند، اما به‌طور کلی اثر مشتقات متوکسیله بر روی رده‌های PC3 و HT29 کاهش یافته است.

ترکیبات حاوی استخلاف نیترو نیز در مقایسه با مشتقات فنیل نفتالیمیدی مطالعه شده قبلی از اثر سمیت سلولی کمتری بر روی رده‌های سلولی PC3 و HT29 برخوردار بودند. فقط مشتق ارتو نیترو در این سری توانست سمیت بیشتری را نسبت به مشتق ارتو نیترو در پروژه قبلی نشان دهد. از آن‌جایی‌که ترکیبات نفتالیمیدی در مطالعات اخیر مکانیسم‌های متعددی از خود نشان داده‌اند (۲۷-۲۶) پیش‌بینی می‌شود که ترکیبات بررسی شده در این تحقیق با توجه به سمیت نشان داده بر روی رده‌های سلولی سرطانی دارای مکانیسم اثر مشابهی باشند.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-12]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.553]

اثراتی از قبیل القای مسیرهای مختلف آپوپتوزیس در سلول، فعال‌سازی آنزیم‌های کاسپاز، کاهش در پتانسیل غشای میتوکندری و القای مسیر داخلی آپوپتوز، ایجاد رادیکال‌های آزاد اکسیژن، مهار آنزیم‌های توپوایزومراز و اینترکلیت کردن DNA از جمله مکانیسم‌های احتمالی دخیل در سمیت سلولی این ترکیبات می‌باشند.

نتیجه گیری

ترکیبات نفتالیمید اثرات سمیت سلولی خوبی را در رده‌های مختلف از خود نشان دادند. این ترکیبات اگرچه نسبت به ترکیب شاهد داکسوروبیسین اثر ضدسرطانی کمتری داشتند ولی برخی از ترکیبات از پوتنسی قابل توجهی برخوردار بودند. در نهایت می‌توان این ترکیبات را به عنوان ترکیبات الگو جهت طراحی و توسعه ترکیبات جدید ضدسرطان مد نظر قرار داد.

سپاسگزاری

این مقاله حاصل پروژه پایان‌نامه آقای آرش حقیقی دانشجوی دکترای حرفه‌ای داروسازی بوده و با حمایت مالی معاونت محترم تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه انجام شده است.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

References:

1-Bhuva HA, Kini SG. ***Synthesis, anticancer activity and docking of some substituted benzothiazoles as tyrosine kinase inhibitors***. J Mol Graph Model 2010; 29(1): 32-7.

2-Ghavami G, Sardari S, Shokrgozar MA. ***Anticancerous potentials of Achillea species against selected cell lines***. J Med Plants Res 2010; 4(22): 2411-17.

3-Taghavi A, Fazeli Z, Vahedi M, Baghestani AR, Pourhoseingholi A, Barzegar F. ***Increased trend of breast cancer mortality in Iran***. Asian Pac J Cancer Prev 2012; 13(1): 367-70.

4-***Islamic Republic of Iran, Ministry of Health and Medical Education, Office of Deputy, Center for Diseases Control, Cancer office***. Iranian Annual National Cancer Registration Report. 2009.

5-Tong WG, Ding XZ, Adrian TE. ***The mechanisms of lipoxygenase inhibitor-induced apoptosis in human breast cancer cells.*** Biochem Biophys Res Commun 2002; 296(4): 942-8.

6-Szekeres CK, Tang K, Trikha M, Honn KV. ***Eicosanoid activation of extracellular signal-regulated kinase1/2 in human epidermoid carcinoma cells***. J Biol Chem 2000; 275(49): 38831-41.

7-Matsuyama M, Yoshimura R. ***Relationship between arachidonic acid pathway and human renal cell carcinoma***. Onco Targets Ther 2008; 1: 41-8.

8-Kelavkar UP, Nixon JB, Cohen C, Dillehay D, Eling TE, Badr KF. ***Overexpression of 15-lipoxygenase-1 in PC-3 human prostate cancer cells increases tumorigenesis***. Carcinogenesis 2001; 22(11): 1765-73.

9-Rioux N, Castonguay A. ***Inhibitors of lipoxygenase: a new class of cancer chemopreventive agents.*** Carcinogenesis 1998; 19(8): 1393-400.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-12]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.553]

10- Hosseinzadeh L, Khorand A, Aliabadi A. ***Discovery of 2-Phenyl-N-(5-(trifluoromethyl)-1,3,4-thiadiazol-2-yl) acetamide Derivatives as Apoptosis Inducers via the Caspase Pathway with Potential Anticancer Activity***. Arch Pharmazie 2013; 346(11): 812-8.

11- Aliabadi A, Foroumadi A, Safavi M, Ardestani SK. ***Synthesis, cytotoxicity assessment, and molecular docking of 4-substituted-2-p-tolylthiazole derivatives as probable c-Src and erb tyrosine kinase inhibitors***. Croatica Chemica Acta 2013; 86(3): 245-51.

12- Aliabadi A, Hasanvand Z, Kiani A, Mirabdali SS. ***Synthesis and In-vitro Cytotoxicity Assessment of N-(5-(Benzylthio)-1,3,4-thiadiazol-2-yl)-2-(4-(trifluoromethyl) phenyl) acetamide with Potential Anticancer Activity.*** Iran J Pharm Res 2013; 12(4): 687-93.

13- Aliabadi A, Mohammadi-Farani A, Hosseinzadeh Z, Nadri H, Moradi A, Ahmadi F. ***Phthalimide analogs as probable 15-lipoxygenase-1 inhibitors: synthesis, biological evaluation and docking studies***. DARU 2015; 23(1): 36.[Persian]

14- Shenghui L, Shengjie X, Yonghe T, Shan D, Jinchao Zh, Shuxiang W, *et al.* ***Synthesis, anticancer activity and DNA-binding properties of novel 4-pyrazolyl-1,8-naphthalimide derivatives***. Bioorg Med Chem Lett 2014; 24(2): 586-90.

15- Xin W, Zhuo Ch, Linjiang T, Shaoying T, Wei Zh, Ting P, *et al.* ***Naphthalimides exhibit in vitro antiproliferative and antiangiogenic activities by inhibiting both topoisomerase II (topo II) and receptor tyrosine kinases (RTKs).*** Eur J Med Chem 2013; 65: 477-86.

16- Xiaolian L, Yanjie L, Yukun Y, Kai L, Xuhong Q. ***Novel efficient anticancer agents and DNA-intercalators of 1,2,3-triazol-1,8-naphthalimides: design, synthesis, and biological activity***. Tetrahedron. 2011; 67(12): 2299-304.

17- Ugir Hossain Sk, Prakasha Gowda AS, Melissa A. *Crampsie, Jong K. Yun, Thomas E. et al.* ***Development of novel naphthalimide derivatives and their evaluation as potential melanoma therapeutics.*** Eur J Med Chem 2011; 46(8): 3331-38.

18- Mohammadi-Farani A, Haqiqi A, Navid SJ, Aliabadi A. ***Synthesis and evaluation of LOX inhibitory activity of 2-(1,3-Dioxo-1H-benzo [de] isoquinolin-2(3H)-yl)-N-phenylacetamide derivatives***. Res Pharm Sci 2016; 11(4): 265-73.[Persian]

19- Alipour E, MohammadHosseini N, Panah F, Ardestani SK, Safavi M, Shafiee A, Foroumadi A. ***Synthesis and in vitro cytotoxic activity of N-2-(2-Furyl)-2-(chlorobenzyloxyimino)ethyl ciprofloxacin derivatives***. E-J Chem 2011; 8(3):1226-31.

20- Kim R, Emi M, Tanabe K. ***Role of mitochondria as the gardens of cell death***. Cancer Chemother Pharmacol 2006; 57(5): 545-53.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-12]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.553]

21- Eisenberg-Lerner A, Bialik S, Simon HU, Kimchi A. ***Life and death partners: apoptosis, autophagy and the cross-talk between them***. Cell Death Differ 2009; 16(7): 966-75.

22- Rzeski W, Matysiak J, Kandefer-Szerszeń M. ***Anticancer, neuroprotective activities and computational studies of 2-amino-1,3,4-thiadiazole based compound***. Bioorg Med Chem 2007; 15(9): 3201-7.

23- Aliabadi A, Mohammadi-Farani A, Seydi-Kangarshahi S, Ahmadi F. ***Discovery of 2-(1,3-Dioxoisoindolin-2-yl)-N-phenylacetamide derivatives as probable 15-lipoxygenase-1 inhibitors with potential anticancer effects***. Farmacia 2017; 65(2): 268-74.

24- Aliabadi A, Yousefbeigi J, Mohammadi-Farani A, Jamshidy Navid S. ***Synthesis and cytotoxicity evaluation of 2-Phenyl-1H-benzo[de] isoquinoline-1,3(2H)-dione derivatives as apoptosis inducers with probable anticancer effects***. Int J Pharm Chem 2016; 6(6):160-8.

25- Tandon R, Luxami V, Kaur H, Tandon N, Paul K. ***1,8 Naphthalimide: A Potent DNA Intercalator and Target for Cancer Therapy***. Chem Rec 2017; 17(10): 956-93.

26- Verma M, Luxami V, Paul K. ***Synthesis, in vitro evaluation and DNA interaction studies of N-allyl naphthalimide analogues as anticancer agents***. RSC Advances 2015; 5: 41803-13.

27- Brider T, Redko B, Oron-Herman M, Cohen-Matzlich A, Gerlitz G, Gellerman G, et al. ***Synthesis and in vitro anticancer evaluation of 1,8-naphthalimide N (4) and S (4)-derivatives combining DNA intercalation and alkylation capabilities***. Res Chem Intermed 2016; 42(3):1741-57.

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-12]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.553]

Journal of Shahid Sadoughi University of Medical Sciences
Vol 26| NO 11 | Feb 2019

Received: 14 July 2017
Accepted: 14 Oct 2017

Cytotoxicity evaluation of a new series of naphthalimide derivatives against human cancer cell lines

Alireza Aliabadi[*1,2], Ahmad Mohammadi-Farani[1,3], Arash Haqiqi[4] , Elham Khanlari[2]

Original Article

Introduction: Cancer has been known as one the main causes of the death in the world. In recent researches, discovery of effective, selective and safe medications is a priority and emergency. In recent reports, the role of lipoxygenases (LOX) has been confirmed in neoplastic diseases. Some isoenzymes such as 5, 12 and 15 have more importance in the neoplasia. According to the efficacy of naphthalimides as LOX inhibitor, herein we explored the cytotoxicity of naphthalimide derivatives.

Methods: A basic study was carried out in the current research. The cytotoxicity of a new series of naphthalimide-based 15-LOX-1 inhibitors was evaluated in three cancerous cell lines namely SKNMC (neuroblastoma), PC3 (prostatic cancer), HT29 (colorectal cancer) using MTT protocol and the obtained data was compared to doxorubicin. Calculation of the IC_{50} of tested compounds was performed by regression analysis using Prism-6 software.

Results: Totally, all tested compounds exhibited inferior activity than doxorubicin towards HT-29, SKNMC and PC3 cell lines. SKNMC cell line rendered more sensitivity to tested compounds. Amongst the compounds 3a-3m, compound 3e (3-methoxy) and 3i (4-F) with IC_{50} = 5.92±1.78 µM and 10.04±1.7 µM were the most potent derivatives towards PC3 cells.

Conclusion: Although all compounds did not exert more potency in comparison with doxorubicin, some of them showed remarkable cytotoxicity. The potent derivatives could be introduced as novel lead compounds for development of new anticancer drugs.

Keywords: Anticancer, Cytotoxicity, Naphthalimide, Lipoxygenase

Citation: Aliabadi A, Mohammadi-Farani A, Arash Haqiqi A, Elham Khanlari E. **Cytotoxicity evaluation of a new series of naphthalimide derivatives against human cancer cell lines.** J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2019; 26(11): 998-1007.

[1]Pharmaceutical Sciences Research Center, School of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[2]Department of Medicinal Chemistry, Faculty of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[3]Department of Pharmacology, Toxicology and Medical Services, Faculty of Pharmacy, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[4]Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
***Corresponding author: Tel:** 09153624245, **email:** aliabadi.alireza@gmail.com

[Downloaded from jssu.ssu.ac.ir on 2025-04-12]

[DOI: 10.18502/ssu.v26i11.553]