View metadata, citation and similar papers at core.ac.uk
brought to you by CORE
provided by Qazvin University of Medical Sciences Repository

Original Article JQUMS, Vol.20, No.1, 2016, pp. 14-20

Effect of a new synthesized palladium phenanthroline complex on human chronic myeloid leukemia cell line-K562

M. Fekri* A. Divsalar**

*M.Sc. in Biochemistry, Department of Cell and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
**Assistant Professor of Biophysics, Department of Cell and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

Abstract

Background: Due to the increasing incidence of cancer and toxicity of cisplatin, there have been many attempts to find new complexes with greater potency and less toxicity. Palladium (II) complexes can induce cell death and serve as good anticancer drugs with less toxicity than platinum (II) complexes.

Objective: The aim of this study was to determine the anti-cancer properties of a new synthetic complex of palladium [Pd (2-foran-2-yl) 1H-imidazo–[4, 5–f] (1, 10-phenanthroline)] and cell death mechanism induced by this complex in human chronic myeloid leukemia cell line-K562.

Methods: This experimental study was conducted in the Vital Macromolecules laboratory of Kharazmi University in 2014. The K562 cells were cultured in the RPMI-1640 medium and were treated with different concentrations of the Pd (II) complex for 24 and 48 hours. Cell viability was measured using 3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide (MTT) assay. The mechanism of cell death induced by this complex was analyzed by flow cytometery using Annexin V and propidium iodide.

Findings: In the MTT assay, the Cc50 value (50% Cytotoxicity Concentration) of the Pd (II) complex was 95 and 86 µM after 24 and 48 hours, respectively. The analysis of results for Annexin V antibody indicated that the cell death induced by the Pd (II) complex was mainly apoptosis.

Conclusion: With regards to the results, it seems that this Pd complex and its analogues can be considered as a new drug for cancer treatment in the future.

Keywords: Palladium Phenanthroline Complex, Apoptosis, Myeloid Leukemia

Citation: Fekri M, Divsalar A. Effect of a new synthesized palladium phenanthroline complex on human chronic myeloid leukemia cell line-K562. J Qazvin Univ Med Sci. 2016; 20 (1): 14-20.

Corresponding Address: Adeleh Divsalar, Department of Cell and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
Email: divsalar@khu.ac.ir
Tel: +98-26-34579600
Received: 6 May 2015
Accepted: 26 Oct 2015

اثر ترکیب جدید از دسته فنانترولین پالادیومی بر رده سلولی سرطانی لوسمی میلوییدی مزمن انسانی K۵۶۲

مینا فکری نوده* دکتر عادله دیوسالار**

* کارشناس ارشد بیوشیمی دانشکده علوم زیستی دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
** استادیار بیوفیزیک گروه علوم سلولی و مولکولی دانشکده علوم زیستی دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

آدرس نویسنده مسؤول: تهران، دانشگاه خوارزمی، دانشکده علوم زیستی، گروه علوم سلولی و مولکولی، تلفن ۳۴۵۷۹۸۶۰۰ -۰۲۶
Email: divsalar@khu.ac.ir

تاریخ دریافت: ۹۴/۲/۱۶ تاریخ پذیرش: ۹۴/۸/۴

چکیده

زمینه: با توجه به شیوع سرطان و سمیت سیس پلاتین، تلاش بر این است که ترکیب‌های جدید در جهت سرکوب تومور و همراه با سمیت کم‌تر باشند. لذا ترکیب‌های پالادیومی توانایی القای مرگ سلولی و سرکوب تومور و سمیت کم‌تری نسبت به ترکیب‌های پلاتینی دارند.

هدف: مطالعه به منظور تعیین خاصیت ضدسرطانی ترکیب جدید پالادیومی [۲- فورانیل ۱- ایمیدیازو (۱،۱۰ فنانترولین پالادیوم) نیترات] و مکانیسم مرگ سلولی القا شده توسط آن در رده سلول سرطانی لوسمی میلوییدی مزمن انسانی K۵۶۲ انجام شد.

مواد و روش‌ها: این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۳ در آزمایشگاه ماکرومولکول‌های حیاتی دانشگاه خوارزمی انجام شد. سلول‌های سرطانی K۵۶۲ در محیط کشت آرپی‌ام‌آی- ۱۶۴۰ درون پلیت کشت داده و با غلظت‌های مختلف ترکیب پالادیومی به مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت تیمار شدند. درصد بقای سلول‌ها توسط آزمون رنگ‌سنجی تترازولیوم و نوع مرگ سلولی القا شده با این ترکیب پالادیومی توسط آزمون فلوسایتومتری و کیت انکسین و پروپیدیوم یداید بررسی شد.

یافته‌ها: آزمون بقای سلولی میزان Cc_{50} (غلظتی از ترکیب که ۵۰ درصد مرگ را در سلول‌های سرطانی القا می‌کند) ترکیب پالادیومی را برای این رده سلولی در مدت زمان ۲۴ و ۴۸ ساعت به ترتیب ۹۵ و ۸۶ میکرومولار نشان داد. نتایج آنتی‌بادی انکسین V نشان داد که مرگ القا شده توسط این ترکیب پالادیومی از نوع مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی بود.

نتیجه‌گیری: با توجه به یافته‌ها، به نظر می‌رسد این ترکیب پالادیومی و ترکیب‌هایی از این خانواده می‌توانند در آینده‌ای نزدیک به عنوان داروی جدید در درمان سرطان در نظر گرفته شوند.

کلیدواژه‌ها: ترکیب فنانترولین پالادیوم، مرگ سلولی برنامه‌ریزی شده، لوسمی میلوئیدی

مقدمه:

سرطان یک اختلال پیچیده چندمرحله‌ای، ناشی از ناهنجاری‌های ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی است که طی آن سلول‌های سالم به سلول‌های بدخیم تبدیل می‌شوند. توانایی رشد سلول‌های تومور نه تنها مربوط به یک پیام‌رسانی غیرطبیعی است که به تکثیر غیرقابل کنترل سلولی منجر می‌شود، بلکه به ناتوانایی سلول‌های سرطانی برای فعال کردن مسیر مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی (آپوپتوز) نیز مربوط است. در واقع، مسیرهای مرگ سلولی ممکن است به طور قابل توجهی در سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های سالم، تغییر پیدا کنند و این ویژگی ممکن است برای پیشرفت و توسعه داروهای ضدسرطانی به کار برده شود.[۱] جنگ علیه سرطان در سرتاسر جهان همراه با تلاش برای ساخت داروهای شیمی‌درمانی جدید برای استفاده‌های بالینی شروع شده است. انعکاس موفقیت داروهای پلاتینی استاندارد استفاده شده برای درمان سرطان، محققین را به توسعه ترکیب‌های فلزی فعال جدید با قابلیت دارویی اصلاح شده، تشویق کرد. بنابراین در مطالعه‌ها به طور اساسی بر روی داروهای با تأثیر بالا، تأکید شده است که بتوانند بر مقاومت پلاتین در سرطان‌های غیرپاسخ‌گو به شیمی‌درمانی استاندارد غلبه کنند.[۲]

اهمیت ترکیب‌های فلزی در پزشکی و درمان سرطان

به قرن شانزدهم برمی‌گردد.[۳] بعضی از ترکیب‌های فلزی به طور موفقیت‌آمیزی به صورت دارویی استفاده شده‌اند؛ مثل ترکیب‌های پلاتین، گالیوم و آرسنیک در درمان سرطان، ترکیب‌های طلا به عنوان ضدآرتروز، آسم و غیره.[۳و۴] کشف یک ترکیب پلاتین به عنوان سیس-دی‌آمین‌دی‌کلروپلاتین (سیس پلاتین) و موفقیت آن در درمان سرطان بیضه، علاقه به داروهای فلزی به خصوص ترکیب‌های آلی فلزی به عنوان عوامل ضدتومور را افزایش داد.[۵] شیمی‌درمانی ترکیبی بر پایه سیس پلاتین، فعالیت ضدسرطانی مهمی علیه سرطان‌های بیضه، تخمدان، دهانه و گردن رحم و ریه نشان داده است. به دنبال کشف سیس پلاتین و بینش‌های اولیه درمورد خواص ضدسرطانی آن، یک رشته و زمینه جدید در شیمی غیرآلی آغاز شد و به ساخت و ارزیابی زیست‌شناختی بسیاری از آنالوگ‌های سیس پلاتین منجر شد.[۶و۷]

با توجه به عوارض جانبی زیاد ترکیب‌های پلاتین، ترکیب‌های پالادیوم توسط محققان زیادی در سرتاسر جهان ساخته و آزمایش می‌شوند تا با اثرات جانبی کم‌تر جای‌گزین ترکیب‌های معمول پلاتینی شوند. اثرات داروهای پالادیومی بر سلول‌ها همانند سایر داروهای پلاتینی به واسطه مهار ساخت و رونویسی DNA است. آن‌ها از طریق متوقف کردن همانندسازی و رونویسی، سلول را به سمت مرگ سلولی هدایت می‌کنند.[۷] مطالعه‌های قبلی، خواص ضدتوموری مشتقات ′۲ و ۲ بی‌پیریدینی ترکیب‌های پالادیومی را نشان داده‌اند که نسبت به سیس پلاتین بسیار فعال‌تر بوده‌اند.[۸] لذا مطالعه حاضر با هدف تعیین خاصیت ضدسرطانی ترکیب جدید پالادیومی [۲- فورانیل۱- ایمیدیازو (۱،۱۰ فنانترولین پالادیوم) نیترات] و مکانیسم مرگ سلولی القا شده توسط آن در رده سلول سرطانی لوسمی میلوییدی مزمن انسانی K۵۶۲ انجام شد.

❋مواد و روش‌ها:

این مطالعه تجربی در سال ۱۳۹۳ در آزمایشگاه ماکرومولکول‌های حیاتی دانشگاه خوارزمی انجام شد. سلول‌های K۵۶۲ (خریداری شده از انیستیو پاستور ایران) در محیط کشت سلولی آرپی‌ام‌آی-۱۶۴۰ حاوی سرم جنین گاوی ۱۰ درصد، ۱۰۰ یونیت بر میلی‌لیتر آنتی‌بیوتیک پنی‌سیلین و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر آنتی‌بیوتیک استرپتومایسین (شرکت گیبکو) کشت داده و درون انکوباتور در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و ۵ درصد دی‌اکسیدکربن انکوبه شدند. سلول‌ها با غلظت ۴×۱۰^{۳} سلول در سانتی‌متر مربع در فلاسک‌های ۲۵ سانتی‌متر مربع کشت داده شدند. محیط سلول‌ها هر یک یا دو روز تعویض گردید و هنگامی که سلول‌ها ۸۰ درصد سطح فلاسک را پُر کردند، پاساژ داده شدند. ترکیب ۲- فورانیل ۱- ایمیدیازو ۱ و ۱۰ فنانترولین پالادیوم نیترات نیز در آزمایشگاه شناسایی و ساخته شد.[۸]

آزمون‌های رنگ‌سنجی تترازولیوم و فلوسایتومتری جهت ارزیابی بقای سلولی و نوع مرگ سلولی القا شده استفاده شدند. اساس این روش بر پایه تبدیل محلول زرد رنگ [۳- (۴، ۵ دی‌متیل‌تیازول-۲- ایل)-۲، ۵- دی-فنیل‌تترازولیوم بromید] به بلورهای نامحلول و بنفش رنگ فورمازان توسط آنزیم‌های دهیدروژناز میتوکندریایی استوار است. بر این اساس، سلول‌های زنده‌ای که میتوکندری‌های فعال دارند، قادر به انجام این واکنش هستند و سلول‌های مرده توانایی انجام این واکنش را ندارند.[۹]

به منظور بررسی تأثیر ترکیب پالادیوم بر میزان تکثیر و بقای سلولی، تعداد ۱×۱۰^{۵} سلول در میلی‌لیتر در هر چاهک پلیت ۲۴ خانه‌ای کشت داده شدند. سلول‌ها با غلظت‌های مختلف ترکیب پالادیومی جدید (صفر، ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۸۰ و ۱۲۰ میکرومولار) به مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت تیمار شدند. سلول‌های تیمار شده و تیمار نشده (نمونه شاهد) با غلظت‌های مختلف از ترکیب پالادیوم، به مدت ۲۴ و ۴۸ ساعت انکوبه شدند. پودر زرد رنگ نمک تترازولیوم ابتدا در محلول بافرفسفات حل شد؛ به طوری که غلظت نهایی آن ۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر بود. سپس محلول ساخته شده به منظور حذف ذرات نامحلول

احتمالی از صافی ۰/۲ میکرومتر عبور داده شد. پس از پایان زمان انکوباسیون، به هر کدام از چاهک‌ها ۱۰۰ میکرولیتر محلول تترازولیوم اضافه گردید و سپس به مدت چهار ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و دور از نور انکوبه شدند. پس از پایان چهار ساعت زمان انکوباسیون، جهت سنجش نوری به هر یک از چاهک‌ها ۱ میلی‌لیتر دی‌متیل‌سولفوکسید اضافه گردید و ذرات فورمازان درون هر چاهک با پیپتاژ به طور کامل به صورت محلول درآمدند. چگالی نوری محلول درون هر چاهک با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتری در طول موج ۵۷۰ نانومتر سنجیده شد. میزان بقای سلولی با فرمول زیر محاسبه شد:

$$\text{درصد بقای سلولی} = \frac{\text{میانگین جذب نوری نمونه تیمار}}{\text{میانگین جذب نوری نمونه شاهد}} \times ۱۰۰$$

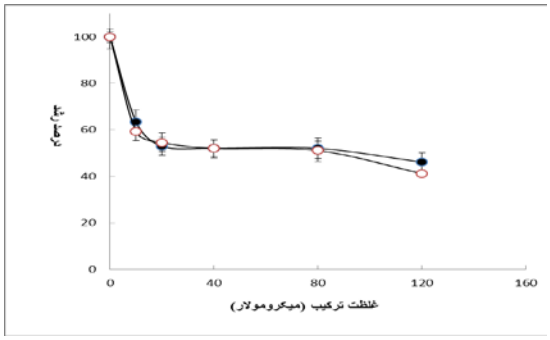
جهت بررسی نوع مرگ سلولی از کیت تعیین مرگ سلولی (انکسینV شرکت ابکم) استفاده شد. این کیت براساس مشاهده سریع بلافاصله پس از شروع مرگ سلولی است. در مراحل اولیه مرگ سلولی (از نوع آپوپتوز)، انتقال فسفاتیدیل سرین از غشای درونی به سطح سلول انجام می‌شود. در این هنگام فسفاتیدیل سرین می‌تواند به آسانی توسط رنگ‌آمیزی با یک فلورسنت کونجوگه شده با انکسینV (پروتئینی که برای اتصال با فسفاتیدیل سرین تمایل بالایی دارد) شناسایی شود. این کیت می‌تواند با استفاده از انکسین V-FITC و رنگ‌آمیزی پروپیدیوم یداید، فرایندهای مرگ سلولی (از نوع آپوپتوز) و نکروز را از هم تفکیک کند.[۱۰] به منظور آماده‌سازی سلول‌ها جهت بررسی مرگ سلولی ناشی از تیمار با ترکیب پالادیومی در غلظت‌های صفر و Cc_{50} (غلظتی از دارو که باعث ۵۰ درصد سمیت یا مرگ و میر در سلول‌ها می‌شود) با روش فلوسایتومتری، تعداد ۱×۱۰^{۶} سلول در میلی‌لیتر سلول در هر یک از چاهک‌های پلیت ۲۴ خانه‌ای کشت داده شدند. به منظور جمع‌آوری سلول‌ها، هر یک از نمونه‌ها در پایان زمان انکوباسیون در ۱۵۰۰ دور بر دقیقه به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند و سپس محلول رویی دور ریخته شد. سلول‌ها در ۵۰۰ میکرولیتر از بافر اتصالی حل شدند و به این محلول ۵ میکرولیتر انکسین V-FITC و ۵ میکرولیتر پروپیدیوم یداید (۵۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر) اضافه شد. سپس سلول‌ها به مدت ۵ دقیقه در دمای اتاق و در تاریکی انکوبه شدند و در نهایت توسط دستگاه فلوسایتومتری تجزیه و تحلیل شدند.

داده‌ها با آزمون آماری آنوای یک طرفه و نرم‌افزار InStat-3 تحلیل شدند. همه آزمایش‌ها با $P<۰/۰۵$ معنی‌دار تلقی گردید و هر آزمایش حداقل ۳ مرتبه تکرار شد.

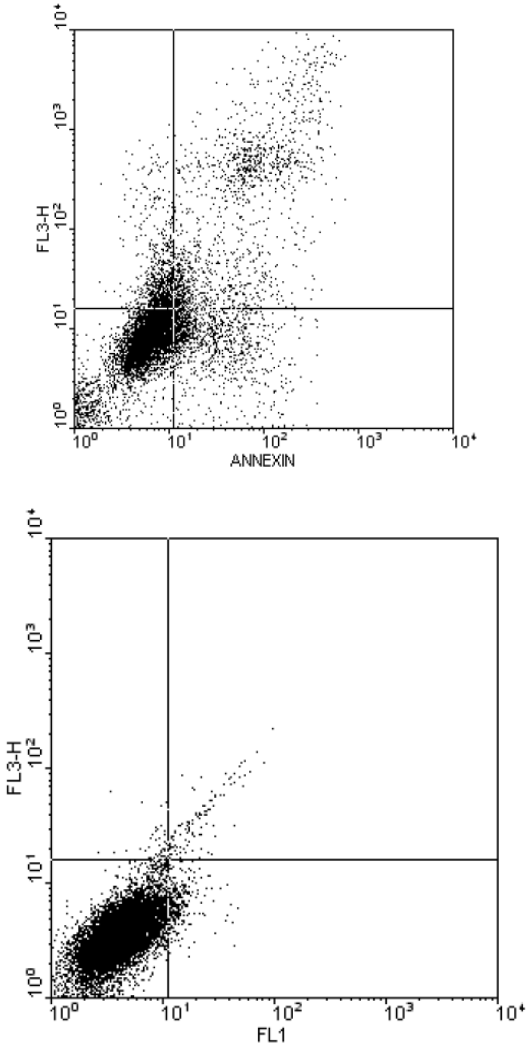
❋ یافته‌ها:

ترکیب پالادیومی با روش رنگ‌سنجی تترازولیوم در یک الگوی وابسته به زمان و دوز منجر به القای مرگ سلولی در رده سلولی K۵۶۲ شد. درصد بقای سلول‌های تحت تیمار با این ترکیب در غلظت‌های ۱۰، ۲۰، ۴۰، ۸۰ و ۱۲۰ میکرومولار پس از مدت زمان ۲۴ ساعت انکوباسیون نسبت به گروه شاهد به ترتیب ۶۳/۴۷، ۵۲/۹۱، ۵۲/۰۶، ۵۲/۰۳ و ۴۶/۱۱ و پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون نسبت به گروه شاهد به ترتیب ۵۸/۳۳، ۵۷/۵۷، ۵۱/۰۴، ۵۱/۰۹ و ۴۱/۱۸ محاسبه شد. غلظتی از این ترکیب که منجر به القا پنجاه درصد مرگ سلولی پس از طی ۲۴ و ۴۸ ساعت انکوباسیون گردید به ترتیب برابر با ۹۵ و ۸۶ میکرومولار بود (نمودار شماره ۱).

نمودار ۱- مقایسه اثر غلظت‌های مختلف ترکیب پالادیومی بر درصد بقا و رشد سلول‌های K۵۶۲ پس از ۲۴ (دایره توپر) و ۴۸ ساعت (دایره توخالی) تیمار براساس سنجش نمک تترازولیوم



براساس ارزیابی مکانیسم مرگ سلولی به روش فلوسایتومتری، طی ۲۴ ساعت انکوباسیون در حضور دوز Cc_{50}. از ترکیب، موجب القای بخش اعظم مرگ سلولی (از نوع آپوپتوزی) در سلول‌های K۵۶۲ شد (جدول و شکل شماره ۱).



شکل ۱- نتایج آزمون فلوسایتومتری در مورد اثر ترکیب پالادیومی در القای مرگ در سلول‌های K۵٦۲ پس از ٢٤ ساعت در نمونه‌های تیمار و شاهد

سلول‌های زنده در سمت چپ و پایین، سلول‌های در مراحل اولیه مرگ سلولی در سمت راست پایین، سلول‌های در مرحله انتهایی مرگ سلولی در سمت راست بالا و سلول‌های نکروزه در سمت چپ بالای منحنی دیده می‌شوند.

جدول ۱- نتایج آزمون فلوسایتومتری در مورد اثر دوز Cc_{50}. ترکیب پالادیومی بر القای مرگ در سلول‌های K۵٦۲ در نمونه‌های شاهد و تیمار شده

سلول‌ها	درصد سلول‌های در مرحله انتهای مرگ سلولی	درصد سلول‌های زنده	درصد سلول‌های در مراحل اولیه مرگ سلولی
نمونه شاهد	۱/۱۷	۹۵/۲۴	۳/۱۰
ترکیب پالادیومی (نمونه تیمار شده)	۱۴/۹۸	۶۳/۷۲	۱۲/۳۶

❋بحث و نتیجه‌گیری:

این مطالعه نشان داد که تیمار سلول‌های K۵۶۲ با غلظت‌های مختلفی از ترکیب جدید پالادیومی [۲-فورانیل۱-ایمیدیازو (۱،۱۰ فنانترولین پالادیوم) نیترات] موجب مهار تکثیر و القای مرگ سلولی در یک الگوی وابسته به دوز و زمان شد؛ به طوری که غلظت ۹۵ میکرومولار از این ترکیب پس از گذشت ۲۴ ساعت و غلظت ۸۶ میکرومولار پس از گذشت ۴۸ ساعت انکوباسیون موجب القای پنجاه درصد مرگ سلولی در این رده از سلول سرطانی شد. مطالعه‌ها نشان داده‌اند که ترکیب‌های پالادیومی به عنوان یکی از عناصر واسطه، خواص ضدتوموری دارند. با توجه به این که شیمی فضایی پالادیوم مشابه پلاتین است، لذا امکان دارد ترکیب‌های پالادیومی نیز خواص ضدسرطانی با عوارض جانبی کم‌تر داشته باشند.[۱۱و۱۲]

مطالعه‌های قبلی نشان داده‌اند که ترکیب پالادیومی بر پایه فنیل‌استالدئیدتیوسمی‌کاربازون در شرایط آزمایشگاهی، در مقایسه با آنالوگ پلاتینی آن فعالیت بیش‌تری دارد. از طرفی این ترکیب در برخی رده‌های سلولی مقاوم به سیس پلاتین، فعال است.[۱۳] ابو سورا و همکاران ثابت کردند که شباهت قابل توجهی بین شیمی کوئوردینانس ترکیب‌های پالادیومی II و پلاتینی II وجود دارد و این شباهت از مطالعه ترکیب‌های پالادیومی II به عنوان داروهای ضدسرطانی حمایت می‌کند.[۱۴]

در مطالعه حاضر، تحلیل آزمون فلوسایتومتری ثابت کرد که مرگ غالب سلولی القا شده با این ترکیب

پالادیومی از نوع آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی بود. در راستای این نتایج، ترکیب‌های پالادیومی دیگری نیز توسط سایر محققین بررسی شده و نتایج نشان داده است که ترکیب‌های پالادیومی فعالیت ضدتوموری وابسته به دوز و زمان دارند. برای مثال، کامپانلا و همکاران گزارش کرده‌اند که ترکیب‌های پالادیوم II مانند مشتق‌های فنانترولین و ایمیدیازول پالادیوم کلرید قادرند در رده سلول‌های اپیتلیم غده‌ای سرطان سینه MDA-MB-435 مرگ سلولی از نوع آپوپتوز القا کنند. آن‌ها همچنین نشان داده‌اند که ترکیب‌های پالادیوم II می‌توانند به DNA در هر دو مدل کوئوردینانس و اینترکلیتیو متصل شوند. در نتیجه تشکیل ترکیب‌های اضافی DNA در اختصاصی بودن سمیت سلولی و فعالیت‌های مهاری مهم سلول‌های سرطانی، درگیر بود و این ترکیب‌ها، فعالیت مهاری رشد را نشان دادند و تغییراتی را در ریخت‌شناسی سلول القا کردند که هر دو با سمیت علیه سلول‌های اپیتلیوم غده‌ای سرطان سینه انسانی MDA-MB-435 سازگار بود.[۱۵] میکلاسوا و همکاران در بررسی اثرات برخی ترکیب‌های پالادیومی و پلاتینی بر روی سلول‌های سرطان کبدی نشان دادند که این ترکیب‌ها دارای توان القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی هستند و القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی در سلول‌ها با افزایش آسیب‌های DNA و افزایش ظرفیت تشکیل اتصال‌های عرضی (کراس لینک‌ها) با DNA مارپیچ دو رشته‌ای، همراه است.[۱۶]

دو مکانیسم اصلی برای عملکرد داروهای ضدسرطان وجود دارد. اولین مکانیسم انهدام سلول توموری از طریق مسدود کردن مسیر همانندسازی و رونویسی DNA توسط داروهای پلاتینی و پالادیومی است. دومین مکانیسم داروهای ضدسرطانی برای انهدام سلول‌های توموری، افزایش رادیکال‌های آزاد است.[۱۷] افزایش رادیکال‌های آزاد، یا از طریق افزایش تولید آن در بدن یا از طریق کاهش فعالیت آنزیم‌های ضداکسیدان همراه است. مطالعه‌های قبلی نشان داده‌اند که ترکیب‌های تازه طراحی شده پالادیوم مانند اکسالی پالادیوم علاوه بر توان اتصال به DNA، آنزیم ضداکسیدان کاتالاز کبدی را مهار می‌کنند و در نهایت به افزایش مقدار رادیکال‌های آزاد و پراکسیدهیدروژن منجر می‌شوند.[۱۸]

با توجه به نتایج تحقیق حاضر که به طور کامل با نتایج مطالعه‌های قبلی در توافق است، می‌توان نتیجه گرفت که این ترکیب پالادیومی جدید خاصیت ضدتکثیری علیه سلول‌های سرطانی به وسیله القای مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی از طریق گیرنده‌های مرگ سلولی را دارد و در نهایت می‌تواند به عنوان یک دارویی جدید برای پیشرفت تولید عوامل ضدسرطانی پیشنهاد شود.

❋سپاس‌گزاری:

بدین‌وسیله از معاونت محترم پژوهشی دانشگاه خوارزمی جهت حمایت مالی از این پروژه قدردانی می‌شود.

❋مراجع:

1. Ouyang L, Shi Z, Zhao S, WangFT, Zhou TT, Liu B, et al. Programmed cell death pathways in cancer: a review of apoptosis, autophagy and programmed necrosis. Cell Prolif 2012 Dec; 45 (6): 487-98.

2. Galluzzi L, Senovilla L, Vitale I, Michels J, Martins I, Kepp O, et al. Molecular mechanisms of cisplatin resistance. Oncogene 2012 Apr 12; 31 (15): 1869-83.

3. Knoll JD, Turro C. Control and utilization of ruthenium and rhodium metal complex excited states forphotoactivated cancer therapy. Coord Chem Rev 2015 Jan 1; 282-283: 110-26.

4. SunY, Liu L, Ben-Shahar Y, Jacobs JS , Eberl DF, Welsh MJ. TRPA channels distinguish gravity sensing from hearing in Johnston's organ. Proc Natl Acad Sci U S A 2009 Aug 11; 106 (32): 13606-11.

5. Alama A, Viale M, Cilli M, Bruzzo C, Novelli F, Tasso B, et al. In vitro cytotoxic

activity of tri - n - butyltin (IV) lupinylsulfide hydrogen fumarate (IST-FS 35) and preliminary antitumor activity in vivo. Invest New Drug 2009 Apr; 27 (2): 124-30.
6. Marcato PD, Favaro WJ, Duran N. Cisplatin properties in a nanobiotechnological approach to cancer: a mini-review. Cur Cancer Drug Targets 2014 May; 14 (5): 458-76.
7. Bruijnincx PC, Sadler PJ. New trends for metal complexes with anticancer activity. Cur Opin Chem Biol 2008 Apr; 12 (2): 197-206.
8. Ajloo D, Eslami Moghadam M, Ghadimi K, Ghadamgahi M, Saboury AA, Divsalar A, et al. Synthesis, characterization, spectroscopy, cytotoxic activity and molecular dynamic study on the interaction of three palladium complexes of phenanthroline and glycine derivatives with calf thymus DNA. Inorg Chim Acta 2015 May 1; 430: 144-60.
9. Krishnaveni M, Suresh K. Induction of apoptosis by quinine in human laryngeal carcinoma cell line (KB). Int J Curr Res Aca Rev 2015 Mar; 3 (3): 169-78.
10. Jayakiran M. Apoptosis-biochemistry: a mini review. J Clin Exp Pathol 2015; 5 (1): 1-4.
11. Sun Y, Yin R, Gou S, Zhaojian. Antitumor platinum (II) complexes of N-monoalkyl - 1*R*, 2*R* - diaminocyclohexane derivatives with alkyl groups as hindrance . J Inorg Biochem 2012 Jul; 112: 68-76.
12. Giovagnini L, Marzano C, Bettio F, Fergana D. Mixed complexes of Pt (II) and Pd (II) methylsarcosinedithiocarbamate and 2/3 - picoline as antitumor agents. J Inorg Biochem 2005 Nov; 99 (11): 2139-50.
13. Shahraki S, Mansouri-Torshizi H, Heydari A, Ghahghaei A, Divsalar A, Saboury AA, et al. Platinum (II) and Palladium (II) complexes with 1,10-phenanthroline and pyrrolidinedithiocarbama to ligands: synthesis, DNA-binding and anti-tumor activity in leukemia K562 cell lines. Iran J Sci Technol 2015; 39 A2: 187-98.
14. Salim Abu - Surrah A, Al - Sa'doni HH, Abdalla MY. Palladium - based chemotherapeutic agents: routes toward complexes with good antitumor activity. Cancer Therapy 2008; 6: 1-10.
15. Campanella NC, da Silva Demartini M, Torres C, de Almeida ET, Gouvea CM. The cytotoxic and growth inhibitory effects of palladium(II) complexes on MDA-MB-435 cells. Genet Mol Biol 2012 Jan; 35 (1): 159-63.
16. Miklášová N, Fischer-Fodor E, Lönnecke P, Tomuleasa CI, Virag P, Schrepler MP, et al. Antiproliferative effect of novel platinum (II) and palladium (II) complexes on hepatic tumor stem cellsin vitro. Eur J Med Chem 2012 Mar; 49: 41-7.
17. Chang CF, Diers AR, Hogg N. Cancer cell metabolism and the modulating effects of nitric oxide. Free Radic Biol Med 2015 Feb; 79: 324-36.
18. Gholamian A, Divsalar A, Eslami Moghadam M, Saiedifar M, Sabory AA. The effects of oxali-palladium on the function and structure of liver catalase. J Arak Univ Med Sci 2014; 83 (17): 40-9.