فصلنامه دانش و تندرستی، دوره ۷، شماره ۱، بهار ۱۳۹۱
دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود

مقاله پژوهشی

اثر فلونیکسین بر سرطان تخمدان القاء شده توسط ۱۲–۷ دی–میتل‌بنزاآنتراسن (DMBA) در موش صحرایی ماده نژاد ویستار

کیوان کرامتی[۱] (Ph.D.)، مهری مهرانپور*[۲] (M.Sc.)، ابوالفضل باباخانی[۳] (M.D.)، غلام‌حسن واعظی[۴] (Ph.D.)، فهیمه حبیبی[۵] (M.Sc.)

۱- دانشگاه سمنان- دانشکده دامپزشکی- گروه علوم پایه- استادیار. ۲- دانشگاه آزاد دامغان- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری. ۳- دانشگاه علوم پزشکی شاهرود- متخصص پاتولوژی. ۴- دانشگاه آزاد سمنان- گروه علوم پایه- دانشیار. ۵- دانشگاه آزاد دامغان- دانشجوی کارشناسی ارشد فیزیولوژی جانوری.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۰/۶/۱۵، **تاریخ پذیرش:** ۱۳۹۰/۸/۳۰

چکیده

مقدمه: *سرطان تخمدان یکی از شایع‌ترین سرطان‌های موجود در زنان می‌باشد. باتوجه‌به نقش آنزیم‌های سیکلواکسیژناز (COX) و تولید پروستاگلندین نوع E2 در ایجاد ضایعات توموری، به‌کارگیری ترکیباتی به‌عنوان مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز در ممانعت از ایجاد سرطان می‌تواند مؤثر باشد. پژوهش حاضر با هدف ارزیابی نقش فلونیکسین به‌عنوان مهارکننده غیرانتخابی آنزیم سیکلواکسیژناز در بروز سرطان تخمدان برروی موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار انجام شده است.*

مواد و روش‌ها: *در این مطالعه تجربی از ۴۸ سر موش صحرایی ماده نژاد ویستار در ۶ گروه استفاده شد. به‌منظور القای سرطان از تزریق مستقیم ۷-۱۲ دی-میتل‌بنزاآنتراسن (7,12 Dimethyl Benza Anthracene) به داخل تخمدان استفاده شد. گروه‌های مورد آزمایش شامل گروه شاهد منفی (بدون تزریق)، گروه شاهد با تزریق DMBA، گروه شاهد مثبت همراه با تزریق سالین (DMBA+Saline) و ۳ گروه مداخله که بعد از ایجاد تومور توسط DMBA از روز دهم به بعد به‌طور ۲ روز در میان، مورد تزریق عضلانی فلونیکسین مگلومین در دوزهای ۱/۵، ۱، ۵/ میلی‌گرم قرار گرفتند. مقایسه بین گروه‌ها با استفاده از آزمون آنالیز واریانس یک‌طرفه انجام شد.*

نتایج: *میانگین وزن تومور در گروه‌های دریافت‌کننده دارو در مقایسه با گروه‌های شاهد مثبت و DMBA به‌طور معناداری کاهش یافته است. میانگین وزن تخمدان در سه گروه دریافت‌کننده فلونیکسین نسبت‌به گروه شاهد منفی (نرمال) اختلاف آماری معناداری را نشان نمی‌دهد (P> ۰/۰۵).*

نتیجه‌گیری: *این تحقیق تأثیر مثبت فلونیکسین در درمان سرطان تخمدان را تأیید می‌کند. به‌طوری‌که برش‌های میکروسکوپی حاصل از بافت تخمدان در گروه‌های دریافت‌کننده دارو نشان می‌دهد، سلول‌های سرطانی در حال تحلیل رفتن هستند تا جایی‌که سلول‌ها مجدداً در حال به‌دست آوردن نظم طبیعی خود می‌باشند.*

واژه‌های کلیدی: سرطان تخمدان، فلونیکسین، سرطان‌زای شیمیایی (DMBA)، موش‌های ماده.

Original Article **Knowledge & Health 2012;7(1): 44-49**

Effect of Flunixin on Ovarian Cancer Induced by DMBA in Female Wistar Rats

Kayvan Keramati[1], Mehri Mehranpoor[2*], Abolfazl Babakhani[3], Gholam Hasan Vaezi[4], Fahimeh Habibi[5]

1- Ph.D. Assistant Professor, Faculty of veterinary medicine, Semnan University, Semnan, Iran. 2- M.Sc. Student of Zoology Physiology, Damghan Azad University, Damghan, Iran. 3- Ph.D. Pathologist, Shahroud Univercity of Medical Sciences, Shahroud, Iran. 4- Ph.D. Associate Professor, Semnan Azad University, Semnan, Iran. 5- M.Sc. Student, Zoology Physiology, Damghan Azad University, Damghan, Iran.

Abstract:

Introduction: *Ovary cancer is one of the commonest cancers among the women. With regard to role of cyclooxygnase(COX) enzyme and production of prostaglandin type E2 in causing tumor damages in ovary cancer, application of compounds to inhibit cyclooxygnase can be effective in preventing ovary cancer. Thus, the present study was carried out to evaluate flunixin as nonselective inhibitor of Cyclooxygenase enzymes in developing ovary cancer in female Wistar rats.*

Methods: *In this experimental research, forty eight female Wistar rats, assigned into six groups, were used. To induce cancer, 7,12 Dimethyl Benza Anthracene was directly injected into ovary. Control groups included a negative control group (no injection), a DMBA injection control group and a positive control group (DMBA+Saline injection). Ten days after administrating DMBA to the tumor, three doses (0.5, 1, 1.5 mg) of flunixin meglumine were injected into the three case groups every third day. The comparison between groups was made by using one-way ANOVA.*

Results: *The mean weight of tumors significantly decreased in drug receiving groups, compared to positive control and DMBA control groups. The mean weight of ovary in the three groups receiving flunixin did not show any significant difference, compared with the negative control (natural) group (P>0.05).*

Conclusion: *This study confirms the positive effect of the flunixin in treating the ovary cancer. The microscopic slices of ovary tissues in the experimental (drug receiving) groups indicate that cancerous cells are decreasing so that the cells tend to gain their own normal order again.*

Keywords: Ovary cancer, Flunixin, Chemical carcinogen DMBA, Female rats.

Conflict of Interest: No
Received: 6 September 2011 Accepted: 21 November 2011

***Corresponding author:** M. Mehranpoor, **Email:** m.mehranpoor@yahoo.com*

* **نویسنده مسئول:** دانشگاه آزاد اسلامی واحد دامغان- دانشجو کارشناسی ارشد فیزیولوژی ، **تلفن:** ۰۹۳۹۹۸۲۳۲۸۰، **Email**: m.mehranpoor@yahoo.com

مقدمه

سرطان یکی از علل عمده مرگ‌ومیر در جهان می‌باشد که بر اثر عوامل مختلفی، مانند مواد جهش‌زا و مواد شیمیایی سرطان‌زا در محیط به‌وجود می‌آید. براساس نتایج انجام شده ممکن است بیش از ۷۵٪ سرطان‌ها دارای منشأ محیطی باشند (۱). آسیب‌های ژنتیکی، تغییرات ژنتیکی ایجاد شده در توالی DNA و بروز جهش در ژن‌ها نیز عواملی هستند که نقش به‌سزایی در سرطان‌زایی دارند. تحقیقات نشان داده بالاترین موارد مرگ‌ومیر در بین سرطان‌های دستگاه تناسلی زنان را بدخیمی‌های تخمدان به خود اختصاص می‌دهند (۲). در سلول‌های طبیعی، ژن‌های مولد سرطان وجود دارند که ژن‌های پیش تومورزایی نامیده می‌شوند و هرگونه دگرگونی و جهش در توالی چهار نوکلوئیدی، موجب می‌گردد تا فعالیت فرمان دادن آن‌ها به‌صورت مداوم صورت گیرد و ایجاد سرطان کند. ژن‌های مختلفی مانند BRCA1، BRCA2 باعث ایجاد استعداد سرطان تخمدان می‌شوند همین ژن‌ها مستعدکننده سرطان پستان نیز می‌باشند. مطالعه روی اعضای خانواده‌های مبتلا به سرطان پستان و مشخص کردن محل کروموزومی ژن‌های BRCA1&2، ارتباط میان این دو ژن و سرطان تخمدان را آشکار نموده است (۳). ژن‌های BRCA 1&2 دارای عملکردی در کنترل چرخه سلولی و مسیرهای ترمیم آسیب به DNA می‌باشند (۴). سیکلواکسیژنازها آنزیم‌هایی هستند که تشکیل پروستاگلندین‌ها، پروستاسیکلین‌ها و ترومبوکسان‌ها را از اسید آراشیدونیک کاتالیز می‌کنند و به سه شکل ایزوفرمی COX3, COX2, COX1 وجود دارند (۵). از طرف دیگر سیکلواکسیژنازها در سرطان‌های مختلف افزایش می‌یابند و احتمالاً به‌عنوان یک عامل اصلی جهت افزایش رشد و متاستاز عمل می‌کنند (۶). بیان COX1&2 باعث افزایش تکثیر سلولی و کاهش آپوپتوزیس می‌شود که درنتیجه باعث رشد تومور می‌گردد. از طرف دیگر پروستاگلندین E2 کلید اصلی در رگ‌زایی تومور می‌باشد (۷) و باعث القای متالوپروتیناز MMP9, MMP2 و اینتگرین 2β2α که به‌صورت انتخابی در سلول‌های اندوتلیال بیان شده و موجب میتوز در این سلول‌ها می‌شود (۸ و ۹). درنتیجه سیکلواکسیژنازها موجب افزایش آنژیوژنز در سلول‌های سرطانی می‌شوند. افزایش بروز COX2 می‌تواند ازطریق افزایش ژن آنتی‌آپتوتیک BCL2، باعث مهارپدیده آپوپتوزیس شود (۱۰).

باتوجه‌به اینکه فلونیکسین یک ترکیب شیمیایی، ضدالتهابی و غیراستروئیدی بوده و به‌عنوان یک داروی ضددرد و ضدتب در دامپزشکی مورد استفاده قرار می‌گیرد، می‌تواند به‌عنوان مهارکنندهٔ غیرانتخابی سیکلواکسیژنازها عمل کند و اثرات ضددرد و التهابی خود را با مهار ساخت پروستگلندین‌ها اعمال نماید (۱۱). اثر فلونیکسین در پیشگیری و درمان سرطان پستان در موش‌های آزمایشگاهی تأیید گردیده است (۱۲).

این پژوهش برای اولین بار در دنیا، به‌منظور ارزیابی نقش فلونیکسین در بروز سرطان تخمدان، برروی موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار انجام گرفته است. امید می‌رود که نتایج این مطالعه در دستیابی به شیوه‌ها و داروهای جدید و کسب اطلاعات بیشتر در ارتباط با پدیده سرطان و درمان آن مؤثر باشد. این ترکیب در مرکز ثبت اختراعات به شماره ۷۱۵۳۷ به ثبت رسیده است.

مواد و روش‌ها

این پژوهش به‌صورت مداخله‌ای آزمایشگاهی انجام شده است و از موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار با میانگین وزنی ۱۸۰ تا ۲۲۰ گرم استفاده گردید. محل نگهداری حیوانات از نظر شرایط فیزیکی دارای دورهٔ روشنایی و تاریکی ۱۲ ساعته، دمای ۲۰ تا ۲۲ درجه سانتی‌گراد و رطوبت نسبی ۴۰ تا ۶۰ درصد و بدون آلودگی صوتی بوده و تغذیه حیوانات به وسیلهٔ خوراک مخصوص موش (Plet) انجام گرفته است. موش‌ها به‌طور تصادفی به۶ گروه ۸ تایی تقسیم شدند. سپس هر حیوان با تزریق داخل صفاقی کتامین و زایلزین بیهوش و مورد عمل جراحی قرار گرفت. به‌منظور القای سرطان از ترکیب شیمیایی 7,12 Dimethyl benz(a) anthracene (با نام اختصاری DMBA تهیه شده از شرکت سیگمای آلمان) استفاده شد که مستقیماً به داخل تخمدان حیوان تزریق می‌گردید. پس از تزریق ماده سرطان‌زا به تخمدان، منطقهٔ برش خورده با استفاده از نخ بخیه با دقت بخیه و سپس به‌طور کامل محل جراحی ضدعفونی گردید.

در گروه اول، گروه شاهد منفی (گروه نرمال)، هیچگونه تزریقی برای حیوانات صورت نگرفت. در گروه دوم، DMBA (برای حصول از القای تومور) مستقیماً به محل تخمدان تزریق گردید. در گروه سوم نیز القاء تومور در محل تخمدان توسط DMBA صورت گرفت اما این دسته از حیوانات از روز دهم به بعد به شکل دو روز در میان تا پایان روز بیستم مورد تزریق عضلانی سالین قرار گرفتند (گروه شاهد مثبت).

گروه چهارم یا گروه F۰/۵: این گروه بعد از القای تومور (تزریق DMBA)، از روز دهم به بعد هر ۲ روز در میان مورد تزریق عضلانی ۰/۵ میلی‌گرم فلونیکسین مگلوماین قرار گرفتند.

گروه پنجم یا گروه F۱: این گروه بعد از القای تومور (تزریق DMBA)، از روز دهم به بعد هر ۲ روز در میان مورد تزریق عضلانی ۱ میلی‌گرم فلونیکسین مگلوماین قرار گرفتند.

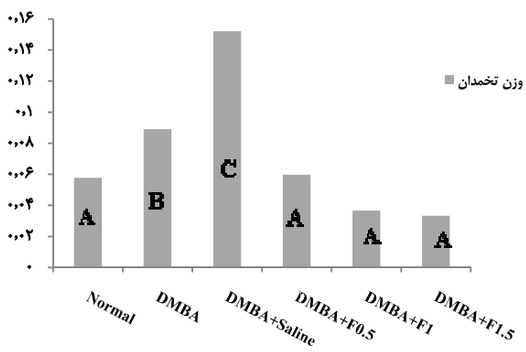
گروه ششم یا گروه F۱/۵: این گروه بعد از القای تومور (تزریق DMBA)، از روز دهم به بعد هر ۲ روز در میان مورد تزریق عضلانی ۱/۵ میلی‌گرم فلونیکسین مگلوماین قرار گرفتند.

لازم به ذکر است القای تومور در هر نمونه توسط ۴ میلی‌گرم DMBA که در ۰/۰۲ میلی‌لیتر روغن زیتون حل شده صورت گرفت (۱۳). و پس از تزریق، تخمدان‌ها به آرامی در جای خود قرار گرفتند. تزریق فلونیکسین در سه دوز ۱/۵، ۱، ۰/۵ میلی‌گرم (۱۲) با استفاده از سرنگ انسولین، به‌صورت عضلانی با فاصله دو روز درمیان صورت گرفت. در طول این دوره ۲۰ روزه، وضعیت حیوانات هر روز بررسی می‌شد و برای حصول اطمینان از القاء تومور پس از گذشت ده روز حیوانات گروهی که مورد تزریق DMBA قرار گرفته بودند، پس از معدوم تخمدان آن‌ها وزن و مراحل بررسی پاتولوژی انجام شد. همچنین وزن موش‌ها در دیگر گروه‌ها با هم مقایسه گردید و در پایان روز بیست و یکم تخمدان‌ها پس از معدوم کردن حیوانات خارج و با استفاده از ترازوی دیجیتال با دقت ۰/۰۰۱ گرم وزن شدند و پس از آن جهت پروسه فیکساسیون و پاساژ بافتی محلول فرمالدئید ۱۲٪ به آزمایشگاه پاتولوژی انتقال داده شدند. در نهایت برش‌های میکروسکوپی تهیه و پس از طی نمودن مراحل رنگ‌آمیزی اختصاصی، لام‌های آماده شده بافت تخمدان با هم مقایسه شدند. قابل ذکر است که کلیه مقاطع جهت تشخیص به رؤیت متخصص پاتولوژی رسیده است. داده‌های به‌دست آمده با استفاده از نرم‌افزار SPSS تجزیه‌وتحلیل و مقایسه بین گروه‌ها با آنالیز واریانس یک‌طرفه و آزمون توکی انجام شد. سطح معناداری ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

نتایج

نتایج بررسی‌های ماکروسکوپی برروی وزن تومور (جدول ۱ و نمودار ۱)، نشانگر افزایش معناداری در میانگین وزن تخمدان گروه DMBA، در دهمین روز پس از القاء، در مقایسه با میانگین وزن تخمدان گروه شاهد منفی می‌باشد ($P<0/05$). همچنین میانگین وزن تخمدان در گروه شاهد مثبت (DMBA+Saline)، در بیست‌ویکمین روز بعد از القاء در مقایسه با میانگین وزن تخمدان در گروه DMBA افزایش معناداری را نشان می‌دهد که نشان‌دهنده افزایش در رشد و روند تومورزایی در این گروه می‌باشد. همچنین نتایج نشان می‌دهد که میانگین وزن تخمدان در ۳ گروه مداخله نشان دهنده کاهش معناداری نسبت به دو گروه شاهد مثبت و DMBA می‌باشد. در حالی که مقایسه میانگین وزن تخمدان در سه گروه دریافت‌کننده فلونیکسین نسبت‌به گروه شاهد منفی از نظر آماری اختلاف معناداری را نشان نمی‌دهد ($P\geq0/05$).

بررسی‌های میکروسکوپی به‌عنوان شاخص کیفی در این پژوهش یافته‌های کمی را تأیید می‌کنند. چنانکه در گروه شاهد منفی، تخمدان همراه با فولیکول گراف نرمال مشاهده می‌شود؛ این در حالی است که در گروه DMBA، بافت تومورال از نوع آدنوسروز کارسینوما در تخمدان



نمودار ۱- مقایسه میانگین و انحراف معیار وزن تخمدان در گروه‌های مختلف آزمایشی

حروف نامشابه بیانگر اختلاف معنادار در سطح $P\leq0/05$ است.

جدول ۱- مقایسه میانگین و انحراف معیار وزن تخمدان در ٦ گروه مختلف

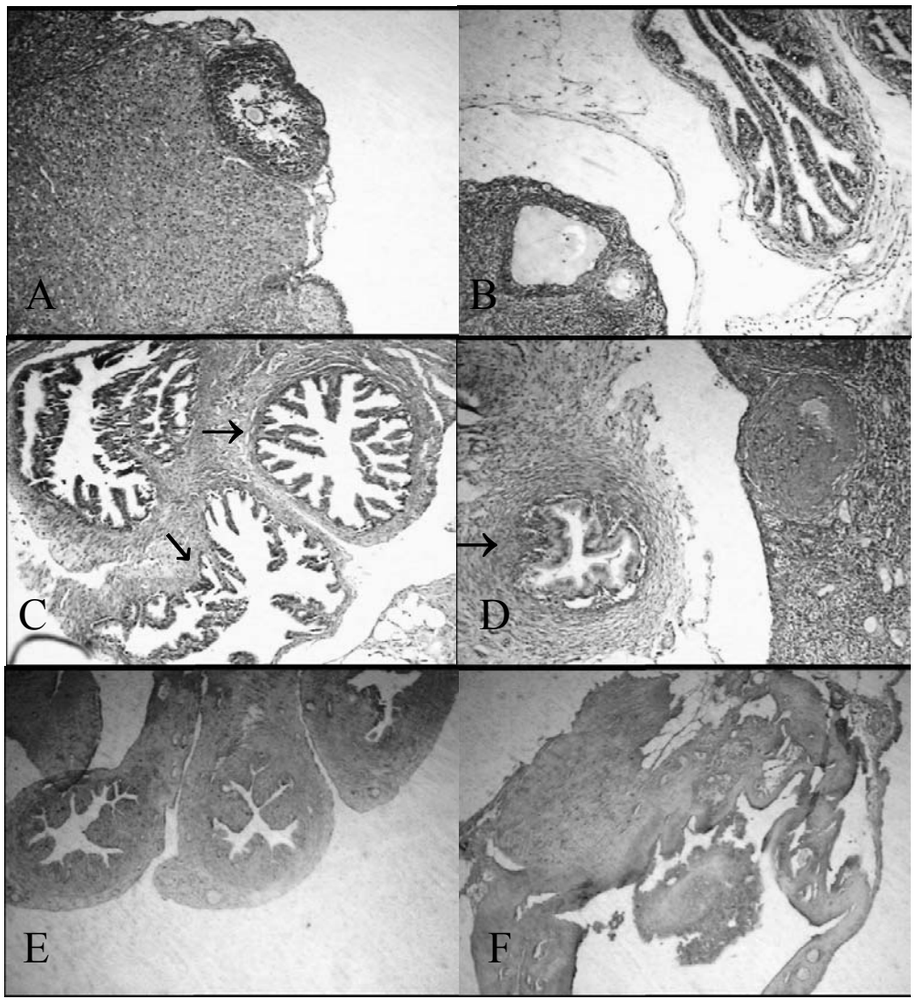
گروه	وزن	انحراف معیار
شاهد		
منفی	۰/۰۵۷۷	۰/۰۰۲
*DMBA	۰/۰۸۹	۰/۰۱۲
مثبت (**DMBA Saline)	۰/۰۱۵۲	۰/۰۰۸
مداخله		
**DMBA +F۰/۵	۰/۵۹۷	۰/۰۰۹
**DMBA +F۱	۰/۰۳۳۶	۰/۰۰۳
**DMBA +F۱/۵	۰/۰۳۳۳	۰/۰۰۳

* میانگین وزن تخمدان در روز دهم پس از القا، ** میانگین وزن تخمدان روز ۲۱ بعد از القا

قابل رؤیت است و در گروه شاهد مثبت، تکثیر سلول‌های توموری و دست‌اندازی غیرطبیعی به بافت چربی مشاهده می‌شود. با این وجود نتایج قابل توجهی در دوزهای مختلف فلونیکسین به‌وجود آمده است. چنان‌که در گروه F۰/۵ نشان‌دهنده کاهش تهاجم گروه‌های سرطانی به بافت چربی است و در گروه F۱ تومور در حال پسروی می‌باشد و تکثیر سلولی مهار شده است. همچنین برش‌های میکروسکوپی حاصل از بافت تخمدان در گروه F۱/۵ نیز نشان می‌دهد تومور کاملاً از بین رفته است و بافت تومورال تخمدان، تخریب و منهدم شده است (شکل ۱).

بحث

سرطان تخمدان یکی شایع‌ترین سرطان‌های موجود در بین زنان می‌باشد. باتوجه‌به اینکه مقالات پیشین اثر فلونیکسین را در پیشگیری و درمان سرطان سینه تأیید نموده است (۱۲) و همچنین مقایسه اثرات فلونیکسین و تلوفنامیک اسید به‌عنوان دو داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی برروی عملکرد لوکوسیت و پلاکت‌های انسانی مورد بررسی قرار گرفته است (۱۴)، مطالعه حاضر به‌منظور بررسی اثر



شکل ۱- نمای میکروسکوپی بافت تخمدان در گروه‌های مختلف آزمایشی (درشت‌نمایی ۱۰×۱۰)
A: گروه شاهد منفی (نرمال)، B:گروه شاهد DMBA، C:گروه شاهد مثبت (DMBA+Saline)، D: گروه F۰/۵، E:گروه F۱، F:گروه F۱/۵
(فلش‌ها: تهاجم گروه سلول‌های سرطانی را نشان می‌دهد.)

فلونیکسین در مهار تومورهای سرطانی تخمدان در موش‌های بالغ نژاد ویستار انجام شده است. در موش‌های مورد مطالعه بعد از تزریق ماده شیمیایی سرطان‌زا به تخمدان، تومور القاء شد. مواد شیمیایی سرطان‌زا ازطریق مکانیسم‌های ژنتیکی، مستقیماً به محل خاصی در داخل مولکول DNA متصل گردیده و موجب موتاسیون در سلول‌های سوماتیک و سبب بروز خطاهایی در فرایند رونوشت‌برداری، تکثیر و تزاید ژن‌ها می‌گردند (۱۵). نتایج به‌دست آمده از مقایسه ماکروسکوپی وزن تومور در دهمین و بیست‌ویکمین روز پس از القاء در گروه‌های آزمایشی نشان می‌دهند گروه‌های شاهد مثبت و DMBA نسبت‌به گروه شاهد منفی، افزایش معناداری یافته است. این در صورتی است که در گروه‌های مورد تزریق دوزهای فلونیکسین، وزن تومور نسبت‌به گروه شاهد مثبت کاهش یافته است. نظر به اینکه شرایط آزمایشگاهی برای کلیه گروه‌ها ثابت بوده است، می‌توان احتمال داد فلونیکسین با خاصیت مهارکنندگی غیرانتخابی آنزیم‌های سیکلواکسیژناز (۱۱) در مهار رشد و تکثیر تومورها نیز نقش به‌سزایی را ایفا کرده است. یکی از عوامل مهمی که بر رشد تومور تأثیر می‌گذارد پشتیبانی عروقی تومور است. تومورها هیچ‌گاه نمی‌توانند بدون پشتیبانی عروقی رشد کنند (۱۶).

افزایش بیان COX2 می‌تواند تکثیر سلول‌های اندوتلیال رگی و فاکتورهای رشد رگ‌زایی (VEGF) را افزایش دهد و همچنین فاکتور مذکور موجب تولید آنزیم پروتئولیتیک و نفوذ جوانه‌های اندوتلیالی به بستر تومور می‌گردد و با افزایش مهاجرت، ساختمان عروق جدید را تشکیل می‌دهند (۱۷ و ۱۸). باتوجه‌به اینکه مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز، آنژیوژنزیس را در سلول‌های توموری کاهش می‌دهند، می‌توان احتمال داد فلونیکسین با مهار این آنزیم‌ها موجب کاهش آنژیوژنز و رشد سلول‌های سرطانی گردیده است. همچنین مطالعات دیگر نشان می‌دهد که سیکلواکسیژنازها موجب افزایش فاکتور رشد اپیتلیومی (EGF) می‌شوند (۱۹) افزایش این فاکتور موجب افزایش تکثیر سلولی و باعث رشد تومور می‌شود. همچنین منجربه فعال شدن پروتئین کینازهای چرخه سلولی (سیکلین‌ها) می‌شود و با فعال شدن سیکلین‌ها عبور از مراحل چرخه سلولی سریع و زمان توقف سلول در مرحله G1 چرخه سلولی (مرحله ترمیم و تمایز) کاهش می‌یابد و سلول به سرعت تقسیم و دچار آناپلازی شده و درنتیجه تکثیر سلولی افزایش می‌یابد (۲۰ و ۲۱). بنابراین احتمالاً فلونیکسین با مهار سیکلواکسیژنازها ازطریق کاهش فاکتور رشد اپیتلیومی، موجب کاهش آناپلازی و تکثیر سلولی می‌گردد. از طرفی سیکلواکسیژنازها با مهار P53 ژن سرکوبگر تومور موجب کاهش توقف سلولی در مرحلهG1 خواهد شد (۲۲ و ۲۳) در اکثر سرطان‌ها سطح P53، در سیتوپلاسم همزمان با افزایش سیکلواکسیژنازها افزایش می‌یابد (۲۴ و ۲۵) و با برداشته شدن حالت مهاری توسط مهارکننده‌ها از P53 خواهد توانست عملکرد خود را برای از بین بردن سلول‌های توموری بهتر انجام دهد. مکانیسم دیگر مربوطبه نقش سیکلواکسیژنازها در ترشح آروماتاز است. سیکلواکسیژنازها ازطریق تولید پروستاگلندین نوع E2 منجربه افزایش آنزیمی به نام آروماتاز می‌گردند. این آنزیم معروف به CYP19، از آنزیم‌های موجود در سیتوکروم P450 می‌باشد و قادر است آندروژن‌ها را به استروژن تبدیل کند. از آنجایی که استروژون موجب افزایش رشد تومور می‌گردد (۲۶)، احتمالاً با مهار آروماتاز توسط مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز میزان استروژن کاهش یافته و رشد تومور کمتر خواهد شد. سیکلواکسیژنازها موجب کاهش یا مهار آپوپتوزیس از طرق مختلف، نظیر غیرفعال شدن فاکتور نکروز توموری (TNF-R) (۲۷) و افزایش بیان پروتئین ضدآپوپتوزی BCL2 می‌شوند (۱۹) و افزایش پروتئین ضدآپوپتوزی مانع از آزادسازی سیتوکروم C از غشاء میتوکندری به درون سیتوسل می‌شود. درنتیجه تشکیل آپوپتوزوم سیتوکروم C و کاسپاز ۹ مختل می‌شود و قادر به فعال کردن کاسپازهای اجراگر دیگر مانند کاسپاز ۳ نخواهد بود و در نهایت آپوپتوزیس صورت نمی‌گیرد (۲۸ و ۲۹). پژوهش‌های متعدد نشان می‌دهد که مهارکننده‌های سیکلواکسیژناز، آپوپتوزیس را در سلول‌های سرطانی افزایش می‌دهند (۳۰ و ۳۱).

نتیجهٔ این تجربیات در پژوهش حاضر نشان می‌دهد که احتمالاً فلونیکسین با مهار سیکلواکسیژنازها و مهار آنژیوژنز در سلول‌های سرطانی، موجب افزایش آپوپتوزیس و در نهایت موجب تخریب بافت توموری می‌شود. این تحقیق تأثیر مثبت این دارو را در درمان سرطان تخمدان تأیید می‌کند. بررسی‌های میکروسکوپی و ماکروسکوپی نشان داد که فلونیکسین موجب کاهش وزن تومور و درمان سرطان تخمدان در موش‌های صحرایی ماده نژاد ویستار شده است. اما قطعاً نمی‌توان مدعی شد چه مکانیسم‌هایی موجب تغییرات بیولوژیکی خاص گردیده است. بنابراین پیشنهاد می‌شود پژوهش‌های دیگری برای تعیین مکانیسم‌های مولکولی و چگونگی تأثیرات داروها، بر مهار تومورهای سرطانی انجام گیرد تا الگویی مشخصی برای درمان بیماران سرطانی به‌دست آید.

تشکر و قدردانی

در پایان از کلیه اساتید که با رهنمودهای ارزشمند خود، ما را در هر چه بهتر شدن مطالب این مقاله یاری نموده‌اند و همچنین از همکاری صمیمانه پرسنل محترم دانشگاه علوم پزشکی شاهرود جهت انجام این پژوهش تشکر و قدردانی می‌گردد.

References

1. Moller P, Wallin H, Knudesen LE. Oxidative stress associated psychological stress and life-style factor. Chem Bio Interact 1996;102:1-36.
2. Staklef F,Von Grueni J. Rodent models ovarian cancer. Int J Gyncol cancer 2003;13:405-412.
3. Abdul AT, Gopakumaran S, Nair R, Thankappan R, Shankar GSl. Genistei induces apoptosis in ovarian cancer cells different molecular pathways depending on breast cancer susceptibility gene-1(BRCA1) status. Jornal of Pharmacology 2008;58(32):158-164.
4. Stefania T, Rosamaria P, Alssandro M. Molecular and in silico analysis of BRCA1 and BRCA2 variants. Mutation Research 2008;644:64-70.
5. Whittle BJ. Gastrointestinal effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs. Fundam Clin Pharmacol 2003;17:301-313.
6. Teri LL, Marchele N, Shailesh S. Inhibition of cyclooxygenase-2 decreases breast cancer cell motility, invasion and matrix metalloproteinase expression. BMC Cancer 2006;6:179-181.
7. Zhu YM, Azahri NS, Yu DC, Woll PJ. Effects of COX-2 inhibition on expression of vascular endothelial growth factor and interleukin-8 in lung cancer cells. BMC Cancer 2008;8:216-218.
8. Dormond O, Foletti A, Paroz C, Ruegg C. NSAIDs inhibit alpha V beta 3 integrin-mediated and Cdc42/Rac-dependent endothelial-cell spreading, migration and angiogenesis. Nat Med 2001;7:1041-1047.
9. Gately S. The contributions of cyclooxygenase-2 to tumor angiogenesis. Cancer Metastasis Rev 2000;19:19-27.
10. Xiao MF, Xiao HJ, Qing Gu, Yick PCh, ManFung Y. Inhibition of AKT/PKB by a COX-2 Inhibitor Induces Apoptosis in Gastric Cancer Cell. Digestion2006;73:75-83.

11. Flunixin Available [editorial]. Wikipedia Free encyclopedia 2008.
12. Kayvan K, Mohammad Gh, Vahideh A. Effect of flunixin as a cox inhibitor on prevention and cure of breast cancer in female wistar rat. Ofogh-e-Danesh Gmuhs Journal 2010;26-27.[Persian].
13. Takafumi K, Susuma T. Effects of dehydrepianresteron and other sex steroid hormones on mammary carcinogenesis by direct inject 7, 12-dimethylbenz(a)ntheracene(DMBA) in hyperoprolactinemitic female rat. Breast Cancer Research and Treatment 1997;43:105-111.
14. Kankaanranta H, Moilanen E, Vapaatalo H. Comparison of in vitro effects of flunixin and tolfenamic acid on human leukocyte and platelet functions. Inflammation 1993;17(4):417-25.
15. Liu JZ, Milner JA. Age dietary selenium and quantity of 7, 12-dimethylbenz[a] anthracene influence the invivo occurrence of rat mammary DNA adducts. J Nutr 1992;122(7):381-386.
16. Robbins K, Fausto M, Gheytasvand M. Robbins basic pathology. Translated to Persian by: Kanani M., 8th ed. 2007.p.316-320.
17. Kerbel RS. Tumor angiogenesis. N Engl J Med 2008;358(19):2039-49.
18. Makrilia N, Lappa T, Xyla V, Nikolaidis I, Syrigos K. The role of angiogenesis in solid tumor: an ovaruiew. Eur J Int Med 2009;20:663-71.
19. Shimizu.D, Peters.Jh, Vallboehmer.D, Kuramochi.H, Uchida.K. Cyclooxygenase-2 (COX-2) mediated anti-apoptosis may occur via Bcl-2 in the progression of Barrett esophagus to adenocarcinoma. Journal of clinical Oncology 2004;22(14):529-536.
20. Nurse P. A Long Twentieth Century of the cell Cycle and Beyond. Cell 2000;100:71-78.
21. Waston D, Baker TA. Molecular Biology of the gen. Cshl Press; 2003.p.33-38.
22. Corcoran CA, He Q, Huang Y, Sheikh MS. Cyclooxygenase-2 interacts with p53 and interferes with p53- dependent transcription and apoptosis. Oncogene 2005;24:1634-1640.
23. Choi EM, Heo JI, Oh JY, KimYM, Ha KS, Kim JI, et al. COX-2 regulates P53 activity and inhibits DNA damage-induced apoptosis. Biochem Biophys Res Commun 2005;328(4):1107-12.
24. Hermanova M, Trna J, Nenutil R, Dite P, Kala Zdenek. Expression of COX-2 and P53 expression in Premalignant and malignant ductal pancreatic. Europen Journal of Gastronterologe & Hepatology 2008;20:732-739.
25. Holmila R, Cyr D, Luce D, Heikkila P, Dictor M, Steiniche T, et al. COX-2 and P53 in human sinonasal cancer: COX-2 expression is associated with adenocarcinoma histology and wood-dust exposure. Int J Cancer 2008;122(9):2154-9.
26. Dixon MJ. Role of ErbB2 in selection for adjuvant tamoxifen or aromatase inhibitors. Womens Health 2008;14(3):229-31.
27. Kern MA, Haugg AM, Koch AF, Schilling T, Breuhahn K, Walczak H, et al. Cyclooxygenase-2 inhibition induces apoptosis signaling via death receptors and mitochondria in hepatocellular carcinoma. Cancer Res 2006;66:7059-7066.
28. Dass CR, Choong PF. Cancer angiogenesis: targeting the heel of Achill. J Drug Target 2008;16(6):449-54.
29. Zhang L, Yu J, Park BH, Kinzler KW, Vogelstein B. Role of BAX in the apoptotic response to anticancer agents. Science 2000;290:986-992.
30. Hu M, Peluffo G, Chen H, Gelman R, Schnitt S, Polyak K. Role of COX-2 in epithelial-stromal cell interactions and progression of ductal carcinoma in situ of the breast. Proc Natl Acad Sci USA 2009;106(9):3372-3377.
31. Gee J, Lee IL, Jendiroba D, Fischer SM, Grossman HB, Sabichi AL, et al. Selective cyclooxygenase-2 inhibitors inhibit growth and induce apoptosis of bladder cancer. Oncol Rep 2006;15:471-477.