

اثر درمانی رزوراترول در مدل حیوانی متاستاز ریوی ملانوما

امید رضا تمناجی^{۱،۲*} (Ph.D)، حامد میرزایی^۳ (Ph.D)، فاطمه نبوی زاده^{۱،۲} (Ph.D)

۱- مرکز تحقیقات الکتروفیزیولوژی، پژوهشکده علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۲- گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

۳- مرکز تحقیقات بیوشیمی و تغذیه در بیماری‌های متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان، ایران

امید رضا تمناجی: tamtaji.or@gmail.com

چکیده

هدف: ملانوما به‌طور تهاجمی به بافت‌های مجاور و به اندام‌های دور (مانند اندام‌های احشایی از جمله کبد (۱۴-۲۰٪)، استخوان (۱۱-۱۷٪)، مغز (۱۲٪) و ریه (۱۸-۳۶٪)) گسترش می‌یابد. ۲۰٪ ملانوماها معمولاً به‌موقع تشخیص داده نمی‌شود. متاستاز ریه که شایع‌ترین متاستاز در این سرطان است، گاهی در بیمارانی که در ابتدا سرطان آن‌ها غیر متاستاتیک تشخیص داده شده بود، نیز دیده می‌شود. امروزه رویکردهای جدید درمانی برای ملانوما متاستاتیک بسیار مورد توجه قرار گرفته است. رزوراترول یک پلی‌فنول فیتوشیمیایی ضد سرطان است که هیچ‌گونه عوارض جانبی قابل‌توجهی ندارد. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر درمانی رزوراترول در مدل حیوانی متاستاز ریوی ملانوما انجام شد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی، سمیت سلولی در سه رده سلولی ملانوما (A375 و B6، B16F10) با تجویز ۲۰ و ۴۰ میکرومولار رزوراترول بررسی شد. سلول‌های B16F10 با وکتور pT-tdTomato برای بیان پروتئین فلورسنت قرمز (RFP) ترانسفکت شدند. سلول‌های RFP-B16F10 به ۳ گروه ۲۰ تایی موش C57BL/6 به‌صورت IV تزریق شدند (ده موش برای آزمایشات و سایرین برای بررسی زنده‌مانی). سه گروه شامل PBS، بدون درمان و رزوراترول (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم به‌صورت IP به‌مدت ۳ هفته) بود. بافت ریه با استفاده از کیت TUNEL، وسترن بلات و ایمونوهیستوشیمی آنالیز شد.

یافته‌ها: داده‌های آزمایشگاهی نشان داد که رشد تمام رده‌های سلولی ملانوما به‌طور قابل‌توجهی توسط رزوراترول ۴۰ میکرومولار سرکوب شد. میانگین میزان زنده‌مانی موش‌ها افزایش یافت و رشد تومور ریه با تزریق داخل‌صفافی رزوراترول (۴۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) مهار شد. افزایش آپوپتوز، سطح CXCL10 و IFN- γ و کاهش رگ‌زایی و نفوذ کمتر تومور توسط Tregs در تومورهای ریه یافت شد.

نتیجه‌گیری: متاستاز ریوی ملانوما به‌طور موثری با درمان رزوراترول مهار شد.

واژه‌های کلیدی: رزوراترول، ملانوما، متاستاز



The therapeutic effects of resveratrol in an animal model of melanoma lung metastasis

Omid Reza Tamtaji^{1,2*} (Ph.D), Hamed Mirzaei³ (Ph.D), Fatemeh Nabavizadeh^{1,2} (Ph.D)

1- Electrophysiology Research Center, Neuroscience Institute, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

2- Department of Physiology, School of Medicine, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, I.R. Iran

3- Research Center for Biochemistry and Nutrition in Metabolic Diseases, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, I.R. Iran

Omid Reza Tamtaji: tamtaji.or@gmail.com

Introduction: Melanoma tends to aggressively invade adjoining tissue and spread to distant organs (e.g. visceral organs including liver (14–20%), bone (11–17%), brain (12–20%) and lung (18–36%)). Lung metastasis, is the most frequent metastasis in this cancer, is sometimes found in patients who were initially diagnosed with non-metastatic cancer. Today, the development of novel therapeutic approaches for metastatic melanoma is therefore highly noticed. Resveratrol is an anticancer phytochemical polyphenol, without any significant side effects. The present study was conducted with the aim of investigating the therapeutic effect of resveratrol in an animal model of lung metastasis of melanoma.

Methods and Materials: In this experimental study, cytotoxicity was assessed in three melanoma cell lines (B16F10, B6, and A375) by administration of 20 and 40 μ M resveratrol. B16F10 cells were transfected with pT-tdTomato vector to express red fluorescent protein (RFP). RFP-B16F10 cells were injected IV into 3 groups of 20 C57BL/6 mice (ten for tests and others for evaluating survival). The three groups were including PBS, no treatment, and resveratrol (40 mg/kg IP for 3 weeks). Lung tissues were analyzed by TUNEL kit, Western blot, and immunohistochemistry.

Results: The in vitro data showed that growth of all melanoma cell lines was significantly suppressed by 40 μ M resveratrol. The mean survival rate of mice was enhanced and the lung tumor growth was inhibited by in vivo IP injection of 40 mg/kg resveratrol. Increased apoptosis, CXCL10 and IFN- γ levels and decreased angiogenesis and less tumor infiltration by Tregs were found in the lung tumors.

Conclusion: Lung metastasis of melanoma was effectively inhibited by resveratrol treatment.

Keywords: Resveratrol, Melanoma, Metastasis

