

## خلاصه

**مقدمه:** شناخت بیولوژی مقاومت به شیمی درمانی در سرطان پستان می‌تواند در بهبود نتایج بالینی نقش بسزایی داشته باشد. مقاومت اکتسابی یا ذاتی در سلول‌های سرطانی یکی از موانع و مشکلات درمان محسوب می‌شود. یکی از مکانیسم‌هایی که سلول‌های سرطانی برای حفاظت خود در مقابل شیمی درمانی اتخاذ می‌کنند افزایش بیان پمپ‌های خروج دهنده دارو بنام ABCها هستند. که با پمپ به خارج، مقدار موثر دارو را کاهش و در نتیجه منجر به زنده ماندن درصد بیشتری از سلول‌های سرطانی و عود مجدد بیماری می‌شود.

**مواد و روش:** در مطالعه حاضر برای کاهش مقاومت به شیمی درمانی مسیر *NFκBP65* توسط *siRNA* و مهار کننده شیمیایی *JSH-23* در سلول‌های *MCF-7* والد و مقاوم به داروی دوکسوروبیسین مهار شد. سپس میزان بیان ژن و عملکرد ABCها به ترتیب توسط *Real time-PCR* و فلوسیتومتری مورد ارزیابی قرار گرفت. میزان بروز آپوپتوز نیز پس از تیمار در دو رده سلولی والد و مقاوم با روش *Real time-PCR* و فلوسیتومتری بررسی شد. چرخه سلولی و درصد سلولها در هر فاز از چرخه با روش فلوسیتومتری نیز مطالعه شد.

**نتایج:** نتایج حاکی از افزایش میزان بیان ژن‌های *NFκBP65*، آنتی آپوپتوتیک (*Bcl-2*) و کاهش بیان پرو آپوپتوتیک (*Bax*) در سلول‌های مقاوم به دوکسوروبیسین در مقایسه با سلول‌های والد *MCF-7* است. در اینجا ارتباط بین *NFκBP65* بعنوان فاکتور رونویسی و ABCها در رده سلولی مقاوم کاملاً مشخص شد. یافته‌ها نشان داد که *NFκBP65* با افزایش بیان حدود ۱۲ برابر در سلول‌های مقاوم به دوکسوروبیسین در مقایسه با سلول‌های حساس می‌تواند هدف مناسبی در درمان مقاومت به شیمی درمانی باشد. و مهار *NFκBP65* توسط *siRNA* جهت خاموش کردن بیان ژن و یا توسط مهار کننده شیمیایی *JSH-23* باعث کاهش بیان ژن و عملکرد *MDR1(ABCB1)* و *MRP1(ABCC1)* شد. علاوه بر این مهار *NFκBP65* باعث

افزایش درصد سلول‌های آپوپتوتیک در *MCF-7* مقاوم شد. و همچنین توانست مقدار *Bcl-2* افزایش یافته در سلول‌های مقاوم را نیز کاهش دهد.

**نتیجه گیری:** مهار *NFκBP65* در سلول‌های مقاوم به دوکسوروبیسین تاثیر دوگانه ای هم بر پیشبرد مسیر داخلی آپوپتوز داشت و هم باعث کاهش بیان و عملکرد *ABC* ها ( بعنوان یکی از مظاهر مقاومت به درمان ) شد. بنابراین، مهار و هدف قرار دادن *NFκBP65* توانایی تنظیم مستقیم *MDR1(ABCB1)* و *MRP1(ABCC1)* را در سلول‌های *MCF-7* مقاوم به داروی شیمی درمانی دوکسوروبیسین را دارد.

**کلمات کلیدی:** سرطان پستان، مقاومت به شیمی درمانی، *NFκBP65*، پمپ های *ABC*، *MCF-7* مقاوم به

دوکسوروبیسین