

چکیده

مقدمه: Nrf2 از طریق تنظیم بیان آنتی اکسیدان ها و آنزیم های سم زدا نقش بسیار مهمی در بروز مقاومت در برابر داروهای شیمی درمانی دارد. Her2 عضوی از خانواده تیروزین رسپتور کینازها می باشد که نقش کلیدی در مقاومت در برابر داروهای شیمی درمانی دارد. هدف مطالعه حاضر بررسی نقش مسیرهای پیام رسانی Nrf2 و Her2 در توسعه مقاومت دارویی اگزالوپلاتین در رده های سلولی سرطان کولون بوده است.

روش ها: دو رده ی سلولی SW480 و LS174T سرطان کولون باینان های متفاوت Her2 با بکارگیری غلظت های IC50 که شامل مرحله استراحت نیز می شد به داروی اگزالوپلاتین مقاوم شدند. میزان سمیت سلولی و آپوپتوز القاء شده به ترتیب با تکنیک های MTT و فلوسایتومتری مورد ارزیابی قرار گرفت. سطوح بیان ژنی Nrf2 و Her2 نیز با استفاده از تکنیک qRT-PCR تحت شرایط استرس و بدون استرس بررسی شد. آنالیز مورفولوژی سلول ها و محاسبه combination index نیز به ترتیب با استفاده از نرم افزارهای ImagJ و CompuSyn صورت گرفت.

یافته ها: مقاوم سازی IC50 داروی اگزالوپلاتین را از $3/95 \pm 0/92$ میکرومولار در رده ی سلولی SW480 حساس به $29/27 \pm 3/11$ میکرومولار در رده ی سلولی SW480 مقاوم و از 377 ± 46 نانومولار در رده سلولی LS174T حساس به $9/59 \pm 0/76$ میکرومولار در رده ی سلولی LS174T مقاوم افزایش داد. همچنین با مقاوم سازی مورفولوژی سلول ها از حالت کشیده و بزرگ به حالت گرد و کوچک تغییر پیدا کرد ($p < 0.05$). میزان بیان Her2 در هر دو

رده ی سلولی مقاوم افزایش پیدا کرد، ولی بیان Nrf2 در رده ی سلولی LS174T مقاوم افزایش و در رده ی سلولی SW480 مقاوم کاهش یافت که این روند با شدت مقاومت در این رده های سلولی هم راستا است (مقاومت ۲۵ برابری در رده ی سلولی LS174T در مقابل مقاومت ۷ برابری رده ی سلولی SW480). مهار Nrf2 باعث افزایش قابل توجه کارایی داروی اگزالوپلاتین در هر دو رده ی سلولی مقاوم، با شدت اثر بیش تر در رده ی سلولی مقاوم LS174T با بیان بالای Nrf2 و Her2 شد.

نتیجه گیری: بطورکلی نتایج ما نشان دادند که مهار Nrf2 در بیماران سرطان کولون با بیان بالای Her2 می تواند به عنوان یکی از استراتژی های موثر در غلبه بر مقاومت دارویی در برابر اگزالوپلاتین تلقی شود.

واژگان کلیدی: آپویتوز، اگزالوپلاتین، سرطان کولون، مقاومت دارویی، Nrf2، Her2

