Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol. 16, No. 3, Autumn 2016, Pages 323-330

The Toxic Effect of Silibinin and Paclitaxel Combination on Endometrial Cancer Cell Line

Basiri A[1, 2], Pashaiasl M[3,4*]

1. Department of Genetics, Tabriz Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran
2. Department of Genetics, East Azarbaijan Sciences and Research Branch, Islamic Azad University, Tabriz, Iran
3. Women's Reproductive Health Research Center, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran
4. Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

Corresponding author. Tel: +989362448791 Fax: +984133342086 E-mail: pashaim@tbzmed.ac.ir

Received: Feb 06, 2016 Accepted: Jul 27, 2016

ABSTRACT

Background & objectives: Among gynecologic malignancies, endometrial cancer is the fourth most frequent cause of cancer death all over the world. Paclitaxel is one of the chemotherapy regimens that is used against this cancer. Treatment of tumor with Paclitaxel induces apoptosis, but it is also associated with serious side effects. Thus, it is imperative to search for more effective and safer chemotherapeutic regimens. Silibinin is a milk thistle plant extract that its antioxidant effects against some cancers have been studied. The aim of this study was to examine the effect of Paclitaxel and Silibinin combination on endometrial cancer cell line (Hela).

Methods: Hela cell line was cultured in 25cm^2 flask in RPMI-1640 medium supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS). Then the numbers of live cells were calculated with trypan blue staining method and then the cells were seeded in to 96-well flat-bottomed culture plates and treated with Silibilin, Paclitaxel and Paclitaxel plus Silibilin together with the control without treatment. MTT assay was used to evaluate cytotoxicity of different treatments.

Results: After 48 hours of treatment, Paclitaxel and Silibilin combination inhibited cell growth significantly compared with the other groups (p<0.05).

Conclusions: It is indicated that combination of Paclitaxel and Silibilin can affect the growth arrest of Hela cancer cell line more effective than other treatments and is needed to be examined in vitro.

Keywords: Endometrial Cancer; Paclitaxel; Silibinin; Cytotoxicity.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

اثر سمیت توأم پکلی تاکسل و سیلیبینین بر روی رده سلول سرطانی آندومتر

آمنه بصیری[۱،۲]، مریم پاشایی اصل[۳،٤*]

۱.گروه ژنتیک، واحد تبریز، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران ۲.گروه ژنتیک، واحد علوم و تحقیقات آذربایجان شرقی، دانشگاه آزاد اسلامی، تبریز، ایران ۳.مرکز تحقیقات سلامت باروری زنان، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران ٤.گروه علوم تشریحی و بافت شناسی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۹۳۶۲٤٤۸۷۹۱ فاکس: ۰٤۱۳۳۳٤۲۰۸۶ پست الکترونیک: pashaim@tbzmed.ac.ir

چکیده

زمینه و هدف: در میان بدخیمی‌های زنان، سرطان آندومتر چهارمین علت شایع مرگ و میر ناشی از سرطان در سراسر جهان می‌باشد. پکلی تاکسل، یک داروی شیمی درمانی می‌باشد که در درمان سرطان آندومتر از آن استفاده می‌شود. درمان تومورهای سرطانی با استفاده از پکلی تاکسل باعث القای آپوپتوز می‌شود ولی این دارو نیز با عوارض جانبی جدی همراه می‌باشد. بنابراین جستجو برای رژیم‌های شیمی درمانی امن تر و موثرتر ضروری به نظر می‌رسد. سیلیبینین عصاره گیاهی خار مریم می‌باشدکه اثر آنتی اکسیدانی آن در برابر برخی سرطان‌ها مورد مطالعه قرار گرفته است. هدف از این مطالعه بررسی اثر استفاده توأم دو داروی سیلیبینین و پکلی تاکسل بر روی رده سلولی سرطان آندومتر می‌باشد.

روش کار: رده سلولیHela داخل فلاسک‌های $25\ cm^2$ در محیط کشت RPMI-۱۶٤۰ به همراه ۱۰٪ سرم جنین گاوی (FBS) کشت داده شد. پس از آن تعداد سلول‌های زنده توسط روش تریپان بلو محاسبه شد و داخل پلیت‌های ۹۶ خانه کشت داده شدند و سپس چاهک‌ها بوسیله سیلیبینین، پکلی تاکسل و ترکیب توأم سیلیبینین و پکلی تاکسل تیمار شدند و یک گروه نیز بدون دارو بعنوان کنترل منفی در نظر گرفته شد. روش MTT به منظور بررسی سمیت سلولی تیمارهای مختلف، بر روی سلول‌ها مورد استفاده قرار گرفت.

یافته ها: ٤۸ ساعت پس از تیمار، ترکیب توأم سیلیبینین و پکلی تاکسل رشد سلول‌ها را بصورت معنی‌داری نسبت به گروه‌های دیگر مهار کرد ($p<۰/۰۵$). مقادیر IC50 داروی پکلی تاکسل ۰/۰۰۶ میکرومولار و سیلیبینین ۲۵۰ میکرومولار در زمان ٤۸ ساعت پس از تیمار بود.

نتیجه گیری: ترکیب توأم سیلیبینین و پکلی تاکسل رشد سلول‌های سرطانی را مهار کرد. با این حال، نیاز به بررسی بیشتر در شرایط آزمایشگاهی در زمان‌بندی‌های مختلف ضروری به نظر می‌رسد.

واژه های کلیدی: سرطان آندومتر، پکلی تاکسل، سیلیبینین، سمیت سلولی

دریافت: ۱۳۹٤/۱۱/۱۷ **پذیرش:** ۱۳۹۵/۰۵/۰۶

مقدمه

سرطان آندومتر در حال حاضر از جمله شایع‌ترین بدخیمی‌ها و چهارمین سرطان شایع در میان زنان بوده و ۶ درصد کل سرطان‌های زنان را تشکیل می‌دهد؛ تنها سرطان سینه، ریه و روده بزرگ هستند که درصد بروز بالاتری دارند [۱]. در سال ۲۰۱٤ حدود ۳۲۰۰۰۰ زن مبتلا به سرطان آندومتر و ۷۶۰۰۰ مرگ ناشی از این بیماری در سراسر جهان شناسایی شد [۲]. ۹۰ درصد موارد در زنان بالاتر از ۵۰ سال می‌باشد و سن متوسط در زمان تشخیص ۶۲ سال تخمین زده می‌شود [۳]. یکی از اهداف اصلی درمان سرطان، هدایت سلول‌های سرطانی به سمت

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

آپوپتوز[1] یا مرگ برنامه ریزی شده می‌باشد [٤]. از مهمترین روش‌های درمانی به کار گرفته شده در سرطان آندومتر شیمی درمانی است. بسیاری از داروهای شیمی درمانی، عوامل ضدسرطان سایتوتوکسیک هستند که با ایجاد آسیب در DNA سلول‌های سرطانی، موجب آپوپتوز می‌شوند [۸-۵]. در مطالعات مختلف پکلی تاکسل به عنوان داروی ضدسرطان در مقابل سرطان ریه، سینه و تخمدان استفاده شده است [۱۰،۹]، این ماده نیز با عوارض جانبی جدی همراه است که معمولاً شامل سمیت گوارشی و نوروپاتی محیطی بوده؛ همچنین در مطالعه‌ای مشاهده شده است ۶۲ درصد از بیماران درمان شده با پکلی تاکسل مبتلا به لکوپنی[2] بودند [۱۱]، بنابراین جستجو برای رژیم‌های شیمی درمانی موثرتر و امن تر ضروری می‌باشد.

فلاونولیگان سیلیبینین، بخش عمده بیولوژیکی فعال سیلیمارین، عصاره جدا شده از گیاه خار مریم[3] می‌باشد [۱۲]. فلاونوئیدها[4] گروهی از مواد طبیعی با ساختار فنولی هستند که در گیاهان یافت می‌شوند. یکی از مهمترین اثرات فلاونوئیدها حفاظت از سلول‌ها در برابر رادیکال‌های آزاد با ریشه اکسیژنی می‌باشد. همچنین برخی از مطالعات نیز خواص ضدالتهابی، ضدحساسیت و ضدسرطانی فلاونوئیدها را نشان داده‌اند [۱۳]. در طول دهه گذشته، مطالعات متعددی خواص ضدسرطانی سیلیبینین را در برابر سرطان‌های اپیتلیالی مختلف از جمله پوست [١٤]، پروستات [۱۵]، ریه [۱۶] و سرطان روده بزرگ [۱۸،۱۷] در شرایط مختلف آزمایشگاهی و مدل‌های حیوانی به اثبات رسانده‌اند.

با توجه نتایج به دست آمده و شناسایی خواص ضدسرطانی سیلیبینین، محققان در تلاش برای افزایش آپوپتوز سلول‌های سرطانی و کاهش عوارض ناشی از عوامل شیمی درمانی، اثر سیلیبینین را در ترکیب با داروهای ضدسرطانی مانند دوکسوروبیسین، سیس پلاتین یا کربوپلاتین در رده سلول‌های سرطانی MCF-7 و MDA-MB46B مورد مطالعه قرار دادند. ترکیب سیلیبینین (۱۰۰-۲۵ میکرومولار) همراه با دوکسوروبیسین (۷۵-۱۰ نانومولار)، آپوپتوز بیشتری نسبت به استفاده جداگانه آنها در هر دو رده سلولی نشان داد. از سوی دیگر سیلیبینین در ترکیب با سیس پلاتین (۲۰-۲ میکرو گرم در میلی لیتر) هیچ آپوپتوز اضافی در هر کدام از دو رده سلولی نشان نداد [۱۹].

هدف از این مطالعه بررسی اثر استفاده توأم سیلیبینین و پکلی تاکسل در مدت زمان ٤٨ ساعت پس از تیمار، بر روی رده سلول سرطانی آندومتر می‌باشد. شناسایی تاثیراستفاده توأم این دو دارو در رده سولی سرطانی آندومتر می‌تواند دید بهتری نسبت به تدوین و اجرای پروتکل‌های درمانی در اختیار قرار دهد.

روش کار

کشت سلولی

در این مطالعه تجربی به منظور بررسی اثر استفاده توأم سیلیبینین و پکلی تاکسل بر رده سلول سرطانی آندومتر، رده سلول سرطانی آندومتر hela (انستیتو پاستور ایران) تهیه و در محیط کشت RPMI-۱٦٤٠ (Gibco، انگلستان) حاوی ۱۰٪ FBS[5] (Gibco، آمریکا) همراه ۱۰۰میکروگرم در میلی لیتر آنتی‌بیوتیک پنیسیلین (Sigma، آمریکا) و ۱۰۰میکروگرم در میلی لیتر استرپتومایسین (Sigma، آمریکا) کشت داده شده و در دمای ۳۷°C و ۵٪CO_2 و هوای مرطوب انکوبه گردید (انکوباتور SANYO MCO-19AIC ژاپن). پس از رسیدن سلول‌ها به سطح ۸۰-۹۰ درصد تراکم، پاساژ انجام شد؛ به این صورت که ابتدا محیط کشت سلول‌ها

[1] Apoptosis
[2] Leukopenia
[3] Silybummarianum
[4] Flavonoids
[5] Fetal Bovine Serum

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

بیرون ریخته شده و سلول‌ها با PBS[1] شستشو داده شدند. سپس تریپسین برای جدا کردن آنها از سطح فلاسک و از همدیگر اضافه گردید. محیط کشت دارای FBS جهت خنثی کردن اثر تریپسین اضافه شد و بعد از سانتریفوژ (۱۲۰۰rpm به مدت ۱۰-۵ دقیقه) محیط کشت را دور ریخته و یک میلی لیتر محیط جدید اضافه گردید. سپس ۵۰ میکرولیتر از محلول سلولی و ۵۰ میکرولیتر تریپان بلو (رنگ حیاتی) داخل میکروتیوب ریخته سپس حدود ۱۰ میکرولیتر از محلول را روی لام نئوبار ریخته و شمارش سلولی انجام شد.

MTT assay

پس از شمارش سلولی میزان معینی (۵ هزار سلول)، به درون هر چاهک پلیت ۹۶ خانه افزوده شد. پس از ۲٤ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه و هوای مرطوب co_2دار، محیط رویی دور ریخته شده و سپس غلظت‌های مختلفی از داروی سیلیبینین (۳۰۰، ۲۰۰، ۲۵، ۱۲/۵، ۶/۲۵، ۳/۱۲ میکرومول) و پکلی تاکسل (۰/۰۰۰۱۶، ۰/۰۰۰۳۱، ۰/۰۰۰۶۲، ۰/۰۰۱۲، ۰/۰۰۲٤، ۰/۰۰۹۷ میکرومول) به صورت جداگانه آماده و پس از بیرون ریختن محیط کشت سلول‌ها از پلیت‌ها، سلول‌ها با این دارو تیمار شدند و چاهک‌های بدون دارو بعنوان کنترل منفی سنجیده شدند. لازم به ذکر است که DMSO (Merk، آلمان) به عنوان حلال برای تهیه محلول پایه سیلیبینین با مولاریته ٤۸۲/٤٤ استفاده شد. پس از گذشت زمان ٤۸ ساعت محیط کشت با ۵۰ میکرولیتر از محلول MTT (Sigma، آمریکا)، و ۱۵۰ میکرولیتر محیط کشت تعویض شده و به مدت ٤ ساعت در دمای ۳۷ درجه انکوبه شدند. بعد از گذشت زمان مناسب محتوای چاهک‌ها بیرون ریخته و به هر چاهک ۲۰۰ میکرولیتر DMSO و ۲۵ میکرولیتر محلول بافر Sorensen's glycine اضافه شد. مقدار جذب نوری نمونه‌ها در طول موج ۵۷۰ نانومتر با دستگاه الایزاریدر خوانده شد. IC50 سیلیبینین و پکلی تاکسل (غلظتی از دارو که قادر به مهار رشد ۵۰ درصد سلول‌ها می‌باشد) بدست آمد و به این وسیله غلظت مناسب برای استفاده توأم این دارو تعیین شد. لازم به ذکر است که تمام آزمایشات حداقل سه بار تکرار شده‌اند.

آنالیز آماری

تمام آنالیزهای MTT در سه بار تکرار انجام شد. نرم‌افزار Excel جهت تعیین میانگین و انحراف معیار استفاده شد و نمودار شاخص IC50[1] که بیانگر غلظتی از سیلیبینین و پکلی تاکسل که قادر به مهار تقسیم سلولی به میزان ۵۰ درصد باشد بدست آمد. پس از بدست آوردن IC50 سیلیبینین و پکلی تاکسل غلظت‌های مناسب هر دو دارو برای استفاده توأم تعیین شدند.

یافته‌های حاصل از ترکیب توأم دو دارو توسط نرم‌افزار SPSS و با استفاده از آزمون T تحلیل شدند که بیانگر معنی‌دار بودن کاهش بقاء سلول‌ها در گروه تیمارشده با ترکیب توأم دو دارو نسبت به گروه کنترل (بدون تیمار) می‌باشد ($p<۰/۰۵$).

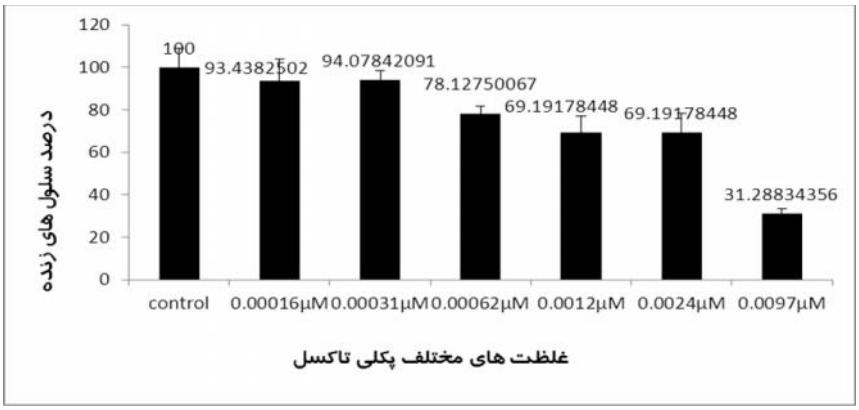
یافته‌ها

تاثیر پکلی تاکسل بر بقاء سلولی

اثر پکلی تاکسل بر میزان بقا رده سلول سرطانی آندومتر در غلظت‌های مختلف مورد ارزیابی قرار گرفت. نمودار ۱ میزان نسبی بقاء سلولی را در غلظت‌های مختلف (۰/۰۰۰۱۶، ۰/۰۰۰۳۱، ۰/۰۰۰۶۲، ۰/۰۰۱۲، ۰/۰۰۲٤، ۰/۰۰۹۷) میکرومول پکلی تاکسل را نسبت به گروه کنترل نشان می‌دهد. مهار وابسته به غلظت رشد سلولی توسط پکلی تاکسل ٤۸ ساعت پس از تیمار مشاهده شد.

[1] Phosphate Buffer Saline

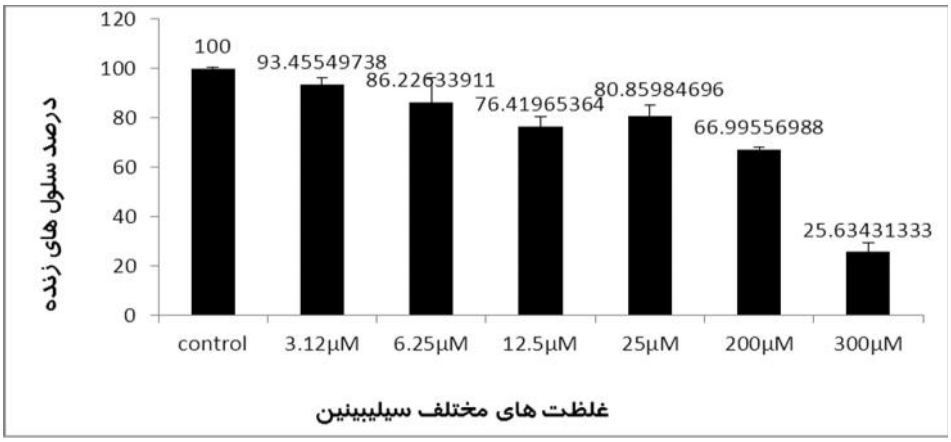
[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]



نمودار ۱. اثر پکلی تاکسل (میکرومول) بر بقاء سلول‌ها ٤٨ ساعت بعد از تیمار. کاهش زیست پذیری گروه تیمار شده با غلظت‌های مختلف پکلی تاکسل (p‹۰/۰۵) نسبت به گروه کنترل (گروه بدون تیمار) معنی دار می‌باشد.

تاثیر سیلیبینین بر بقاءِ **سلولی**

اثر سیلیبینین بر میزان رشد سلول در غلظت مختلف بر رده سلولی سرطان آندومتر Hela مورد ارزیابی قرار گرفت (نمودار ۲). تفاوت نسبی بقاءِ سلولی را در غلظت‌های مختلف (۳۰۰، ۲۰۰، ۲۵، ۱۲/۵، ۶/۲۵، ۳/۱۲) میکرومول سیلیبینین را به همراه گروه کنترل نشان می‌دهد. مهار وابسته به غلظت رشد سلولی توسط سیلیبینین ٤٨ ساعت پس از تیمار مشاهده شد.

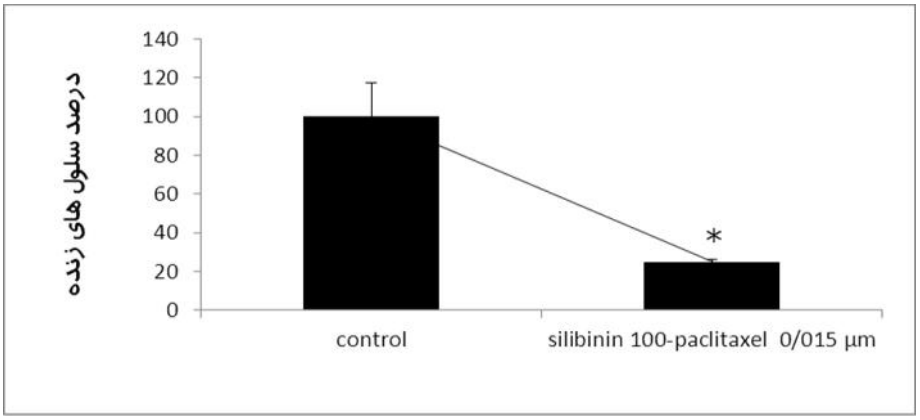


نمودار ۲. اثر سیلیبینین (میکرومول) بر بقاء سلول‌ها ٤٨ ساعت بعد از تیمار. کاهش زیست پذیری گروه تیمار شده با غلظت‌های مختلف سیلیبینین (p‹۰/۰۵) نسبت به گروه کنترل (گروه بدون تیمار) معنی دار می‌باشد.

تاثیر توأم سیلیبینین و پکلی تاکسل بر بقاءِ **سلولی:**

اثر استفاده توأم سیلیبینین و پکلی تاکسل بر میزان بقاءِ سلول در غلظت‌های مختلف بر رده سلولی سرطان آندومتر Hela مورد ارزیابی قرار گرفت. غلظت توأم ۱۰۰ میکرو مولار سیلیبینین و ۰/۰۱۵ میکرومولار پکلی تاکسل در زمان بندی ٤٨ ساعت پس از تیمار در مقایسه با گروه کنترل تیمار نیافته به طور قابل توجهی از رشد سلولی جلوگیری نموده است (p<۰/۰۵) (نمودار ۳).

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]



نمودار ۳. "اثر ترکیب پکلی تاکسل (۰/۰۱۵میکرومول) به همراه سیلیبینین (۱۰۰ میکرو مول) بر بقاء سلول‌ها ۴۸ ساعت بعد ازتیمار. * نشانگر کاهش زیست پذیری گروه تیمار شده با ترکیب دو دارو (P‹۰/۰۵) نسبت به گروه کنترل (گروه بدون تیمار) معنی دار می‌باشد.

بحث

سرطان آندومتر یکی از شایع‌ترین بدخیمی‌های زنان می‌باشد. از جمله روش‌های درمانی رایج این نوع سرطان شیمی درمانی است و پکلی تاکسل بعنوان یک داروی موثر در بیماران مبتلا مورد استفاده قرار می‌گیرد. این دارو بصورت یک عامل ضد میکروتوبولی، با تثبیت میکروتوبول‌ها باعث ایجاد اختلال در پویایی نرمال میکروتوبول در طول تقسیم سلولی می‌شود و جدایی میکروتوبول‌ها در طول فاز G2- M میتوز سلول را بلوکه کرده و در نتیجه باعث مرگ سلولی می‌شود [۲۰]. متاسفانه درمان بیماران با پکلی تاکسل، عوارض جانبی جدی به همراه دارد [۱۱]. از این رو محققان برای به حداقل رساندن عوارض جانبی عوامل شیمی درمانی، در تلاش برای شناسایی و استفاده از مکمل‌های غذایی و سایر عوامل طبیعی در ترکیب با داروهای ضدسرطان می‌باشند [۲۱]. ترکیبات طبیعی، القای آپوپتوز را با هدف قراردادن چند مسیر پیام رسانی سلولی از جمله عوامل رونویسی، فاکتورهای رشد، عوامل بقای سلولهای توموری، سیتوکین‌های التهابی، پروتئین کیناز و رگ زایی القا می‌کنند و در نتیجه یک پتانسیل درمانی بالقوه برای از بین بردن انتخابی سلول‌های سرطانی می‌باشند [۲۲].

سیلیبینین ترکیب مشتق شده از گیاه خار مریم (*Silybummarianum*)، یکی از ترکیبات طبیعی با منشأ گیاهی می‌باشد که در سال‌های اخیر نتایج امیدوارکننده‌ای از آن در راستای درمان انواع مختلف سرطان مانند سینه، پروستات، ریه، پوست، روده بزرگ، مثانه و تخمدان گزارش شده است [۲۴،۲۳].

در این مطالعه به منظور بررسی بهتر و مشاهده تاثیرات پکلی تاکسل و سیلیبینین بصورت توأم در سرطان آندومتر، اثرات ضدرشد و ضدسرطانی آنها بر روی مدل سلولی سرطان آندومتر بررسی شد. در این مطالعه، آزمایش سنجش MTT نشان داد که داروی پکلی تاکسل در رده سلولی سرطان آندومتر با غلظت‌های (۰/۰۰۰۱۶، ۰/۰۰۰۳۱، ۰/۰۰۰۶۲، ۰/۰۰۱۲، ۰/۰۰۲۴، ۰/۰۰۹۷ میکرومول) و سیلیبینین با غلظت‌های (۳۰۰، ۲۰۰، ۲۵، ۱۲/۵، ۶/۲۵، ۳/۱۲ میکرومول) در زمان ۴۸ ساعت پس از تیمار به صورت وابسته به غلظت بر روی رده سلولی Hela تاثیر مهاری داشته‌اند، (IC50 برای پکلی تاکسل ۰/۰۰۶ میکرومولار و برای سیلیبینین ۲۵۰ میکرومولار) همچنین غلظت‌های توأم پکلی تاکسل و سیلیبین نشان داد که این دو دارو در غلظت‌های نزدیک IC50، پکلی تاکسل (۰/۰۱۵ میکرومولار) و سیلیبینین (۱۰۰ میکرومولار) اثر هم افزایی داشته است.

در مطالعه‌ای همسو با این بررسی افزایش آپوپتوز سلول‌های سرطانی MCF-7 پستان در حضور

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

سیلیبینین ۲۰۰ میکرومولار، موجب کاهش ۶۰ درصد بقاءِ سلول‌ها شد [۲۵]. همچنین افزایش درآپوپتوز سلول‌های سرطانی RT-4 پاپیلومای مثانه انسان توسط سیلیبینین نیز گزارش شده است [۲۶]. در مطالعه ای، محمودی و همکاران اثر سیلیبینین را در مهار رشد و افزایش مرگ سلولی در رده سلولی T47D نشان داده‌اند [۲۷].

در یک مطالعه نشان داده شد که سیلیبینین در غلظت‌های بالای ۲۵ میکرومول سبب مهار رشد و آپوپتوز در رده سلولی MCF-7 شد [۲۸].

نتیجه گیری

به طور کلی نتایج این پژوهش نشان داد که سیلیبینین و پکلی تاکسل باعث افزایش مرگ سلولی در سلول‌های رده Hela سرطان آندومتر می‌شود. این داده‌ها ضمن تایید پژوهش‌های پیشین اثر بخشی دو داروی سیلیبینین و پکلی تاکسل به صورت توأم را به عنوان یک رژیم شیمی درمانی جدید پیشنهاد کرده است. لذا نیاز به مطالعات بیشتر در جهت بررسی استفاده این ترکیب جدید در مدل حیوانی ضروری می‌باشد.

References

1- American Cancer Society (ACS).Cancer Facts and Figures. 2009 Oct. Available from URL: http://www.cancer.org/docroot/STT/stt_0.asp

2-International Agency for Research on Cancer. World Health Organization. 2014 June. Available from: https://shop.iarc.fr/products/wcr2014.

3– Sorosky JI. Endometrial cancer. Obstet Gynecol. 2008 Feb;111(2 Pt 1):436-47

4- Hogberg T. Adjuvant chemotherapy in endometrial carcinoma: overview of randomised trials. Clin Oncol (R Coll Radiol). 2008 Aug;20(6):463-9.

5- Park MS, De Leon M, Devarajan P. Cisplatin induces apoptosis in LLC-PK1 cells via activation of mitochondrial pathways. J Am Soc Nephrol. 2002 Apr;13(4):858-65

6- Kaufmann SH, Vaux DL. Alterations in the apoptotic machinery and their potential role in anticancer drug resistance. Oncogene. 2003 Oct;22(47):7414-30.

7- Wang D, Lippard SJ. Cellular processing of platinum anticancer drugs. Nat Rev Drug Discov. 2005 Apr;4(4):307-20.

8-Cepeda V, Fuertes MA, Castilla J, Alonso C, Quevedo C, Perez JM .Biochemical mechanisms of cisplatin cytotoxicity. Anticancer Agents Med Chem. 2007 Jan;7(1):3-18.

9- Yen WC, Corpuz MR, Prudente RY, Cooke TA, Bissonnette RP, Negro-Vilar A, et al. A selective retinoid X receptor agonist bexarotene (Targretin) prevents and overcomes acquired Paclitaxel (Taxol) resistance in human non-small cell lung cancer. Clin Cancer Res. 2004 Dec;10(24):8656-64.

10-Minami H, Sasaki Y, Watanabe T, Ogawa M. Pharmaco dynamic modeling of the entire time course of leukopenia after a 3-hour infusion of Paclitaxel. Jpn J Cancer Res. 2001 Feb;92(2):231-8.

11- Fleming GF, Brunetto VL, Cella D, Look KY, Reid GC, Munkarah AR, et al. Phase III trial of doxorubicin plus cisplatin with or without paclitaxel plus filgrastim in advanced endometrial carcinoma. A Gynecologic Oncology Group Study. J Clin Oncol. 2004 Jun ;22(11):2159-66.

12-Gazàk R, Walterovà D, KrenV. Silybin and silymarin-- new and emerging applications in medicine. Curr Med Chem. 2007 Feb;14(3):315-38.

13- Nijveldt RJ, van Nood E, van Hoorn DE, Boelens PG, van Norren K, van Leeuwen PA. Flavonoids: a review of probable mechanisms of action and potential application. Am J Clin Nutr. 2001 Oct;74(4):418-25.

14- Singh RP, Agarwal R. Mechanisms and preclinical efficacy of silibinin in preventing skin cancer. Eur J Cancer. 2005 Sep;41(13):1969-79.

15- Singh RP, Agarwal R. Prostate cancer chemopreventing by silibinin. Bench to bedside. Mol Carcinog. 2006 Jun;45(6):436-42.

16-Tyagi A, Singh RP, Ramasamy K, Raina K, Redente EF, Dwyer-Nield LD, et al. Growth inhibition and regression of lung tumors by silibinin: modulation of angiogenesis by macrophage-associated

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]

cytokines and nuclear factor-kappa B and signal transducers and activators of transcription. Cancer Prev Res (Phila). 2009 Jan;2(1):74-83
7-Velmurugan V, Singh RP, Tyagi A, Agarwal R. Inhibition of azoxymethane-induced colonic aberrant crypt foci formation by silibinin in male Fisher rats. Cancer Prev Res (Phila). 2008 Oct;1(5):376-84.
18- Kauntz H, Bousserouel S, GosséF, RaulF. Silibinin triggers apoptotic signaling pathways and autophagic survival response in human colon adenocarcinoma cells and their derived metastatic cells. Apoptosis. 2011 Oct;16(10):1042-53.
19-Tyagi AK, Agarwal C, Chan DC, Agarwal R. Synergistic anti-cancer effects of silibinin with conventional cytotoxic agents doxorubicin, cisplatin and carboplatin against human breast carcinoma MCF-7 and MDA-MB468 cells. Oncol Rep. 2004 Feb;11(2):493-9.
20-Jordan MA, Wilson L. Microtubules as a target for anticancer drugs. Nat Rev Cancer. 2004 Apr;4(4):253-65.
22- Millimouno FM, Dong J, Yang L, Li J, Li X. Targeting apoptosis pathways in cancer and perspectives with natural compounds from mother nature. Cancer Prev Res (Phila). 2014 Nov;7(11):1081-107.
23- Cheung CW, Gibbons N, Johnson DW, Nicol DL. Silibinin-a promising new treatment for cancer Anticancer Agents Med Chem. 2010 Mar;10(3):186-95.
24- Chhabra N, Buzarbaruah S, Singh R, Kaur J. Silibinin: A promising anti-neoplastic agent for the future? Int J Nutr Pharmacol Neurol Dis. 2013;3:206-18
25-Noh EM, Yi MS, Youn HJ, Lee BK, Lee YR, Han JH, et al. Silibinin enhances ultraviolet-B induced apoptosis in MCF-7 human breast cancer cells. J Breast Cancer. 2011 Mar; 14(1): 8-13.
26-Tyagi A, Singh RP, Agarwal C, and Agarwal R. Silibinin activates p53-caspase2 pathway and causes caspase mediated cleavage of Cip1/p21 in apoptosis induction in bladder treatment cell papilloma RT4 cells: Evidence for regulatory loop between p53and caspase 2. Carcinogenesis. 2006 Nov; 27 (11): 2269-80.
27-Mahmoodi N, Motamed N, Paylakhi SH. The comparison of Silybin and Silybin-Phosphatidylcholine effects on viability and ESR expressions in human breast cancer T47D cell line. Cell J. 2014 Fall;16(3):299-308.
28-Pirouzpanah M, Pirouzpanah S , Sabzichi M, Pashaei-Asl R, Pashaei-Asl M, Samadi N. The effects of Silibinin on the induction of apoptosis and inhibition of cell growth in MCF-7 breast cancer cell line. Iranian J Nut Sci & Food Tech. 2015 winter; 9(4):1-10.

[Downloaded from ejournals.arums.ac.ir on 2025-01-09]