مقاله تحقیقی

مجلهٔ دانشگاه علوم پزشکی بابل
دوره هفدهم، شماره 9، شهریور1394، صفحه 58-52

ارزیابی تاثیر گلیسیریتینیک اسید و گلیسیریزیک اسید مشتق از عصاره شیرین بیان بر رده سلولی آدنوکارسینومای معده

کبری مهدی‌نژادیانی (MSc)[1]، هدایت الله شیرزاد (PhD)[2]، شهره فخاری (MSc)[3]، علی جلیلی(PhD)[4*]

1-مرکز تحقیقات سلولی-مولکولی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
2-گروه ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد
3-مرکز تحقیقات ایمونولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کردستان
4-مرکز تحقیقات گوارش و کبد، دانشگاه علوم پزشکی کردستان

دریافت: 93/8/8، اصلاح:93/11/15 ، پذیرش:94/2/16

خلاصه

سابقه و هدف: سرطان معده، دومین سرطان شایع می باشد که از روشهای متعددی همانند جراحی، شیمی درمانیوپرتو درمانی در درمان آن استفاده می شود. در اکثر موارد پاسخ به درمان ضعیف و با اثرات جانبی نامطلوب همراه است. عدم پاسخ به درمان، رشد سریع این بیماری محققین را به تلاش جهت دستیابی به داروهای موثرتر با اثرات جانبی کمتر واداشته است. شیرین بیان گیاهی با عوارض کم و خواص آنتی اکسیدانی بالایی می باشد که درطب سنتی برای درمان سرطان پیشنهاد شده است. لذا این مطالعه به منظور بررسی اثر ترکیبات شیرین بیان بر سلولهای آدنوکارسینومای معده انجام شده است.

مواد و روشها: در این مطالعه تجربی رده سلولی AGS (Adenocarcinoma Gastric) از بانک سلولی تهیه و کشت داده شد. پس از پاساژ، سلولها به پلیتهای96 تایی منتقل گردیدند. در هر خانه 2000 سلول در محیط RPMI1640 حاوی FBS (10%) قرار گرفت. سلولها درمجاورت غلظتهای مختلف ترکیبات گلیسیریتینیک اسید (1/0،۱۰/0،۱۰۰/0،۱،۱۰،۱۰۰میکرومولار) و گلیسیریزیک اسید (1/0،۱،۱۰،۱۰۰میکرومولار) به مدت 24و48 ساعت به صورت تریپلیکیت قرار گرفتند و نتایج با گروه کنترل مقایسه شدند.

یافته‌ها: یافته ها نشان می دهد، که هر دو ترکیب دارای اثر کشندگی وابسته به غلظت و زمان است. غلظت 100 میکرومولار برای گلیسیریتینیک اسید در 24 ساعت با میانگین جذب نوری 0/02±0/41 و در مقابل کنترل 0/04±0/79(p=0/0002) و در 48 ساعت با میانگین جذب نوری 0/004±0/16 و در مقابل کنترل 0/24±1/749 (p=0/0003) و بعد از 48 ساعت برای گلیسیریزیک اسید با میانگین جذب نوری 0/53±0/78و در مقابل کنترل 0/49±2/09 معنی دار بود (p=0/035).

نتیجه گیری: با توجه به تاثیر کشندگی و ترکیبات شیرین بیان، بررسی بیشتر از هر دوترکیب بعنوان ترکیبات موثر در سرطان معده پیشنهاد می شود.

واژه‌های کلیدی:گلیسیریتینیک اسید، گلیسیریزیک اسید، شیرین بیان، آدنوکارسینومای معده.

مقدمه

سرطان معده دومین سرطان شایع است و مطالعات اپیدمیولوژی نشان داده که رتبه دوم مرگ و میر را در جهان بعد از سرطان ریه به خود اختصاص می دهد (1). در ایالات متحده آمریکا در سال 2014 آمار کلی مبتلایان به سرطان معده 1665540نفر گزارش شده است که از این تعداد585720 فوت کرده اند(2). سرطان معده در مراحل اولیه اغلب بدون علائم بالینی می باشد. فقدان علائم بالینی باعث به تاخیر افتادن تشخیص می شود بنابراین 90-80 % این بیماران در مراحل پیشرفته بیماری مراجعه کرده که دارای متاستاز مجاور هستند. طبق مطالعات اپیدمیولوژی انجام شده شانس زنده بودن در مراحل پیشرفته همراه متاستاز با وجود شیمی درمانی و درمانهای تهاجمی مانند جراحی به مدت 5 سال، بسیار ضعیف بوده است (3).مطالعات اخیر توجه زیادی به استفاده از محصولات طبیعی در درمان بیماری های مختلف داشته و در این رابطه نتایج قابل توجهی از جمله تقویت سیستم ایمنی(5و4) درمان بیماریهای صعب العلاج از جمله آلزایمر(7و6) آترواسکلروز (9و8)، دیابت (11و10)، گوارش (13و12) و سرطان (15و14) و امید زیادی برای پیشگیری و درمان این بیماریها را بوجود آورده است. شیرین بیان یکی از این گیاهان است که جهت درمان بیماری های مختلف مورد استفاده قرار می گیرد. ترکیبات گرفته شده از ریشه شیرین بیان بخصوص فلاونوئیدهای گیاه در طیف وسیعی از بیماری های مختلف از جمله عفونت های میکروبی که باعث هپاتیت C، زخم معده، عفونتهای پوستی و تنفسی می شود و همچنین در سرطان هم مورد استفاده قرار می گیرند (16).شیرین بیان با نام علمی Glycyrrhizaglabra از خانواده نخود ها میباشد. در طب سنتی آسیا و اروپا از این گیاه برای درمان گاستریت و عفونت های تنفسی و زخم های پپتیک استفاده می شد (16). این گیاه در تعداد زیادی از کشورها کشت می شود، و دارای اثرات ضد التهابی، ضد توموری و آنتی اکسیدانی است. فعالیتهای ضد توموری ترکیبات شیرین بیان شامل توقف چرخه سلولی، القا آپوپتوز و اثرات آنتی اکسیدانی می باشد. چندین ترکیب شیرین بیان با اتصال مستقیم مانع از فعالیتهای PI3-K, MKK4,MKK7, JNK1, mTOR و Cdk2 می شوند در نتیجه

این مقاله حاصل قسمتی از پایان نامه کبری مهدی نژادیانی دانشجوی کارشناسی ارشد ایمونولوژی و طرح تحقیقاتی به شماره 1118 دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد می باشد.

* مسئول مقاله: دکتر علی جلیلی
آدرس:کردستان، سنندج، بلوار پاسداران، دانشگاه علوم پزشکی کردستان. تلفن:087-33613129
E-mail:Ali130@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.9.8.1]
[DOI: 10.22088/jbums.17.9.52]

باعث کاهش کارسینوژنز در چندین سلول و مدلهای موشی می شود (4). همچنین از این گیاه در درمان هپاتیت های ویروسی و عفونت ویروس سایتومگال نیز استفاده می شود. گلیسیریزیک اسید موجود در شیرین بیان سبب مهار رشد ویروسها و غیرفعال شدن اجزای ویروسی می شود (6و5). گلیسیریتینیک اسید (Glycyrrhitinic Acid) و گلیسیریزیک اسید (Glycyrrhizic Acid) دو ترکیب جدا شده از گیاه شیرین بیان هستند. گلیسیریتینیک اسیدیک تری ترپنوئیداسید 5 ضلعی ارگانیک مشتق شده از گلیسیریزیک اسیدبا فرمول ساختاری $C_{30}H_{46}O_4$ می باشد. گلیسیریزیک اسیدیک ماده طبیعی مشتق شده از گیاه شیرین بیان است،گلیسیریزیک اسیداز گلیسیریتینیک اسیدو دو مولکول اسید گلوکورونیک تشکیل شده است (7).گلیسیریزیک اسید و گلیسیریتینیک اسید موجود در عصاره شیرین بیان احتمالا با تاثیر بر گیرنده‌های گلوکوکورتیکوئیدی روی فعالیت استروئیدهای آندوژن تاثیر می‌گذارند و در کبد و کلیه از تبدیل کورتیزول به کورتیزون جلوگیری می‌کنند. همچنین ترکیبات موجود در عصاره شیرین بیان احتمالا موجب وقفه لیپواکسیژناز، سیکلو اکسیژناز و کاهش اسید آراشیدونیک می‌گردند، گلیسیریتینیک اسید در کلینیک به عنوان ضد درد و ضد التهاب، درمان آلرژی، درمان زخم معده، درمان هپاتیت و ضد سمیت کبدی و ضد تومور استفاده می شود. همچنین این ترکیب یکی از ترکیبات فعال دارویی شیرین بیان است و فعالیت های بسیاری نظیر افزایش سطح کورتیکواسترون را نشان می دهد که به کاهش چربی کمک می کند (9و8).

گلیسیریتینیک اسید در موش از آغاز و پیشرفت تومور بوسیله DMBA (7,12-DiMethyl Benz(a)Anthracene) (ترانس 7 و 12دی متیل بنزن) وTPA (12-o-Tetradecanoyl Phorbol-13-Acetate)(تترا دکانوئیل فوربل13 استات) جلوگیری میکند(10)، در حالی که گلیسیریزیک اسید از آغاز تومور بوسیلهDMBA (7,12-DiMethyl Benz(a)Anthracene)(ترانس -7 و 12دی متیل بنزن) جلوگیری میکند و TPA نقشی ندارد (11). در این تحقیق با توجه به اثرات ترکیبات شیرین بیان و عوارض جانبی کمتر آن در درمان بیماریهای مختلف، اثر کشندگی گلیسیریزیک اسید و گلیسیریتینیک اسید مشتق شده از شیرین بیان بر روی رده سلولی AGSسرطان معده در غلظتهای مختلف مورد مطالعه قرار گرفت.

مواد و روش‌ها

کشت سلولی: در این مطالعه تجربی ترکیبات گلیسیریتینیک اسید و گلیسیریزیک اسید از شرکت سیگما و رده سلول سرطانی AGS(سلولهای اپیتلیال کارسینومای معده) از انستیتو پاستور(تهران-ایران) خریداری شدند. سلولها در فلاسکهای 25 میلی لیتری حاوی 5 میلی لیتر محیط کشت کامل RPMI (Gibco, Manchester, UK)16 40-FBS 10% کشت داده شدند و در انکوباتور 37 درجه سانتیگراد حاوی CO2(5%) انکوبه شدند و هر 24 ساعت یکبار تعویض محیط صورت گرفت. 4-3 روز بعد از کشت اولیه در زیر میکروسکوپ معکوس تراکم سلولی بررسی و در صورتی که رشد سلولها به حد 80% می رسید پاساژ انجام می شد.

زیست پذیری سلول: تعداد 2000 سلول در50 میکرولیتر محیط کشتRPMI1640حاوی FBS 10% موجود در هر چاهک از پلیت 96 تایی اضافه شدند و به مدت یک شب در انکوباتور CO2 دار نگه داری گردید. سپس به هر چاهک غلظت های مختلفی از ترکیباتگلیسیریتینیک اسید (غلظتهای 0/1، 1، 10، 100 میکرومولار) و گلیسیریزیک اسید (غلظتهای 1، 10، 100 میکرومولار) که در DMSO حل شده بودند، اضافه شد، برای هر ترکیب یک گروه کنترل که فاقد ترکیبات مورد نظر بود و تنها شامل محیط کشت RPMI1640 حاوی10FBS% بود مد نظر قرار گرفت. سلولها در زمانهای مختلف 24 و 48 ساعت با مقادیر مختلف دو ترکیب انکوبه شدند. پس از پایان زمان انکوباسیون به هر چاهک 10 میکرولیتر XTT (نمک 2و3 بیس(2-متوکس-4- نیترو-5سولفو فنیل)2 تترازولیوم-5 کربوکسانیلید) به منظور بررسی میزان بقای سلولها اضافه شد. بعد از گذشت دوره زمانی 4 ساعته خوانش مایع رویی با استفاده از الایزا (Stat Fax, Palm City, FL) انجام و میزان جذب نوری با طول موج 540 نانومتردر هر چاهک بررسی گردید(12). جذب نوری ثبت شده توسط الایزا با استفاده از فرمول زیر به در صد بقای سلولی تبدیل شد.

100×(جذب کنترل/جذب تست)=درصد بقای سلولی

تمامی آزمایشات 3 مرتبه تکرار گردیدند به این صورت که برای هر دو ترکیب گلیسیریتینیک اسید و گلیسیریزیک اسید در هر دو زمان 24 و 48 ساعت برای هر کدام از غلظتهای مورد نظر تریپلیکیت گذاشته شد و از نتایج جذب نوری میانگین گرفته شد و سپس آنالیز آماری در هر مورد انجام گردید.

آنالیز آماری:با توجه به داشتن مقادیر مختلف و زمانهای مختلف جهت آنالیز داده ها از نرم افزار SPSS 16، آزمون کروسکال والیس و آزمون تعقیبی دان استفاده شد و p<0/05معنی دار در نظر گرفته شد.

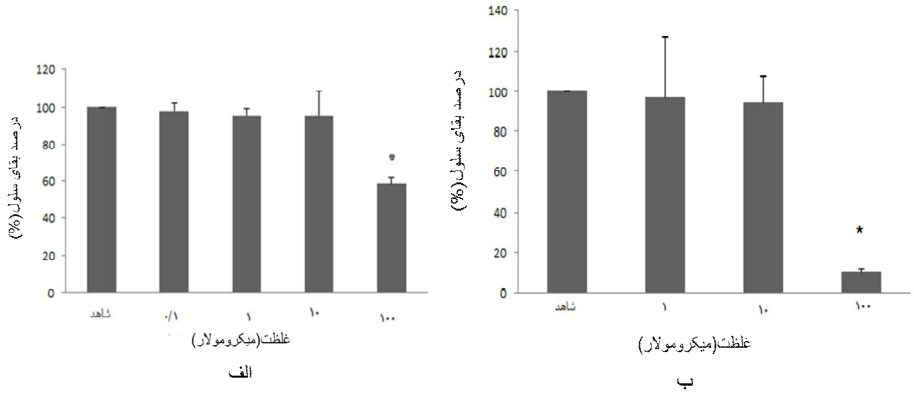
یافته ها

نتایج حاصل از انکوباسیون سلول های AGS با دوزهای مختلف گلیسیریتینیک اسید در دو زمان 24 و 48 ساعته: به دنبال انکوباسیون 24 ساعته سلول های AGS با دوزهای مختلفگلیسیریتینیک اسید شامل (غلظتهای 0/1، 1، 10، 100 میکرومولار) کمتریندرصد بقای سلول توسط غلظت 100 میکرومولار این ترکیب با میانگین جذب نوری 0/02±0/41 مشاهده گردید که از لحاظ آماری در مقابل با گروه کنترل با میانگین جذب نوری0/04±0/79با p=0/0002 و CI 95% معنی دار بود (نمودار 1- الف). از طرف دیگر نتایج بدست آمده نشان می دهندانکوباسیون 48 ساعته سلولهای AGS با دوزهای مختلفگلیسیریتینیک اسید شامل (غلظتهای 1، 10، 100 میکرومولار)، کمتریندرصد بقای سلول توسط غلظت 100 میکرومولار این ترکیب با میانگین جذب نوری 0/004±0/16 مشاهده گردید که از لحاظ آماری در مقابل با گروه کنترل با میانگین جذب نوری0/24±1/749با p=0/0003 و CI 95%معنی دار بود (نمودار1- ب).

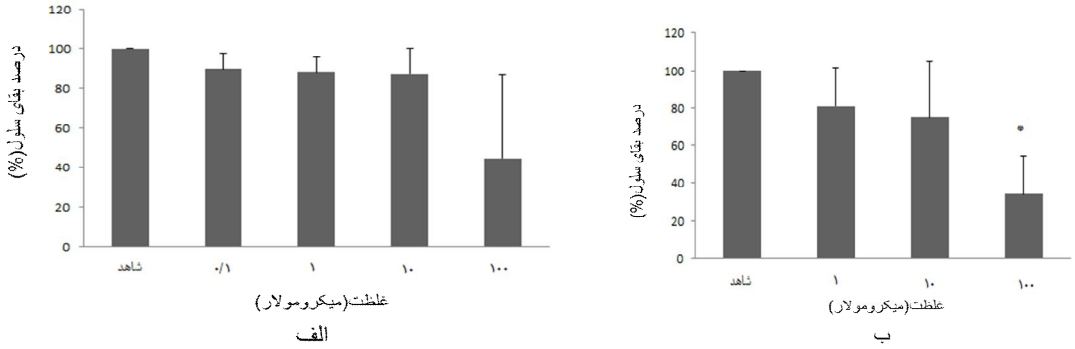
نتایج حاصل از انکوباسیون سلول های AGS با دوزهای مختلف گلیسیریزیک اسید در دو زمان 24 و 48 ساعته: انکوباسیون 24 ساعته این سلولها با غلظتهای مختلف شامل (غلظتهای 0/1، 1، 10، 100 میکرومولار) ترکیب دیگر یعنی گلیسیریزیک اسید نشان داد که کمتریندرصد بقای سلول توسط غلظت 100 میکرومولار این ترکیب با میانگین جذب نوری 0/29±0/33 مشاهده گردید اگرچه از لحاظ آماری در مقابل با گروه کنترل با میانگین جذب

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.9.8.1]
[DOI: 10.22088/jbums.17.9.52]

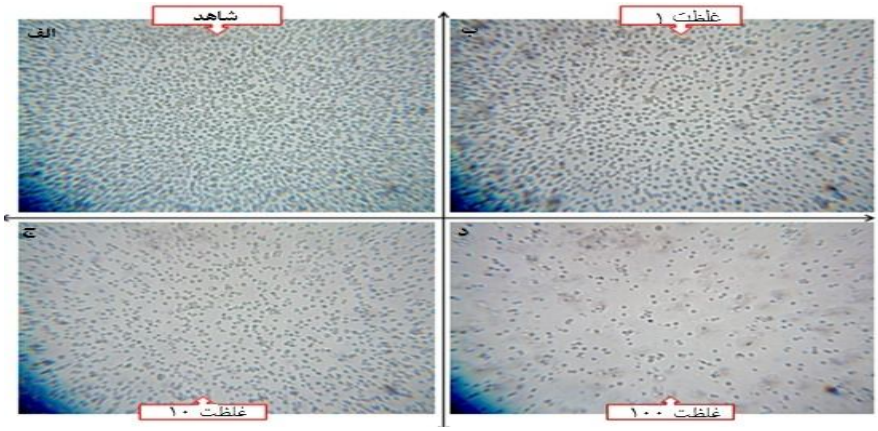
نوری0/08±0/81 تفاوتمعنی داری مشاهده نشده است (نمودار 2-الف). با این وجود با انکوباسیون 48 ساعته این سلولها با غلظتهای مختلف گلیسیریزیک اسید(غلظتهای 1، 10، 100 میکرومولار)، درغلظت 100 میکرومولار این ترکیب با میانگین جذب نوری 0/53±0/78 شاهد کمترین درصد بقای سلول بودیم و از لحاظ آماری در مقابل با گروه کنترل با میانگین جذب نوری 0/49±2/09با p=0/0002و CI95% معنی دار بود (نمودار 2-ب). سلولهای AGS که با دوزهای مختلفگلیسیریتینیک اسید و گلیسیریزیک اسید به مدت 24 و 48 ساعت تیمار شدند، در دوزهای بالاتر ترکیبات استفاده شده، شاهد افزایش مرگ سلولی بودیم. بنابراین اثر این ترکیبات گیاهی وابسته به دوز می باشد، یعنی متناسب با افزایش دوز عصاره گیاهی، مرگ سلولی نیز افزایش می یابد (شکل 2).



نمودار 1. الف: درصد بقاء سلولهای AGS پس از 24 ساعت مجاورت با مقادیر مختلف گلیسیریتینیک اسید ب: درصد بقاء سلولهای AGS پس از 48 ساعت مجاورت با مقادیر مختلف گلیسیریتینیک اسید .*اختلاف معنی دار (p<0/05) بین گروه کنترل و گروه با غلظت 100 میکرومولار را در مجاورت 24 و 48 ساعت با گلیسیریتینیک اسید نشان می دهد.



نمودار 2. الف: درصد بقاء سلولهای AGS پس از 24 ساعت مجاورت با مقادیر مختلف داروی گلیسیریزیک اسید: اختلاف معنی داری (p<0/05) بین گروه کنترل و سایر گروههای مورد مطالعه دیده نشده است. ب: درصد بقاء سلولهای AGS پس از 48 ساعت مجاورت با مقادیر مختلف داروی گلیسیریزیک اسید. *اختلاف معنی دار (p<0/05) بین گروه کنترل و گروه با غلظت 100 میکرومولار در مجاورت 48 ساعت با گلیسیریزیک اسید را نشان می دهد.



شکل 2. کاهش تعداد سلول های سرطانی AGS نشان دهنده افزایش میزان مرگ سلولی با افزایش دوز ترکیب است که بیشترین میزان مرگ سلولی در غلظت 100 میکرومولار در شکل (د) مشاهده می شود(غلظت بر حسب میکرومولار)

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.9.8.1]
[DOI: 10.22088/jbums.17.9.52]

بحث و نتیجه گیری

در این مطالعه شاهد افزایش مرگ سلولهای سرطانی AGS تحت تاثیر دو ترکیب مشتق شده از شیرین بیان تحت عنوان گلیسیریزیک اسید وگلیسیریتینیک اسید در دو زمان انکوباسیون 24 و 48 ساعته بودیم. در یک بررسی که جهت مشاهده اثر گلیسریتینیک اسید روی سلولهای NSCLC NCI-H460 انجام شده است، شاهد آپوپتوز و توقف سیکل سلولی در مرحله G1 بوده ایم که علت آن را افزایش بیانPARP (Poly ADP Ribose Polymerase)(زنجیره پلی ریبوز آدنین دی نوکلوئید فسفات)و کاسپاز 3 و همچنین کاهش ,Bcl-XL Bcl2، سیکلین D1 و سیکلین E بیان کرده اند. همچنین گلیسریتینیک اسید باعث کاهش فسفریلاسیون پروتئین کیناز C (PKCα,β) و پروتئین کیناز فعال شده خارج سلولی(ERK) و افزایش فسفریلاسیون پروتئین کیناز δ و JNKs (این دو روی مرگ سلولی اثر می گذارند) می شود(13). با توجه به نتایج بدست آمده از این مطالعه و نتایج بدست آمده در مطالعه حاضر به نظر می رسد چنین مکانیسم های احتمالی در این پروسه مذکور دخیل می باشد.در بررسی اثرات ضد سرطانی اجزاء عصاره شیرین بیان بر روی سلول های سرطانی معده و سلول های نامیرای اپتلیوم معده مشاهده کردند که جزء A عصاره شیرین بیان (Licochalcone A)، کشنده ترین جزء عصاره بوده و بیشترین تاثیر را بر متوقف کردن چرخه سلولی و القای آپوپتوزیس دارد. نتایج مطالعه این محقیقن حاکی از آن بود که جزء Aعصاره شیرین بیان در یک مقدار وابسته به دوز از رشد سلول های سرطان معده جلوگیری می کند. همچنین این گروه گزارش کردند که جزء A عصاره شیرین بیان سبب کاهش بیان سیکلین A، سیکلین B و MDM2 (Murine Double Minute Oncogene) و افزایش بیان پروتیئن رتینوبلاستوما (Rb) در سلولهای نامبرده می شود. به علاوه جزء مذکورعصاره شیرین بیان با تاثیر بر روی بیانBcl-2 وBax و کاسپاز3منجر به آپوپتوزیس شده بنابراین این یافته ها نشان دهنده اثرات درمانی عصاره شیرین بیان بر روی سرطان معده می باشد(14). در تحقیق دیگری نشان داده شد که عصاره شیرین بیان موجب افزایش بیان Bax و کاهش بیان Bcl2 به میزان چشمگیری در سلولهای MKN-28 و به طور متوسطی در سلول های AGS و به میزان کمی در سلول های MKN-45 می شود. در نتیجه افزایش در نسبت Bax/Bcl-2 سبب تحریک آزاد شدن سیتوکروم C از میتوکندری به سیتوزول می شود، جایی که سیتوکروم C می تواند بهAPAF-1 (Apoptotic Protease Activating Factor1) (فاکتور فعال کننده پروتئاز اپوپتیک1) متصل شود. این پدیده منجر به فعال شدن کاسپاز3 وPARP(زنجیره پلی ریبوز آدنین دی نوکلوئید فسفات)و القاء آپوپتوز سلولها می شود(15). نتایج تحقیق حاضر اثرات کشندگی دو ترکیب شیرین بیان را بخوبی نشان داده است. با توجه به تاثیر بیشترگلیسیریتینیک اسید، شاید بتوان از آن بعنوان ترکیب موثر درمانی در سرطان معده استفاده کرد اگر چه ترکیب گلیسیریزیک اسیدنیز از رشد سلولهای سرطانی جلوگیری میکند ولی نسبت به گلیسیریتینیک اسید در مدت زمان طولانی تری دارای تاثیر بوده است چنین یافته ای را می توان با توجه به این نکته که هر کدام از این ترکیبات مسیرهای مختلفی را برای جلوگیری از رشد سلول بکار برده و دارای اثرات مختلفی روی رده سلولیAGS هستند، می توان توجیه کرد.اثر استرس اکسیداتیو در بسیاری از بیماری ها از جمله سرطان به اثبات رسیده است(16-18). آنتی اکسیدان ها نیز در بیماری‌های مختلف بخصوص بیماری هائی که به رادیکال های آزاد و استرس اکسیداتیو ارتباط پیدا می کنند مثل سرطان(19و20)، دیابت (21-23)، عفونت (24و25) و آترواسکلروز (26و27) مطالعه شده است. بنابراین ممکن است اثر آنتی‌اکسیدانی این مواد نیز در اثر ضد سرطانی آنها موثر باشد. البته تعداد زیادی از گیاهان وجود دارند که خاصیت آنتی اکسیدانی دارند(25و28-31). لذا این دسته از گیاهان نیز ممکن است اثر ضدسرطان داشته باشند که بایستی مورد آزمایش قرار گیرند. یافته های حاصل نشان می دهد با توجه به اینکه احتمالا ترکیب گلیسیریتینیک اسید در مدت زمان کمتری بیشترین تاثیر را داشته، احتمالا بتواند بعنوان یک ترکیب موثر درمانی در سرطان معده مورد استفاده قرار گیرد. اگرچه باید از تاثیر مثبت این ترکیبات در درمان سرطان معده با مطالعات بیشتر در شرایط داخل بدن (in vivo) آگاه شد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی شهر کرد و سنندج و همچنین از آقای دکتر محمود رفیعیان تقدیر و تشکر می گردد.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.9.8.1]
[DOI: 10.22088/jbums.17.9.52]

An Evaluation the Effect of Glycyrrhetinic and Glycyrrhizic Acids Derived from Licorice Extract on Gastric Cancer Cell Lines

K. Mehdinejadiani (MSc)[1], H. Shirzad (PhD)[2], Sh. Fakhari (MSc)[3], A. Jalili (PhD)[*4]

1.Cellular-Molecular Research Center, Faculty of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R.Iran
2.Department of Immunology, Faculty of Medicine, Shahrekord University of Medical Sciences, Shahrekord, I.R.Iran
3.Immunology Research Center, Faculty of Medicine, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, I.R.Iran
4.Liver & Digestive Research Center, Kurdistan University of Medical Sciences, Sanandaj, I.R.Iran

J BabolUniv Med Sci; 17(9);Sep 2015; PP:52-8

Received: Oct 30th 2014, Revised: Feb 4th 2015, Accepted: May 6th 2015.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Gastric cancer is the second most prevalent carcinogenic disease and surgery, chemotherapy and radiation are its principal treatment modalities. However, in most cases, poor response to treatment and adverse side effects are observed regarding these modalities. Given the lack of response to treatment and growing rates of gastric cancer, researchers are trying to come up with more efficient treatments with fewer side effects. In the traditional medicine, licorice has been suggested as a cancer treatment considering its high antioxidant properties and few side effects. This study aimed to evaluate the effect of licorice extract on gastric cancer cell lines**.**

METHODS: In this experimental study, adenocarcinoma gastric cell lines were prepared from cell bank and were cultured. After passage, the cells were transferred into a 96-well plate. In each well, approximately 2,000 cells in RPMI-1640 culture medium with FBS (10%) were placed. The cells were repeatedly exposed to different concentrations of Glycyrrhetinic acid (0, 1, 10 and100.1 µM) and Glycyrrhizic acid (10, 1, 100 and 0.1 µM) for 24 and 48 hours. Finally, the obtained results of the experimental and control groups were compared with each other.

FINDINGS: According to our results, the toxic effect of Glycyrrhetinic and Glycyrrhizic acids is dose and time dependent. In 24 hours, the mean optical density (MOD) in 100 µM concentration of Glycyrrhetinic acid was 0.41±0.02 and 0.79±0.04 in the experimental and control groups, respectively (p=0.0002). After 48 hours, MOD was 0.16±0.004 and 1.749±0.24 in the experimental and control groups, respectively (p=0.0003). Moreover, the MOD of 100 µM concentration of Glycyrrhizic acid was 0.78±0.53 and 2.09±0.49 in the experimental and control groups in 48 hours. There was a significant difference between the experimental and control groups (p=0.035).

CONCLUSION: The results of this study demonstrated that the licorice compounds have a toxic effect on carcinogenic cells. Therefore, it is recommended to perform more study on both Glycyrrhizic and Glycyrrhizic acids as effective compounds on gastric cancer treatment.

KEY WORDS: *Gastric Cancer, Glycyrrhetinic Acid, Glycyrrhizic Acid, Licorice.*

Please cite this article as follows:

Mehdinejadiani K, Shirzad H, Fakhari Sh, Jalili A. An Evaluation the Effect of Glycyrrhetinic and Glycyrrhizic Acids Derived from Licorice Extract on Gastric Cancer Cell Lines. J BabolUniv Med Sci. 2015;17(9):52-8.

***Corresponding Author: A. Jalili (PhD)**

Address: Kurdistan University of Medical Sciences, Pasdaran Boulevard, Sanandaj, I.R.Iran
Tel: +98 87 33613129
Email: Ali130@gmail.com

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.9.8.1]
[DOI: 10.22088/jbums.17.9.52]

References

1.Weis VG, Goldenring JR. Current understanding of SPEM and its standing in the preneoplastic process. Gastric Cancer. 2009;12(4):189-97.

2.Siegel R, Ma J, Zou Z, Jemal A. Cancer statistics, 2014. CA Cancer J Clin. 2014;64(1):9-29.

3.Oliveira FJ, Ferrão H, Furtado E, Batista H, Conceição L. Early gastric cancer: report of 58 cases. Gastric Cancer. 1998;1(1):51-6.

4.Bode AM, Dong Z. Chemopreventive effects of licorice and its components. Curr Pharmacol Rep. 2015;1(1):60-71.

5.Lehtihet M, Nygren A. Licorice--an old drug and currently a candy with metabolic effects]. Läkartidningen. 2000;97(36):3892.

6.Arora R, Chawla R, Marwah R, Arora P, Sharma R, Kaushik V, et al. Potential of complementary and alternative medicine in preventive management of novel H1N1 flu (Swine flu) pandemic: thwarting potential disasters in the Bud. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2010;2011.

7.Gottschalck TE, McEwen NM. International cosmeticingredient dictionary and handbook. 10th ed. Washington DC: CTFA; 2004.

8.Whorwood CB, Sheppard MC, Stewart PM. Licorice inhibits 11 beta-hydroxysteroid dehydrogenase messenger ribonucleic acid levels and potentiates glucocorticoid hormone action. Endocrinology. 1993;132(6):2287-92.

9.Armanini D, De Palo CB, Mattarello MJ, Spinella P, Zaccaria M, Ermolao A, et al. Effect of licorice on the reduction of body fat mass in healthy subjects. J Endocrinol Invest. 2003;26(7):646-50.

10.Wang ZY, Agarwal R, Zhou ZC, Bickers DR, Mukhtar H. Inhibition of mutagenicity in salmonella typhimurium and skin tumor initiating and tumor promoting activities in SENCAR mice by glycyrrhetinic acid: comparison of 18α- and 18β-stereoisomers. Carcinogenesis. 1991;12(2):187-92.

11.Agarwal R, Wang ZY, Mukhtar H. Inhibition of mouse skin tumor initiating activity of DBMA by chronic oral feeding of glycyrrhizin in drinking water. Nutr Cancer. 1991;15(3-4):187-93.

12.Pirzadeh S, Fakhari S, Jalili A, Mirzai S, Ghaderi B, Haghshenas V. Glycyrrhetinic acid induces apoptosis in leukemic HL60 cells through upregulating of CD95/CD178. Int J Mol Cell Med. 2014;3(4):272-8.

13.Song J, Ko HS, Sohn EJ, Kim B, Kim JH, Kim HJ, et al. Inhibition of protein kinase C α/βII and activation of c-Jun NH2-terminal kinase mediate glycyrrhetinic acid induced apoptosis in non-small cell lung cancer NCI-H460 cells. Bioorg Med Chem Lett. 2014;24(4):1188-91.

14.Xiao XY, Hao M, Yang XY, Ba Q, Li M, Ni SJ, et al. Licochalcone A inhibits growth of gastric cancer cells by arresting cell cycle progression and inducing apoptosis. Cancer Lett. 2011;302(1):69-75.

15.Del Poeta G, Bruno A, Del Principe MI, Venditti A, Maurillo L, Buccisano F, et al. Deregulation of the mitochondrial apoptotic machinery and development of molecular targeted drugs in acute myeloid leukemia. Curr Cancer Drug Targets. 2008;8(3):207-22.

16.Darani HY, Shirzad H, Mansoori F, Zabardast N, Mahmoodzadeh M. Effects of Toxoplasma gondii and Toxocara canis antigens on WEHI-164 fibrosarcoma growth in a mouse model. The Korean journal of parasitology. 2009;47(2):175-7.

17.Bagheri N, Rahimian Gh, Salimzadeh L, Azadegan F, Rafieian-Kopaei M, Taghikhani A, et al. Association of the virulence factors of Helicobacter pylori and gastric mucosal interleukin-17/23 mRNA expression in dyspeptic patients. EXCLI J. 2013;12:5-14.

18.Rahimian G, Sanei MH, Shirzad H, Azadegan-Dehkordi F, Taghikhani A, Salimzadeh L, et al. Virulence factors of Helicobacter pylori vacA increase markedly gastric mucosal TGF-β1 mRNA expression in gastritis patients. Microb Pathog. 2014;67-68:1-7.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.9.8.1]
[DOI: 10.22088/jbums.17.9.52]

19.Shirzad H, Kiani M, Shirzad M. Impacts of tomato extract on the mice fibrosarcoma cells. J HerbMed Pharmacol. 2013;2(1):13-6.
20.Shirzad H, Taji F, Rafieian-Kopaei M. Correlation between antioxidant activity of garlic extracts and WEHI-164 fibrosarcoma tumor growth in BALB/c mice. J Med Food. 2011;14(9):969-74.
21.Asgary S, Rafieian-Kopaei M, Shamsi F, Najafi S, Sahebkar A. Biochemical and histopathological study of the anti-hyperglycemic and anti-hyperlipidemic effects of cornelian cherry (Cornus mas L.) in alloxan-induced diabetic rats. J Complement Integr Med. 2014;11(2):63-9.
22.Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Protective effects of herbal antioxidants on diabetic kidney disease. J Res Med Sci. 2014;19(1):82-3.
23.Rafieian-Kopaei M, Nasri H. The ameliorative effect of Zingiber officinale in diabetic nephropathy. Iran Red Crescent Med J. 2014;16(5):e11324.
24.Asadi-Samani M, Bahmani M, Rafieian-Kopaei M. The chemical composition, botanical characteristic and biological activities of Borago officinalis: a review. Asian Paci J Trop Med. 2014;7 S1: S22-8.
25.Bahmani M, Rafieian-Kopaei M, Hassanzadazar H, Saki K, Karamati SA, Delfan B. A review on most important herbal and synthetic antihelmintic drugs. Asian Pac J Trop Med. 2014;7 S1: S29-33.
26.Madihi Y, Merrikhi A, Baradaran A, Rafieian-Kopaei M, Shahinfard N, Ansari R, et al. Impact of Sumac on postprandialhigh-fat oxidative stress. Pak J Med Sci. 2013;29(Suppl 1):340-5.
27.Rafieian-Kopaei M, Setorki M, Doudi M, Baradaran A, Nasri H. Atherosclerosis: process, indicators, risk factors and new hopes. Int J Prev Med. 2014;5(8):927-46.
28.Asgary S, Kelishadi R, Rafieian-Kopaei M, Najafi S, Najafi M, Sahebkar A. Investigation of the lipid-modifying and antiinflammatory effects of Cornus mas L. supplementation on dyslipidemic children and adolescents. Pediatr Cardiol. 2013;34(7):1729-35.
29.Delfan B, Bahmani M, Hassanzadazar H, Saki K, Rafieian-Kopaei M. Identification of medicinal plants affecting on headaches and migraines in Lorestan Province, West of Iran. Asian Pac J Trop Med. 2014;7 S1:S376-9.
30.Khosravi-Boroujeni H, Sarrafzadegan N, Mohammadifard N, Sajjadi F, Maghroun M, Asgari S, et al. White rice consumption and CVD risk factors among Iranian population. J Health Popul Nutr. 2013;31(2):252-61.
31.Bahmani M, Saki K, Rafieian-Kopaei M, Karamati SA, Eftekhari Z, Jelodari M. The most common herbal medicines affecting Sarcomastigophora branches: a review study. Asian Pac J Trop Med. 2014;7 S1:S14-21.

[DOR: 20.1001.1.15614107.1394.17.9.8.1]
[DOI: 10.22088/jbums.17.9.52]