ORIGINAL ARTICLE

Doxorubicin and Doxorubicin-loaded Nanoliposome Triggers Hepatocyte Cells Senescence through Accumulation of Inflammatory Factors and Activation of P53

Nazanin Rahmanian[1],
Abbas Mohammadpour[2],
Abouzar Bagheri[3],
Mohammad Shokrzadeh[4],
Morteza Eskandani[5]

[1] PhD Student in Pharmaceutical Sciences, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[2] PhD in Cell and Molecular Biology, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[3] Assistant Professor, Department of Clinical Biochemistry and Medical Genetics, Molecular and Cell Biology Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[4] Professor, Department of Toxicology and Pharmacology, Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran
[5] Assistant Professor, Research Center for Pharmaceutical Nanotechnology, Biomedicine Institute, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

(Received December 5, 2021 ; Accepted December 29, 2021)

Abstract

Background and purpose: Induction of cellular senescence is indicative of new strategy to prevent abnormal proliferation of cancer cells. Doxorubicin (DOX) is gaining attention for its neoplasia suppressive and inhibitory properties, but its clinical utility is limited due to irreversible effects on non-target cells/tissues. In this way, nanoliposomal structures were developed in drug delivery systems with minimal systemic side effects. The biological role of doxorubicin-loaded nanoliposome (NLDX) in inflammation, a prerequisite for the onset of senescence, is unclear. This study was designed to evaluate the function of P53 and senescence-associated inflammatory markers during NLDX clearance in normal tissue of the liver.

Materials and methods: This experimental study included three groups of Wistar rats; DOX (0.75, 0.5, and 0.1 mg/kg/BW) and LDOX (0.1, 0.05, 0.025 mg/kg/BW) groups, and a control group. Liver tissues were studied for inflammatory markers evaluation and Real-Time PCR was performed to investigate the level of P53 expression.

Results: Data showed that NLDX at 0.1 mg/kg/BW could significantly induce senescence in rat liver tissue by remarkable increase in expression level of P53 ($P<0.05$) and senescence-related inflammatory markers, including TNF-α, NF-κB, interleukin -1, and interleukin-6 compared with a similar dose of DX ($P<0.01$).

Conclusion: This research provides sufficient evidence of increased senescence in rat liver tissue caused by NLDX compared with DOX during liver excretion.

Keywords: Doxorubicin, Doxorubicin-loaded nanoliposome, senescence, hepatotoxicity, inflammation, P53

J Mazandaran Univ Med Sci 2022; 31 (205):17-28 (Persian).

* **Corresponding Author: Mohammad Shokrzadeh and Morteza Eskandani** - Pharmaceutical Sciences Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran and Research Center for Pharmaceutical Nanotechnology, Biomedicine Institute, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran (E-mail: mslamuk@yahoo.com, eskandanim@tbzmed.ac.ir)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.15.1]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و یکم شماره 205 بهمن سال 1400 (28-17)

دوکسوربیسین و نانولیپوزوم دوکسوربیسین القا کننده ی پیری در سلول‌های هپاتوسیت از طریق انباشت عوامل التهابی و فعال‌سازی P53

نازنین رحمانیان[1]
عباس محمدپور[2]
ابوذر باقری[3]
محمد شکرزاده[4]
مرتضی اسکندانی[5]

چکیده

سابقه و هدف: القای پیری سلولی به‌عنوان یک استراتژی جدید برای جلوگیری از تکثیر غیرطبیعی سلول‌های سرطانی به‌کار می‌رود. دوکسوربیسین به علت خواص سرکوبگرانه و مهارکننده نئوپلازی مورد توجه است، اما دسترسی بالینی آن به علت اثرات غیر قابل برگشت بر روی بافت غیر هدف محدود شده است. به این ترتیب، ساختارهای نانولیپوزومی در سیستم‌های تحویل دارو با حداقل عوارض جانبی سیستمیک توسعه یافتند. نقش بیولوژیکی لیپوزومال دوکسوربیسین در التهاب، پیش نیاز برای شروع پیری نامشخص است. این مطالعه به منظور بررسی عملکرد P53 و نشانگرهای التهابی مرتبط با پیری در طول دفع نانو لیپوزوم دوکسوربیسین در بافت نرمال کبد طراحی گردید.

مواد و روش‌ها: گروه‌های مورد مطالعه در این مطالعه تجربی، شامل دوکسوربیسین (0/75، 0/5، 0/1) و نانولیپوزوم دوکسوربیسین (0/1، 0/05، 0/025) میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن بدن موش و گروه کنترل بودند. بافت‌های کبد به منظور ارزیابی نشانگرهای التهابی مورد مطالعه قرار گرفتند و تکنیک Real time PCR برای بررسی بیان P53 استفاده شد.

یافته‌ها: داده‌ها نشان داد که دوز 0/1 میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن بدن موش نانو لیپوزوم دوکسوربیسین به‌طور معناداری باعث افزایش پیری در بافت کبد موش‌های صحرایی از طریق افزایش بیان ژن P53 (P< 0/05) و مارکرهای التهابی مرتبط با پیری شامل TNF-α، NF-κB، اینترلوکین -1 و اینترلوکین -6 (P< 0/01) نسبت به دوز مشابه در دوکسوربیسین، گردید.

استنتاج: در این مطالعه شواهد کافی برای افزایش القای پیری در بافت کبد رت از طریق نانولیپوزومال دوکسوربیسین نسبت به دوکسوربیسین در هنگام دفع کبدی فراهم گردید.

واژه های کلیدی: دوکسوربیسین، نانولیپوزوم دوکسوربیسین، پیری، سمیت کبدی، التهاب، P53

مقدمه

سرطان یکی از علل عمده مرگ و میر در سراسر جهان است که بشر همواره در پی راه حلی مناسب برای درمان آن بوده است. استراتژی‌های مختلفی برای کنترل مکانیسم‌های درگیر و درمان بدخیمی‌ها صورت گرفته است. با این حال،

مولف مسئول: محمد شکرزاده - ساری: کیلومتر 17جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم، دانشکده داروسازی E-mail: mslamuk@yahoo.com
و مرتضی اسکندانی -تبریز: مرکز تحقیقات ریزفناوری دارویی E-mail: eskandanim@tbzmed.ac.ir
1. دانشجوی دکترای علوم دارویی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. دکتری تخصصی سلولی و مولکولی، دانشکده داروسازی، مرکز تحقیقات علوم دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. استادیار، گروه بیوشیمی بالینی و ژنتیک پزشکی، مرکز تحقیقات بیولوژی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
4. استاد، گروه سم شناسی و داروشناسی، مرکزتحقیقات علوم دارویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
5. استادیار، مرکز تحقیقات ریز فناوری دارویی، موسسه زیست پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، تبریز، ایران
تاریخ دریافت : 1400/9/14 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : 1400/9/28 تاریخ تصویب : 1400/10/8

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.15.1]

علی‌رغم پیشرفت‌های بسیار در این زمینه، برخی از مسائل کلیدی که عمدتا براساس سمیت سیستمیک می‌باشند منجر به شکست روش‌های مورد استفاده شده است. در طی سال‌های اخیر بسیار مشهود و آشکار شده است که تنها توسعه داروهای جدید در دارو درمانی برای نیل به پیشرفت‌های بالا در این زمینه کافی نیست. بر این اساس، یافتن سازوکار مناسب جهت کاهش سمیت دارویی در استراتژی طراحی دارو، به منظور کم‌ترین اثر جانبی بر بافت‌های سالم مورد توجه قرار گرفته است.

دوکسوروبیسین با نام تجاری آدریامایسین، یک ترکیب آنتی نئوپلاستیک از دسته آنتراسیکلین‌ها است که طیف فعالیت ضد توموری وسیعی دارد(1). دوکسوروبیسین برای درمان انواع مختلفی از سرطان‌ها مانند، سرطان پستان، مثانه، تخمدان، تیروئید، معده، ریه، استخوان، مغز مورد استفاده قرارگرفته است(9-2). با این وجود، عوارض جانبی زیاد آن در بالین موجب باریک شدن ایندکس درمانی آن شده است. آسیب‌کبدی یکی ازعوارض جانبی بسیاری از داروهای ضد سرطان است. در طی درمان با دوکسوروبیسین، مقادیر زیادی از این دارو با غلظت بالا در کبد تجمع یافته و متابولیزه می‌شود که به همین دلیل کبد به عنوان یکی از اندام‌های آسیب‌پذیر در هنگام درمان با دوکسوروبیسین شناخته شده است. به‌طوری‌که تقریبا 40 درصد از بیماران پس از درمان توسط دوکسوروبیسین از آسیب کبدی برگشت‌ناپذیر رنج می‌برند(10). از این رو اقدامات زیادی برای کاهش این عوارض انجام گرفت که ضمن حفظ خاصیت درمانی، توکسیسیته آن در سلول‌های نرمال کاهش پیدا کند که می‌توان به محصور نمودن دوکسوروبیسین در داخل سامانه‌های ذره‌ای چون لیپوزوم‌ها اشاره کرد(14-11). هدف اصلی در این سیستم‌ها، دارو رسانی به بافت هدف و رهش کنترل شده با توجه به نیازهای ویژه درمان می‌باشد. امروزه فرمولاسیون‌های لیپوزومی دوکسوروبیسین که با نام‌های تجاری Doxil و Caelyx در بازار دارویی عرضه می‌شوند، پس از تزریق وریدی با مکانیسم EPR (Enhanced Permeation and Retention effect) در تومور تجمع می‌یابند(15). مطالعات بر روی سازوکار اثرگذاری دوکسوروبیسین نشان داده است که این دارو با توجه به غلظت دارو و نوع رده سلولی می‌تواند پاسخ‌های سلولی متفاوتی مانند، پیری سلولی،آپوپتوز، نکروز، توقف چرخه سلولی، فاجعه میتوزی و تمایز را القا کند(16). cellular senescence یا مکانیسم توقف رشد فیزیولوژیکی درنتیجه‌ی دارو درمانی سرطان، به عنوان یک مکانیسم جدید سرکوب تومور اخیرا مورد توجه قرار گرفته است(18،17). تحقیقات حاکی از آن است که ترشح senescence-associated secretory phenotype (SASP) نقش اصلی را در بروز پیری در سلول‌های تحت درمان با عوامل ضد سرطانی ایفا می‌کند، که این فاکتور از طریق ارزیابی مارکرهای التهابی شامل فاکتور هسته‌ای کاپا Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-kB)، فاکتور نکروز تومور، اینترلوکین -1، اینترلوکین -6 قابل بررسی است(19). بنابراین، عوامل التهابی یکی از شرکت‌کنندگان موثر در شروع پیری است که ترشح بیش از حد آن منجر به فعال سازی و بیان ژن P53 می‌شود که نقش مهمی در سلول به منظور توقف چرخه سلولی، آپوپتوز، پیری یا ترمیم DNA دارد(22-20). اگرچه پیری سلولی از طریق سرکوب فعالیت تکثیر در بافت‌های توموری به‌عنوان یک مزیت محسوب می‌شود، ولی این سلول‌ها از لحاظ متابولیکی فعال هستند و نقش مهمی درتوسعه مقاومت به داروهای ضد سرطانی، عود تومور و متاستاز دارند(24،23). به‌علاوه، سلول پیر می‌تواند با ترشح فاکتورهای SASP بر سلول‌های نرمال مجاور تومور نیز اثر گذاشته و آن‌ها را هم درگیر کنند(25). با مرورکلی مطالعات متعدد در زمینه‌ی کاهش آسیب‌های ناشی از دوکسوروبیسن، در این مطالعه، با در نظر گرفتن دو پارامتر مهم، دوز تجمعی دارو در ارگان هدف و مدت زمان درمان، دوکسوروبیسن و فرمولاسیون نانولیپوزوم دوکسوروبیسن، از جهت توکسیسیتی و پیری القا شده

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.15.1]

در بافت نرمال کبد در هنگام دفع دارو به لحاظ اثرات جانبی، بررسی گردید.

مواد و روش ها

در این مطالعه تجربی، دوکسوربیسین از شرکت Munich, Germany) GMBH) خریداری شد. نانولیپوزوم دوکسوربیسین پگیله تزریقی با سایز 90-80 نانومتر، با محتوای لیپیدی 16 میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و با میانگین غلظت دوکسوروبیسین 2 میلی‌گرم بر میلی‌لیتر از شرکت Exir Nano Iran, Sina Co تهیه گردید. کیت الایزا برای ارزیابی TNF-α، NF-κB، IL-1 و IL-6 از Diaclone (Besançon, France) خریداری شد. کیت جداسازی RNA و کیت سنتز CDNA از (Basel, Switzerland) Roche و ™ Rnalater و Sybr Green PCR master mix از Qiagen (Hilden,Germany) خریداری شد. پرایمر به‌سفارش ازشرکت Bioneer، Korea و DNase از Sigma-Aldrich (GmbH, Munich, Germany) تهیه شد.

طراحی مطالعه

موش‌های صحرایی نر ویستار (وزن 250 - 200 گرم) از مرکز حیوانات دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران (ir.mazums.rec.1399.7010) به دست آمد. پس از 14 روز، موش‌ها به‌طور تصادفی به سه گروه تقسیم شدند. گروه اول و گروه دوم به ترتیب دوکسوربیسین و نانولیپوزوم دوکسوربیسین به‌صورت داخل صفاقی و گروه کنترل، نرمال سالین دریافت کردند. موش‌ها هر روز وزن شدند. براساس مطالعات پیشین دوز تجمعی دوکسوروبیسین 16-15 میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن بدن موش گزارش شده است(20،26،27). با در نظر گرفتن این موضوع و این که مدت تجویز دارو در طول 6 هفته تجویز (معادل 30 روز تزریق) می‌باشد، دوز انتخابی دارو 0/5 میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن بدن موش در نظر گرفته شد تا در طی 30 روز دوز تجمعی 15 میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن بدن موش حاصل شود. همچنین، یک دوز بالاتر و یک دوز پایین‌تر نیز مورد مطالعه قرار گرفت (0/75و 0/1 میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن بدن موش). براساس مقالات دوز تجمعی نانولیپوزوم دوکسوروبیسین حدود 2-0/06 میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن بدن موش گزارش شده است(20،28). دوز انتخابی فرم لیپوزومال میلی گرم بر کیلو گرم 0/05 (معادل 0/1 دوز دارو) در نظرگرفته شد که در طول 6 هفته تجویز (معادل 30 روز تزریق) دوز تجمعی معادل 1/5 میل‌گرم بر کیلوگرم بر وزن بدن موش حاصل شد. برای فرم لیپوزومال نیز یک دوز بالا تر و یک دوز پایین‌تر مورد مطالعه قرار گرفت (0/025 و 0/1 میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن بدن موش).

جمع‌آوری نمونه

موش ها با کتامین/ زایلازین (60/6 میلی‌گرم بر کیلوگرم) بیهوش شدند. سپس نمونه‌های خون جمع‌آوری شدند و به منظور جداسازی سرم به مدت 10 دقیقه در 800 g سانتریفیوژ گردیدند. در مرحله‌ی بعد پس از خارج کردن بافت کبد، با بافر فسفات سرد (PBS)، در pH 7/4 شستشو داده شد. بافت‌های کبدی با هموژنایزر دستی شیشه‌ای هموژن گردید. هموژن بافتی در سانتریفیوژ یخچال دار در دمای 4 درجه‌ی سانتی‌گراد، با سرعت 2000g به مدت 10 دقیقه سانتریفیوژ شد. از سوپرناتانت هموژن بافتی در سایر مراحل استفاده شد.

روش ارزیابی فاکتور نکروز تومور (TNF-α)

غلظت TNF-α با استفاده از کیت الایزا با توجه به دستورالعمل سازنده کیت اندازه‌گیری شد. به طور خلاصه، 50 میکرولیتر biotinylated anti-Rat TNF-α به چاهک‌ها اضافه شد، سپس به آرامی با 100 میکرولیتر نمونه‌ی هموژن بافت کبدی و استاندارد رقیق شده مخلوط شد و 3 ساعت در دمای اتاق (24 ± 2 درجه سانتی‌گراد) انکوباتور شد. صفحات سه بار شسته شدند و بعد استانداردها و streptavidin-HRP (100میکرولیتر)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.15.1]

در چاهک‌های مربوطه اضافه شدند. پس از 30 دقیقه زمان انکوباسیون، صفحات دوباره سه بار شسته شدند و TMB (100 میکرولیتر) و اسیدسولفوریک (100 میکرولیتر) اضافه شدند. واکنش با افزودن محلول توقف اسید سولفوریک (50 میکرولیتر) متوقف شد و جذب در 450 نانومتر در اسپکتروفتومتر میکرو پلیت اتوماتیک (Shimadzu, Kyoto, Japan) اندازه‌گیری شد.

روش ارزیابی فاکتور هسته ای کاپا B (NF-κB)

غلظت NF-κB با استفاده از کیت الایزا با توجه به دستورالعمل سازنده کیت اندازه‌گیری شد. به‌طور خلاصه، 40 میکرولیتر نمونه هموژن بافت کبدی، 10 میکرولیتر آنتی‌بادی NF-κB، 100 میکرولیتر streptavidin-HRP و 50 میکرولیتر استاندارد در چاه‌های مربوطه اضافه شد. صفحات 5 بار با بافر شستشو شسته شدند. سپس، 50 میکرولیتر از محلول‌های کروموژن A و B به آرامی اضافه شد و بعد از 10 دقیقه، واکنش توسط 50 میکرولیتر اسید سولفوریک متوقف شد و جذب در 450 نانومتر اندازه‌گیری گردید.

روش اندازه گیری اینترلوکین-1 و اینترلوکین-6

غلظت اینترلوکین-1 و اینترلوکین-6 در نمونه‌های هموژن بافت کبدی با استفاده از کیت الایزا و با توجه به دستورالعمل سازنده کیت مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. به‌طور خلاصه، 100 میکرولیتر آنتی‌بادی تشخیصی به چاهک‌ها اضافه شدند. پس از انکوباسیون (16 تا 24 ساعت)، صفحات سه بار شسته شدند و استانداردها و نمونه‌ها اضافه شدند. سپس دوباره صفحات شسته شدند و 100 میکرولیتر از آنتی‌بادی Biotin-conjugate anti-rat اضافه شد و انکوباسیون گردید. پس از 60 دقیقه، چاهک‌ها سه بار با بافر شستشو شسته شدند و با 100 میکرولیتر سوبسترا انکوباتور گردیدند. پس از 15 دقیقه، 50 میکرولیتر محلول اسید فسفریک 1 مولار به منظور توقف واکنش اضافه شد. در نهایت، جذب توسط اسپکتروفتومتر ثبت شد.

روش ارزیابی بیان ژن P53

به منظور بررسی بیان ژن *P53* از متد Quantitative real-time PCR استفاده شد. قبل از جداسازی RNA، نمونه‌های همگن کبد با محلول Rnalater در دمای 20- درجه سانتی‌گراد انکوباتور شدند. Total RNA با استفاده از کیت و با توجه به دستورالعمل سازنده کیت جداسازی شد. کیفیت و غلظت RNA جدا شده در A260 با استفاده از ترمو فیشر nanodrop (Waltham, MA, USA) و الکتروفورز ژل آگارز بررسی شد(29). cDNA با استفاده از کیت سنتز cDNA تهیه شد و کیفیت آن با استفاده از nanodrop مورد بررسی قرار گرفت. Quantitative real-time PCR با استفاده از روش سایبرگرین و سیستم Roche Light Cycler TM (Mannheim, Germany) همان‌طور که قبلا شرح داده شد، انجام گردید(20). تجزیه و تحلیل نسبی سطح mRNA با استفاده از روش $2^{-\Delta\Delta CT}$ انجام شد(30). پرایمرها با استفاده از Allele ID 7.5 طراحی شده‌اند که در جدول شماره 1 ذکر شده‌اند.

جدول شماره 1: توالی پرایمر های بکار رفته در qPCR

Amplicon size (bps)	Sequence (5′-3′)	Target gene
183	Forward: ATGGAGGATTCACAGTCGGA Reverse: TTCCTCTGGGCCTTCTAACAA	p53
199	Forward: GCCTTCCTTCCTGGGTAT Reverse: GATCTTGATCTTCATGGTGCTA	β-actin

تحلیل آماری

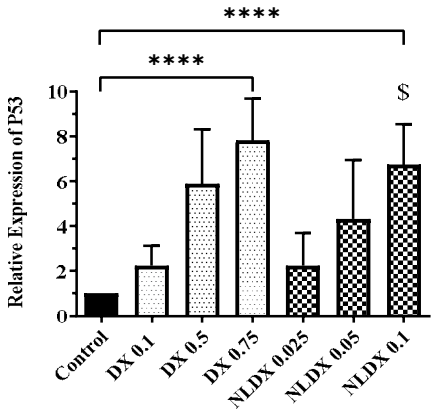
نتایج با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism (نسخه 6)، مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. آنالیز One-way ANOVA برای مقایسه‌های چندگانه مورد استفاده قرار گرفت و برای مقایسه تفاوت بین گروه‌های مختلف از آنالیز Tukey post-hoc استفاده شد. مقدار P کم‌تر از 0/05 به عنوان سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.15.1]

یافته ها

بیان ژن P53

ژن *P53* یک مارکر مولکولی وابسته به پیری است که در پیری سلولی بیش از حد بیان می‌شود. طبق نمودار شماره 1، نتایج مطالعه حاضر نشان داد که با استفاده از Real-Time PCR سطح بیان ژن P53 در بافت‌های تحت درمان با دوکسوربیسین و نانولیپوزوم دوکسوربیسین نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است (P< 0/0001). افزایش بیان در دوز مشابه (0/1 میلی‌گرم بر کیلوگرم) در گروه لیپوزومال دوکسوربیسین در مقایسه با دوکسوربیسین به‌طور معنی‌داری بالاتر بود (P< 0/05). داده‌ها حاکی از آن است که نانولیپوزوم دوکسوربیسین می‌تواند مارکر مولکولی مرتبط با پیری را در بافت نرمال کبد تنظیم کند و منجر به پیری سلولی، حتی بیش‌تر از دوکسوربیسین شود.



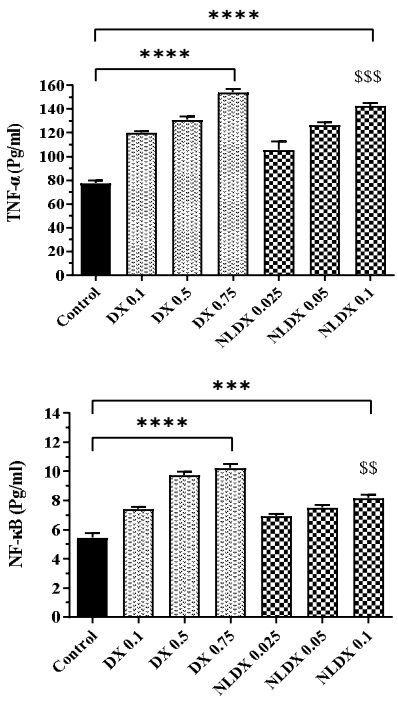
نمودار شماره 1: تاثیر دوکسوربیسین و نانولیپوزوم دوکسوربیسین بر تغییرات بیان ژن p53 در بافت کبد

نتایج به صورت mean±SD (تعداد نمونه = 8) گزارش شده است. گروه کنترل نرمال سالین دریافت کردند. *: نشان دهنده‌ی اختلاف معنی دار با گروه کنترل است (P< 0/0001 ****). $: نشان‌دهنده اختلاف معنی‌دار در دوزهای یکسان دوکسوربیسین و لیپوزومال دوکسوربیسین (0/1 میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن موش) است ($P <0/05).

تاثیر دوکسوروبیسین و نانو لیپوزوم دوکسوروبیسین بر فاکتور های التهابی در بافت کبد

نتایج TNF-α و NF-κB در بافت کبد

سایتوکاین‌های التهابی TNF-α و NF-κB از فاکتورهای مهم دخیل در فرایند پیری می‌باشند که با استفاده از کیت‌های مربوطه میزان آن‌ها تعیین گردید. نتایج نشان دهنده‌ی افزایش قابل توجه در سطح TNF-α و NF-κB در گروه‌های تحت درمان دوکسوربیسین و نانولیپوزوم دوکسوربیسین در مقایسه با گروه کنترل (P< 0/001) است (نمودار شماره 2). این نتایج حاکی از آن است که سایتوکاین‌های التهابی TNF-α و NF-κB در دوز مشابه (0/1 میلی‌گرم برکیلوگرم بر وزن بدن موش) در گروه نانولیپوزوم دوکسوربیسین نسبت به دوکسوربیسین به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است (P< 0/01).



نمودار شماره 2: تاثیر دوکسوربیسین و نانولیپوزوم دوکسوربیسین بر فاکتور های التهابی TNF-α و NF-κB در بافت کبد

نتایج به صورت mean±SD (تعداد نمونه = 8) گزارش شد. گروه کنترل نرمال سالین دریافت کردند. *: نشان دهنده ی اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل است. P< 0/0001 ****، P: 0/001 *** نشان

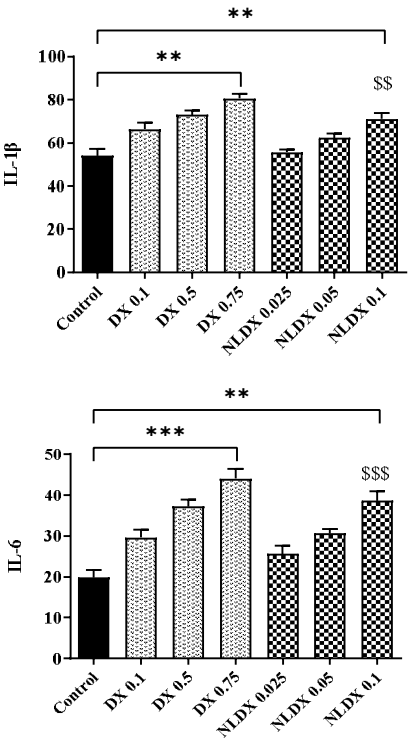
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.15.1]

دهنده اختلاف معنی دار در دوزهای یکسان دوکسوربیسین و لیپوزومال دوکسوربیسین (0/1 میلی گرم بر کیلوگرم بر وزن موش) است ($^{\$\$}P< 0/01$، $^{\$\$\$}P< 0/001$).

نتایج اینترلوکین -1 و اینترلوکین -6 در بافت کبد

سطح سایتوکاین‌های اینترلوکین -1 و اینترلوکین -6 در گروه کنترل و درمان مورد بررسی قرارگرفتند. نتایج نشان می‌دهد که غلظت اینترلوکین -1 و اینترلوکین -6 در گروه‌های تحت درمان با دوکسوربیسین و لیپوزومال دوکسوربیسین به طور معنی داری نسبت به گروه کنترل افزایش یافته است (**P< 0/01) (نمودار شماره 3). افزایش سطح این سایتوکاین‌ها در دوز مشابه (0/1 میلی‌گرم بر کیلوگرم بر وزن موش) در گروه لیپوزومال دوکسوربیسین در مقایسه با دوکسوربیسین به‌طور معناداری بالاتر بود (P< 0/01).



نمودار شماره 3: تاثیر دوکسوربیسین و نانولیپوزوم دوکسوربیسین بر سایتوکاین های التهابی اینترلوکین -1 و اینترلوکین -6 در بافت کبد نتایج به صورت mean±SD (تعداد نمونه = 8) گزارش شد. گروه کنترل نرمال سالین دریافت کردند. *: نشان دهنده اختلاف معنی‌دار با گروه کنترل است. P*** 0/001، P** 0/01>. نشان‌دهنده‌ی اختلاف معنی‌دار در دوز های یکسان دوکسوربیسین و لیپوزومال دوکسوربیسین (0/1 میلی گرم بر کیلو گرم بر وزن موش) است ($^{\$\$}P< 0/01$، $^{\$\$\$}P< 0/001$).

بحث

پیری ناشی از درمان‌های ضد سرطانی، شرایطی را به‌وجود می‌آورد که سلول‌ها توانایی تکثیر شدن خود را از دست می‌دهند درحالی‌که هنوز از لحاظ متابولیکی فعال هستند. اخیرا پیری سلولی به عنوان یک مکانیزم سرکوب‌کننده تومور مورد توجه قرارگرفته است(32،31). تحقیقات مختلف، وقوع پیری سلولی را به‌عنوان یک مکانیزم مهم در پاسخ به نئوپلاستی تایید کرده است(31). اعتقاد بر این است که شرکت‌کنندگان اصلی در پیری شامل گونه‌های فعال اکسیژن، واسطه‌های التهابی شامل اینترلوکین -1، اینترلوکین -6، TNF-α و NF-κB است(20،17). این فاکتورها در نهایت منجر به فعال شدن ژن P53 می‌شوند. P53 نقش اصلی را در تصمیم سلول برای پیری سلولی ایفا می‌کند(34،33). دوکسوروبیسین به عنوان یک عامل ضد نئوپلاستی می‌تواند پاسخ‌های التهابی را تحریک کند و موجب توقف چرخه سلولی از طریق نشانگرهای پیری شود(37-35). آسیب کبدی یکی از عوارض جانبی بسیاری از داروهای ضد سرطان است، در طی درمان با دوکسوروبیسین، مقادیر زیادی از این دارو با غلظت بالا در کبد تجمع یافته و متابولیزه می‌شود و به همین دلیل کبد به‌عنوان یکی از اندام‌های آسیب‌پذیر در هنگام درمان با دوکسوروبیسین شناخته شده است. به‌طوری‌که تقریبا 40 درصد از بیماران پس از درمان توسط دوکسوروبیسین از آسیب کبدی برگشت‌ناپذیر رنج می‌برند(10). علاوه بر آسیب کبدی، عوارض جانبی زیاد دیگری نیز موجب باریک شدن ایندکس درمانی آن شده است(16). از این رو اقدامات زیادی برای کاهش این عوارض انجام گرفته است که می‌توان به محصور نمودن دوکسوروبیسین در داخل سامانه‌های ذره‌ای

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.15.1]

همچون لیپوزوم‌ها اشاره کرد(14–11). هدف اصلی در این سیستم‌ها، دارورسانی به بافت هدف و رهش کنترل شده با توجه به نیازهای ویژه درمان است(38). در این مطالعه مقایسه‌ی دو داروی دوکسوروبیسین و فرم لیپوزومال آن، از دیدگاه القای فرایند پیری در ارگان کبد موش صحرایی در هنگام دفع دارو مورد بررسی قرارگرفت، تا بتوان در تحقیقات آینده با نگاهی دقیق تر، به منظور حفاظت سلول‌های هپاتوسیت کبدی در برابر پیری، نتایج شیمی درمانی را بهبود بخشید. بررسی‌ها نشان می‌دهد که روند پیری اغلب با فعال شدن مارکرهای التهابی همراه است(40،39). شواهد زیادی وجود دارد که تایید کننده‌ی ارتباط بین افزایش سن با فاکتور هسته‌ای NF-κB (از مدیاتورهای التهابی) می‌باشد، طوری که این فاکتور سبب اختلال در عملکرد اندوتلیال در سالمندان می‌شود(41). NF-κB یک تنظیم کننده ی اصلی در پروسه‌ی التهاب می‌باشد و بیان بسیاری از سایتوکان‌های پیش‌التهابی نظیر TNF-α، اینترلوکین -1 و اینترلوکین -6 را القا می کند(42). اغلب مطالعات اینترلوکین -6 را به‌عنوان سایتوکان پیری گزارش کرده‌اند(44،43). در این مطالعه نقش دوکسوربیسین و نانولیپوزوم دوکسوربیسین بر القای عوامل التهابی، که پیش نیاز برای شروع پیری است، در شرایط in vivo مورد بررسی قرار گرفت. نتایج به دست آمده حاکی از آن است که دوکسوربیسین و نانولیپوزوم دوکسوربیسین باعث واکنش التهابی قبل از شروع پیری در سلول‌های هپاتوسیت می‌شود. تجزیه و تحلیل دقیق نشان داد که بافت‌های تحت درمان با نانولیپوزوم دوکسوربیسین به طور قابل ملاحظه‌ای ترشح سیتوکین‌های التهابی مانند اینترلوکین -1 و اینترلوکین -6 را تغییر می‌دهد. یافته‌ها در این مطالعه نشان داد که تجویز نانولیپوزوم دوکسوربیسین منجر به افزایش مقدار اینترلوکین -1 و اینترلوکین -6 نسبت به دوکسوربیسین در دوزهای مشابه شد. علاوه بر این، افزایش قابل توجهی در سطح NF-κB درتمام دوزهای دوکسوربیسین و نانولیپوزوم دوکسوربیسین مشاهده شد که تایید کننده‌ی فعال شدن عوامل رونویسی توسط آنتراسیکلین است. اگر چه نتایج نشان داد که دوکسوربیسین به طور قابل ملاحظه‌ای سطح NF-κB را نسبت به گروه کنترل افزایش می‌دهد (P< 0/0001)، با این حال، تجویز نانولیپوزوم دوکسوربیسین افزایش معناداری بر القاء NF-κB در دوز مشابه (0/1 میلی گرم بر کیلوگرم) نسبت به دوکسوربیسین نشان داد (P<0/01). مطالعات حاکی ازآن است که افزایش انتشار NF-κB منجر به فعال شدن TNF-α می‌شود(45) نتایج مطالعه حاضر نیز همسو با این مطالعات بود و نشان دهنده‌ی روند افزایش سطح TNF-α در هپاتوسیت‌های تحت درمان با نانو لیپوزوم دوکسوربیسین است. این افزایش در گروه های تحت درمان با نانولیپوزوم دوکسوربیسین نسبت به حیوانات تحت درمان با دوکسوربیسین در دوزهای مشابه بالاتر بود(P< 0/001) که نشان می‌دهد نانولیپوزوم دوکسوربیسین اثرات مضر بیش‌تری بر هپاتوسیت‌ها دارد. باید توجه داشت که حضور طولانی مدت فاکتورهای التهابی باعث پیری مزمن می‌شود و آثار مخرب ناشی از آن می‌تواند حتی منجر به نقص بافتی شود. برای مثال اثر التهاب مزمن بر روند پیری سلول‌های بنیادی مغز می‌توانند بیماری آلزایمر را در پی داشته باشد(47،46). در این مباحث اینترلوکین -1، اینترلوکین -6، TNF-α و NF-κB تنظیم‌کننده اصلی فنوتیپ‌های ترشحی مرتبط با پیری پیش التهابی (pro-inflammatory senescence-associated secretory phenotype) هستند(49،48،19). تحقیقات نشان می‌دهد که این عوامل در نهایت منجر به فعال شدن P53 می‌شود که نقش اصلی را در پیری سلولی دارد(50). در این مطالعه، بافت‌های کبدی تحت درمان با دوکسوربیسین و نانولیپوزوم دوکسوربیسین سطح بالاتری از بیان ژن را در مقایسه با گروه کنترل نشان داد. همچنین بیان بالاتر ژن P53 در فرم لیپوزومال دوکسوربیسین نسبت به دوکسوربیسین در دوزهای مشابه مشهود است (P< 0/01). جالب است که سلول‌های غیر سرطانی کاردیومیوسیت در معرض با دوکسوربیسین و

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.15.1]

نانولیپوزوم دوکسوربیسین نیز این افزایش بیان را نشان می‌دهند(20). در برخی مطالعات بیان شده است که P53 نقش بسزایی در ایجاد پیری و القای آسیب به DNA با ایجاد نقص در طول تلومرها دارد(51،52). به‌طور کلی، نتایج مطالعه حاضر تأیید کرد که درمان با فرم لیپوزومال دوکسوربیسین ممکن است منجر به پیری در سلول‌های هپاتوسیت کبدی در شرایط in vivo از طریق فعالسازی عوامل التهابی و افزایش بیان P53 شود. این داده‌ها نقش نشانگرهای التهابی در پیری را برجسته می‌کند و همچنین تایید می‌کند که نانولیپوزوم دوکسوربیسین پیری سلولی را بیش‌تر از دوکسوربیسین در کبد افزایش می‌دهد.

سپاسگزاری

این مطالعه مربوط به پایان‌نامه به‌شماره طرح 3311 مرکز تحقیقات علوم دارویی می‌باشد. بدین‌وسیله پژوهشگران مراتب تقدیر و تشکر خود را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران که در اجرای این مطالعه ما را یاری نمودند، ابراز می‌دارند.

References

1. Singal P, Li T, Kumar D, Danelisen I, Iliskovic N. Adriamycin-induced heart failure: mechanisms and modulation. Mol Cell Biochem 2000; 207(1-2): 77-86.
2. Tung N, Arun B, Hacker MR, Hofstatter E, Toppmeyer DL, Isakoff SJ, et al. TBCRC: 031 Randomized phase II study of neoadjuvant cisplatin versus doxorubicin-cyclophosphamide in germline BRCA carriers with HER2-negative breast cancer (the INFORM trial). J Clin Oncol 2020; 38(14): 1539-1548.
3. Fávaro WJ, de Souza JG, Ferreira LA, de Jesus MB, Durán M, Bockelmann PK, et al. Hybrid graphene oxide as carrier of doxorubicin: cytotoxicity and preliminary in vivo assays against bladder cancer. Advances in Natural Sciences: Nanoscience and Nanotechnology 2020; 11(2): 025016.
4. Pignata S, Scambia G, Villanucci A, Naglieri E, Ibarbia MA, Brusa F, et al. A European, observational, prospective trial of trabectedin plus pegylated liposomal doxorubicin in patients with platinum-sensitive ovarian cancer. The Oncologist 2021; 26(4): e658-e668.
5. Su X, Liu J, Zhang H, Gu Q, Zhou X, Ji M, et al. Lenvatinib promotes the antitumor effect of doxorubicin in anaplastic thyroid cancer. Onco Targets and Ther 2020; 13: 11183.
6. Matsumura Y, Gotoh M, Muro K, Yamada Y, Shirao K, Shimada Y, et al. Phase I and pharmacokinetic study of MCC-465, a doxorubicin (DXR) encapsulated in PEG immunoliposome, in patients with metastatic stomach cancer. Ann Oncol 2004; 15(3): 517-525.
7. Zhang L, Wang S, Yang Z, Hoshika S, Xie S, Li J, et al. An aptamer-nanotrain assembled from six-letter DNA delivers doxorubicin selectively to liver cancer cells. Angew Chem Int Ed Engl 2020; 59(2): 663-668.
8. Kamba SA, Ismail M, Hussein-Al-Ali SH, Ibrahim TAT, Zakaria ZAB. In vitro delivery and controlled release of doxorubicin for targeting osteosarcoma bone cancer. Molecules 2013; 18(9): 10580-10598.
9. Carvalho SM, Leonel AG, Mansur AA, Carvalho IC, Krambrock K, Mansur HS. Bifunctional magnetopolymersomes of iron oxide nanoparticles and carboxymethylcellulose conjugated with doxorubicin for hyperthermo-chemotherapy of brain cancer cells. Biomaterials Science 2019; 7(5): 2102-2122.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.15.1]

10. Carvalho C, Santos RX, Cardoso S, Correia S, Oliveira PJ, Santos MS, et al. Doxorubicin: the good, the bad and the ugly effect. Current Medicinal Chemistry 2009; 16(25): 3267-3285.
11. Kumar S, Kumari P, Singh R. Emerging Nanomaterials for Cancer Therapy. Shokala A. Nanoparticles in Medicine: Springer; 2020, 25-54.
12. Savani M, Murugan P, Skubitz KM. Long-term cure of soft tissue sarcoma with pegylated-liposomal doxorubicin after doxorubicin and ifosfamide failure. Clin Sarcoma Res 2019; 9(1): 1.
13. Luo D, Carter KA, Razi A, Geng J, Shao S, Giraldo D, et al. Doxorubicin encapsulated in stealth liposomes conferred with light-triggered drug release. Biomaterials 2016; 75: 193-202.
14. Shmeeda H, Amitay Y, Gorin J, Tzemach D, Mak L, Stern ST, et al. Coencapsulation of alendronate and doxorubicin in pegylated liposomes: a novel formulation for chemoimmunotherapy of cancer. J Drug Target 2016; 24(9): 878-889.
15. Bolkestein M, de Blois E, Koelewijn SJ, Eggermont AM, Grosveld F, de Jong M, et al. Investigation of factors determining the enhanced permeability and retention effect in subcutaneous xenografts. J Nucl Med 2016; 57(4): 601-607.
16. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, Hernandez-Boussard T, McLeod H, Klein TE, et al. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. Pharmacogenet Genomics 2011; 21(7): 440-446.
17. Shokrzadeh M, Bagheri A, Ghassemi-Barghi N, Rahmanian N, Eskandani M. Doxorubicin and doxorubicin-loaded nanoliposome induce senescence by enhancing oxidative stress, hepatotoxicity, and in vivo genotoxicity in male Wistar rats. Naunyn-Schmiedeberg's Arch Pharmacol 2021; 394(8): 1803-1813.
18. Karabicici M, Alptekin S, Karagonlar ZF, Erdal E. Doxorubicin-induced senescence promotes stemness and tumorigenicity in EpCAM−/CD133− nonstem cell population in hepatocellular carcinoma cell line, HuH-7. Mol Oncol 2021; 15(8): 2185-2102.
19. Marques L, Johnson AA, Stolzing A. Doxorubicin generates senescent microglia that exhibit altered proteomes, higher levels of cytokine secretion, and a decreased ability to internalize amyloid β. Exp Cell Res 2020; 395(2): 112203.
20. Fallah M, Mohammadi H, Shaki F, Hosseini-Khah Z, Moloudizargari M, Dashti A, et al. Doxorubicin and liposomal doxorubicin induce senescence by enhancing nuclear factor kappa B and mitochondrial membrane potential. Life Sci 2019; 232: 116677.
21. Rahmanian N, Shokrzadeh M, Eskandani M. Recent advances in γH2AX biomarker-based genotoxicity assays: A marker of DNA damage and repair. DNA Repair 2021; 108: 103243.
22. Ryan KM, Ernst MK, Rice NR, Vousden KH. Role of NF-κB in p53-mediated programmed cell death. Nature 2000; 404(6780): 892-897.
23. Angelini PD, Fluck MFZ, Pedersen K, Parra-Palau JL, Guiu M, Morales CB, et al. Constitutive HER2 signaling promotes breast cancer metastasis through cellular senescence. Cancer Research 2013; 73(1): 450-458.
24. Capparelli C, Guido C, Whitaker-Menezes D, Bonuccelli G, Balliet R, Pestell TG, et al. Autophagy and senescence in cancer-associated fibroblasts metabolically supports tumor growth and metastasis, via glycolysis and ketone production. Cell cycle 2012; 11(12): 2285-2302.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.15.1]

25. Ohtani N. Deciphering the mechanism for induction of senescence-associated secretory phenotype (SASP) and its role in ageing and cancer development. J Biochem 2019; 166(4): 289-295.
26. Segredo MPdF, Salvadori DF, Rocha NS, Moretto FF ,Correa C, Camargo E, et al. Oxidative stress on cardiotoxicity after treatment with single and multiple doses of doxorubicin. Hum Exp Toxicol 2014; 33(7): 748-760.
27. Siveski-Iliskovic N, Hill M, Chow D, Singal P. Probucol protects against adriamycin cardiomyopathy without interfering with its antitumor effect. Circulation 1995; 91(1): 10-15.
28. Goldberg SN, Girnan GD, Lukyanov AN, Ahmed M, Monsky WL, Gazelle GS, et al. Percutaneous tumor ablation: increased necrosis with combined radio-frequency ablation and intravenous liposomal doxorubicin in a rat breast tumor model. Radiology 2002; 222(3): 797-804.
29. Niehof M, Hildebrandt T, Danov O, Arndt K, Koschmann J, Dahlmann F, et al. RNA isolation from precision-cut lung slices (PCLS) from different species. BMC Res Notes 2017; 10(1): 121.
30. Ji S, Zheng Z, Liu S, Ren G, Gao J, Zhang Y, et al. Resveratrol promotes oxidative stress to drive DLC1 mediated cellular senescence in cancer cells. Exp Cell Res 2018; 370(2): 292-302.
31. Wang Z, Li Y, Wu D, Yu S, Wang Y, Chan FL. Nuclear receptor HNF4α performs a tumor suppressor function in prostate cancer via its induction of p21-driven cellular senescence. Oncogene 2020; 39(7): 1572-1589.
32. Nardella C, Clohessy JG, Alimonti A, Pandolfi PP. Pro-senescence therapy for cancer treatment. Nature Reviews Cancer 2011; 11(7): 503-511.
33. Behiry S, Rabie A, Kora M, Ismail W, Sabry D, Zahran A. Effect of combination sildenafil and gemfibrozil on cisplatin-induced nephrotoxicity; role of heme oxygenase-1. Ren Fail 2018; 40(1): 371-378.
34. Cámara‐Lemarroy CR, Cordero‐Perez P, Ibarra‐Hernandez JM, Muñoz‐Espinosa LE, Fernandez‐Garza NE. Gemfibrozil attenuates the inflammatory response and protects rats from abdominal sepsis. Experimental and Therapeutic Medicine 2015; 9(3): 1018-1022.
35. Tacar O,Sriamornsak P,Dass CR. Doxorubicin: an update on anticancer molecular action, toxicity and novel drug delivery systems. J pharm pharmacol 2013; 65(2): 157-170.
36. D'Ambrosio L, Touati N, Blay JY, Grignani G, Flippot R, Czarnecka AM, et al. Doxorubicin plus dacarbazine, doxorubicin plus ifosfamide, or doxorubicin alone as a first-line treatment for advanced leiomyosarcoma: A propensity score matching analysis from the European Organization for Research and Treatment of Cancer Soft Tissue and Bone Sarcoma Group. Cancer 2020; 126(11): 2637-2647.
37. Qu Y, Niu T, Liu Z, Chu B, Zhang L, Qian Z. Recent progress of doxorubicin nanomedicine in hematologic malignancies. Nanoscience and Nanotechnology Letters 2017; 9(12):1861-1874.
38. Saeedi M, Eslamifar M, Khezri K, Dizaj SM. Applications of nanotechnology in drug delivery to the central nervous system. Biomedicine & pharmacotherapy 2019; 111: 666-675.
39. Tilstra JS, Clauson CL, Niedernhofer LJ, Robbins PD. NF-κB in aging and disease.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]
[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.15.1]

Aging Dis 2011; 2(6): 449-465.

40. Adler AS, Sinha S, Kawahara TL, Zhang JY, Segal E, Chang HY. Motif module map reveals enforcement of aging by continual NF-κB activity. Genes Dev 2007; 21(24): 3244-3257.
41. Csiszar A, Wang M, Lakatta EG, Ungvari Z. Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-κB. J Appl Physiol 2008; 105(4): 1333-1341.
42. Krabbe KS, Pedersen M, Bruunsgaard H. Inflammatory mediators in the elderly. Exp Gerontol 2004; 39(5): 687-699.
43. Dobbs R, Charlett A, Purkiss A, Dobbs S, Weller C, Peterson D. Association of circulating TNF-α and IL-6 with ageing and parkinsonism. Acta Neurologica Scandinavica 1999; 100(1): 34-41.
44. Ebersole J, Steffen M, Gonzalez-Martinez J, Novak M. Effects of age and oral disease on systemic inflammatory and immune parameters in nonhuman primates. Clin Vaccine Immunol 2008; 15(7): 1067-1075.
45. Abd El-Aziz TA, Mohamed RH, Pasha HF, Abdel-Aziz HR. Catechin protects against oxidative stress and inflammatory-mediated cardiotoxicity in adriamycin-treated rats. Clin Exp Med 2012; 12(4): 233-240.
46. Franceschi C, Campisi J. Chronic inflammation (inflammaging) and its potential contribution to age-associated diseases. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2014; 69(Suppl_1): S4-S9.
47. Straub RH, Schradin C. Chronic inflammatory systemic diseases: an evolutionary trade-off between acutely beneficial but chronically harmful programs. Evol Med Public Health 2016; 2016(1): 37-51.
48. Salminen A, Kauppinen A, Kaarniranta K. Emerging role of NF-κB signaling in the induction of senescence-associated secretory phenotype (SASP). Cell Signal 2012; 24(4): 835-845.
49. van Vliet T, Varela-Eirin M, Wang B, Borghesan M, Brandenburg SM, Franzin R, et al. Physiological hypoxia restrains the senescence-associated secretory phenotype via AMPK-mediated mTOR suppression. Mol Cell 2021; 81(9): 2041-2052.
50. Mijit M, Caracciolo V, Melillo A, Amicarelli F, Giordano A. Role of p53 in the Regulation of Cellular Senescence. Biomolecules 2020; 10(3): 420.
51. Campisi J, Di Fagagna FDA. Cellular senescence: when bad things happen to good cells. Nature Reviews Molecular Cell Biology 2007; 8(9): 729-740.
52. Hsieh J-K, Kletsas D, Clunn G, Hughes AD, Schachter M, Demoliou-Mason C. p53, p21WAF1/CIP1, and MDM2 involvement in the proliferation and apoptosis in an in vitro model of conditionally immortalized human vascular smooth muscle cells. Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology 2000; 20(4): 973-981.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-11-12]

[DOR: 20.1001.1.17359260.1400.31.205.15.1]