Journal of Police Medicine

Summer 2015; Vol. 4, No. 2: 141-146

Original Article

Evaluation of the Anti-cancer Effect of Nano-based Compound of Farnesiferol C on Cancerous Gastric Cell Lines

Received: 5 May 2015 **Revised:** 7 Jun 2015 **Accepted:** 13 Jun 2015

Esmaeil Babaei[1*]
Manuchehr Ghojaie[2]
Zohre Aas[3]
Mohammadali Hosseinpour Feizi[4]

[1]Assistant Prof. in Molecular Genetics, Dept. of Animal Biology, School of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

[2]Associate Prof. in Biochemistry, Dept. of Molecular Biology, School of Basic Sciences, Azad University of Bonab, Bonab, Iran.

[3]MSc in Genetics, Dept. of Animal Biology, School of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

[4]Professor in Radiobiology, Dept. of Animal Biology, School of Natural Sciences, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

[*]**Corresponding Author:**
Esmaiel Babaei
Tel: (+98)4133392686
e-mail: babaei@tabrizu.ac.ir

ABSTRACT

Background: Farnesiferol C, a sesquiterpene coumarin, is one of the biologically active compounds extracted from the roots of Ferula Szowitziana and shows different anti-cancer properties such as anti-proliferation and apoptosis induction. However, the solubility and bioavailability of this phytochemical is poor in vivo and in vitro. Denderosome nanoparticles could improve the solubility of Farnesiferol C and hence its anti-cancer properties. The aim of current study was based on improving the solubility of Farnesiferol C by taking advantage of dendrosome nanoparticles; and subsequently evaluating its cytotoxic effect against gastric adenocarcinoma.

Materials and Methods: The cytotoxic effect of dendrosomal Farnesiferol C was investigated on AGS cells by MTT assay. The cells were then incubated with fresh medium containing serial concentrations of Farnesiferol C (0 to 150 μM) in the form of dendrosomal and void Farnesiferol C for 24 and 48h. Afterward, the toxicity of this botanic compound and its IC50 were measured. Data were analyzed by regression & t-test.

Results: The data illustrate a reverse and significant relation between dendrosomal Farnesiferol C and void Farnesiferol C variables ($P<0.001$). Also, cytotoxic effect of dnedorsomal Farnesiferol C on AGS cells was much more than free Farnesiferol C and affected in low concentrations ($P<0.05$).

Conclusion: The results showed that dendrosomal Farnesiferol C could be an appropriate and safe anti-cancer phytochemical that demands molecular evaluation of its anti-tumor effect on different cancerous and normal cell lines.

Keywords: farnesiferol C, dendrosome, cancer, coumarin

تابستان ۱۳۹۴- دوره ۴ - شماره ۲- صفحات ۱۴۶-۱۴۱

مجله طب انتظامی

مقاله تحقیقی

بررسی اثر ضدّ سرطانی ترکیب نانوئی فارنسیفرول C روی سلول‌های سرطانی معده

تاریخ دریافت: ۱۵ اردیبهشت ۱۳۹۴ **تاریخ اصلاح:** ۱۷ خرداد ۱۳۹۴ **تاریخ پذیرش:** ۲۳ خرداد ۱۳۹۴

چکیده

مقدمه: فارنسیفرول C یکی از ترکیبات بیولوژیکی فعّال مستخرج از ریشه گیاه Ferula szowitziana می‌باشد که دارای اثرات ضدّسرطانی متعددی از جمله مهار تکثیر سلولی و فعال‌سازی آپوپتوز است. با این حال، این ترکیب گیاهی محلولیّت و زیست‌ماندگاری ضعیفی در محیط‌های in vitro و in vivo دارد. نانوذرات دندروزومی قادر به بالا بردن پایداری ترکیبات هیدروفوب گیاهی از جمله کومارین و در نتیجه خواص ضدّسرطانی آن‌ها می‌باشند. هدف از مطالعه حاضر، افزایش محلولیّت و سمیّت فارنسیفرول C از طریق به کارگیری نانوذرات دندروزوم و به دنبال آن ارزیابی اثرات سیتوتوکسیکی آن روی سلول های سرطانی آدنوکارسینومای معده می‌باشد.

مواد و روش‌ها: سمیّت سلولی ترکیب دندروزومی فارنسیفرول C در مقایسه با فرم آزاد آن روی سلول های AGS مورد بررسی قرار گرفت. بدین منظور، سلول‌های AGS در محدوده غلظتی ۱۵۰-۰ μM از فارنسیفرول C و در بازه‌های زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعت تحت تأثیر قرار گرفتند و با استفاده از تست MTT میزان سمیّت آن‌ها به‌صورت IC_{50} ارزیابی گردید. داده‌ها با استفاده از برنامه آماری رگرسیون و t-test تجزیه و تحلیل شدند.

یافته‌ها: داده‌های به‌دست‌آمده نشان داد که بین دو متغیر غلظت فارنسیفرول C و درصد سلول‌های زنده رابطه معکوس و معنی‌داری وجود دارد ($P \leq ۰/۰۰۱$). همچنین، اثر کشندگی نوع دندروزومی فارنسیفرول C در مقایسه با فرم آزاد آن روی سلول‌های سرطانی AGS به‌مراتب بیشتر بوده و در دوزهای پایین‌تری باعث مرگ سلول‌ها شده است ($P \leq ۰/۰۵$).

نتیجه‌گیری: نتایج اولیه به‌دست‌آمده از این تحقیق نشان می‌دهد که فارنسیفرول C می‌تواند کاندیدای دارویی مناسب و بی‌خطری در جهت از بین بردن سلول‌های سرطانی محسوب شود که نیازمند تأیید مولکولی سمیت آن در سطح سلول‌های مختلف سرطانی و نرمال می‌باشد.

کلید واژه‌ها: فارنسیفرول C، دندروزوم، سرطان، کومارین

اسماعیل بابائی[۱*]
منوچهر قوجائی[۲]
زهره آس[۳]
محمدعلی حسینپورفیضی[۴]

[۱]استادیار گروه علوم جانوری، دکترای ژنتیک مولکولی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
[۲]استادیار گروه زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دکترای بیوشیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد بناب، بناب، ایران.
[۳]دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه علوم جانوری، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران
[۴]استاد گروه علوم جانوری، دکترای رادیوبیولوژی، دانشکده علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

[*]نویسنده مسئول:
اسماعیل بابائی
تلفن: ۴۱۳۳۳۹۲۶۸۶(+۹۸)
پست الکترونیک:
babaei@tabrizu.ac.ir

مقدمه

کومارین (۱ و ۲- بنزوپیرون) و همه ترکیبات مشتق از آن جزء ترکیبات فنلی و یکی از فراوان‌ترین متابولیت‌های ثانویه گیاهان می‌باشند که به علّت داشتن عطر شیرین، از دوران عهد باستان به‌عنوان مواد معطّر استفاده می‌شده‌اند. این ترکیبات طیف وسیعی از فعالیّت‌های بیولوژیکی را در انسان نشان می‌دهند. از جمله، دارای فعالیت‌های ضد باکتریایی، ضد انعقادی، ضدالتهابی، ضد اکسیدانی، ضد HIV و ضد توموری می‌باشند [۱]. گونه‌های مختلف Ferula از خانواده Apiaceae مانند آنقوزه و کوما که به‌عنوان داروهای بومی در درمان درد معده، تشنّج و غیره استفاده می‌شوند منابع غنی از کومارین و سزکوئی ترپن کومارین‌ها می‌باشند [۲]. در راستای تحقیق برای یافتن ترکیبات جدید ضدسرطان کومارین‌ها به‌عنوان خانواده بزرگی از ترکیبات طبیعی بسیار مورد توجه قرار گرفته اند. فارنسیفرول C یکی از سزکوئی ترپن کومارین‌ها است که از ریشه

Journal of Police Medicine
Summer 2015; Vol. 4, No. 2: 141-146

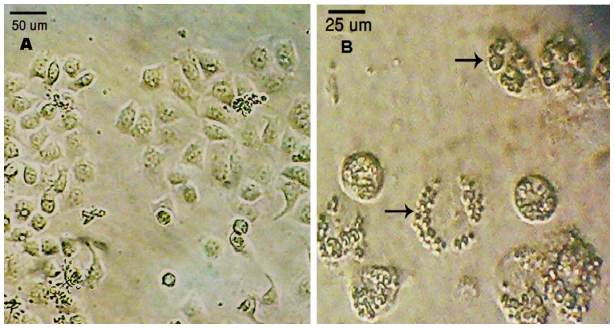
Ferula szowitziana استخراج شده است. خواص ضد توموری، ضد باکتریایی و ضد رگ زائی این ترکیب نشان داده شده است [۳]. با وجود اهمیت ترکیبات گیاهی در طب سنّتی و استفاده گسترده از آن‌ها در درمان بیماری‌های مزمن از جمله سرطان، اغلب این ترکیبات در محیط‌های آبی و فیزیولوژیک بدن نامحلول بوده زیست ماندگاری و جذب ضعیفی دارند [۶-۴]. امروزه برای افزایش محلولیّت داروهای گیاهی در مایعات بدن و به تبع آن افزایش اثرات درمانی‌شان، از ترکیبات مختلفی از جمله میسل‌ها و لیپوزوم ها استفاده می‌شود. دندروزوم‌ها نسل جدیدی از ناقلین هم‌بسپار و خود متجمع هستند که در تحقیقات گذشته این گروه، برای بالا بردن پایداری و خاصیّت ضدّ سرطانی کورکومین در سطح in vitro و in vivo مورد استفاده قرار گرفته‌اند [۷]. در مقایسه با سایر ناقلین دارویی، دندروزوم‌ها از مزایای متعددی از قبیل پایداری، عدم سمیت و زیست‌تخریب‌پذیری برخوردارند [۱۰-۸]. هدف از مطالعه حاضر، افزایش محلولیّت و سمیّت فارنسیفرول C روی سلول‌های سرطانی از طریق به‌کارگیری نانوذرات دندروزوم می‌باشد.

مواد و روش‌ها

کشت سلولی: رده سلولی AGS متعلق به آدنوکارسینومای معده و رده سلولی MEF یا سلول‌های فیبروبلاست جنینی موش به‌عنوان سلول نرمال از انستیتو پاستور ایران تهیه و در محیط کشت RPMI (Gibco,Germany) حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گاوی (Gibco,Germany) (محیط کشت کامل) و انکوباتور (BIOBASE, Germany) با پنج درصد CO_2 و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه و کشت داده شد.

تهیه مواد مورد نیاز: فارنسیفرول C (کومارین) با درجه خلوص ۹۹ درصد مستخرج از گیاه فرولا زویتسیانا بومی آذربایجان غربی و نانوذره دندروزوم O_{400} توسط همکاران در اختیار آزمایشگاه قرار گرفت. به‌منظور تهیه نانوکومارین دندروزومی، طیف غلظتی از کورمارین با مقدارهای متفاوتی از دندروزوم ترکیب گردیده و چگالی نوری آن‌ها توسط اسپکتروفتومتری (ENGLAND، JENWEY) اندازه‌گیری گردید. در نهایت، نسبت یک به ده کومارین به دندروزوم در نظر گرفته شد [۷].

بررسی سمیّت سلولی به روش MTT: سمیت فارنسیفرول C و میزان مرگ و میر سلولی، با استفاده از ماده MTT (3-(4,5-Dimethyl-2-Thiazolyl)-2-5-diphenyle-2-H-tetrazolium bromid) (Sigma,Germany) و بر اساس پروتکل ارائه‌شده توسط سایت پرومگا و به‌صورت IC_{50} ارزیابی شد. بدین منظور، ابتدا تعداد مناسبی از سلول‌های سرطانی و نرمال (۱۲۰۰۰ سلول در هر خانه) در شرایط کاملاً یکسان و در پلیت‌های ۹۶ خانه و ۲۰۰ µl محیط



شکل ۱: مورفولوژی سلول‌های AGS (A) قبل از تیمار(بزرگنمایی ×۲۰) (B) ۴۸ ساعت بعد از تیمار با ۸۰ میکرومولار فارنسیفرول C دندروزومی (بزرگنمایی ×۴۰). علامت فلش وزیکوله شدن سلول‌ها و مرگ آنها را نشان می‌دهد.

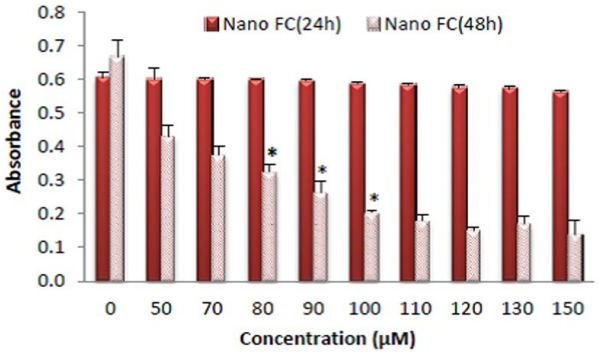
کشت کامل کشت داده شدند. سپس سلول ها در محدوده غلظتی ۱۵۰-۰ µM از فارنسیفرول C در دو فرم نانو و آزاد و در بازه‌های زمانی ۲۴ و ۴۸ ساعت تحت تیمار قرار گرفتند. پس از گذشت بازه‌های زمانی در نظر گرفته شده، به هر خانه ۲۰ µl از محلول MTT (۵mg/ml) اضافه گردید. به منظور متابولیزه شدن رنگ و ایجاد بلورهای فورمازان توسط سلول‌های زنده، پلیت‌ها به مدت چهار ساعت در انکوباتور CO_2 دار قرار داده شدند. سپس پلیت‌ها را از انکوباتور بیرون آورده و محیط حاوی MTT از خانه‌ها خارج گردید. در ادامه، به هر خانه مقدار ۲۰۰ cc از حلال DMSO اضافه گردید. شدت رنگ چاهک‌ها معیاری از زنده ماندن سلول ها می‌باشد. جذب خانه‌ها در طول موج ۵۷۰nm توسط دستگاه ELISA reader (BioTek, U.S.A) اندازه‌گیری شد.

تجزیه و تحلیل آماری: برای آنالیز رابطه بین متغیرهای مقدار غلظت ترکیب فارنسیفرول C و درصد سلول‌های زنده، از آزمون رگرسیون استفاده گردید. همچنین برای تعیین قدرت سمیت فرم نانوئی فارنسیفرول نسبت به فرم آزاد آن، از آزمون t-test برای غلظت ۸۰ میکرومولار (غلظت IC_{50} فرم دندروزومی) استفاده گردید. سطح معنی‌داری، کمتر از ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

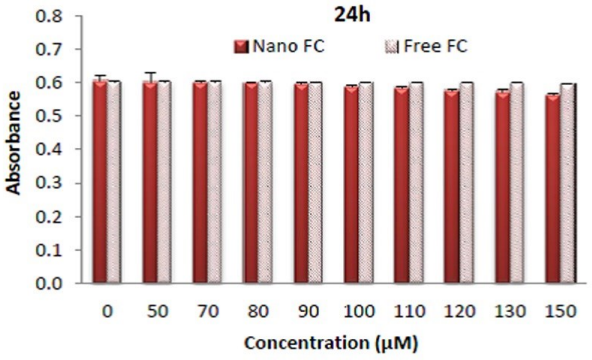
نتایج به‌دست‌آمده بیانگر اثر معنی‌دار نانوذره دندروزوم در بالا بردن محلولیّت، جذب و سمیّت سلولی فارنسیفرول C می‌باشد. همان‌طور که شکل B-۱ نشان می‌دهد سلول‌های تیمار شده با فارنسیفرول C دندروزومی بعد از ۲۴ ساعت شکل طبیعی خود را از دست داده و فرم ویزیکولی به خود گرفته‌اند که نشان از مرگ آن‌ها می‌باشد. درصد سلول‌های زنده، متأثر از مدت‌زمان تیمار و غلظت افزایشی فارنسیفرول C دندروزومی می‌باشد (شکل ۲).

مجله طب انتظامی
تابستان ۱۳۹۴- دوره ۴- شماره ۲- صفحات ۱۴۶-۱۴۱



شکل ۲: تأثیر فارنسیفرول C دندروزومی روی سلول‌های AGS زنده در ۲۴ و ۴۸ ساعت

یافته‌های به‌دست‌آمده از آنالیز رگرسیون نشان داد که بین غلظت فارنسیفرول C و درصد سلول‌های زنده رابطه معنی‌دار و معکوس وجود دارد به‌طوری‌که با افزایش غلظت ترکیب گیاهی فارنسیفرول، درصد سلول‌های کشته‌شده به طرز معنی‌داری افزایش می یابد (جدول ۱) ($P \leq ۰/۰۵$). همچنین نتایج نشان داد که فرم نانوئی فارنسیفرول در غلظت ۴۸ ساعت، دارای IC_{50}=۸۰ µM است این در حالی است که برای فرم آزاد و در محدوده مورد مطالعه ۰-۱۵۰ µM، IC_{50} مناسب به دست نیامد. آنالیز t-test برای دو متغیر فارنسیفرول C دندروزومی و فرم آزاد در غلظت ۸۰ µM و مدت‌زمان اثر ۴۸، حاکی از تأثیر معنی‌دار فرم دندروزومی بود



شکل ۳: تأثیر فارنسیفرول C دندروزومی و آزاد روی سلول‌های AGS در ۲۴ ساعت

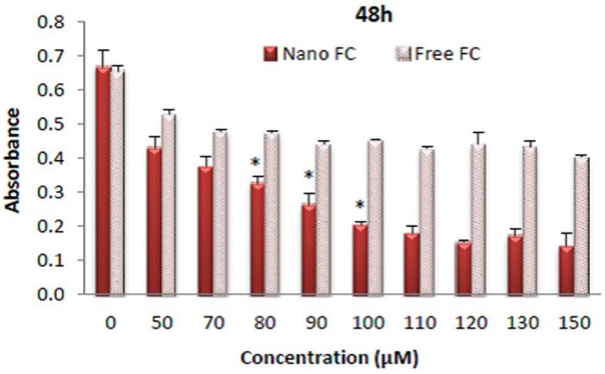
جدول ۱: شاخص‌های آماری رگرسیون چندگانه دوزهای مختلف بر میزان جذب

شاخص‌های آماری رگرسیون چندگانه دوزهای مختلف بر میزان جذب

متغییرهای پیش بین			ضرایب غیراستاندارد		ضرایب استاندارد	آماره آزمون(t)	معناداری	نتایج تحلیل واریانس و مدل رگرسیون
			B	انحراف معیار	Beta			
FC	در ۲۴ ساعت	مقدار ثابت	۰/۶۷۹	۰/۰۰۱۲		۵۵/۸۷۶	<۰/۰۰۱	$F(۱,۲۸) = ۱۰۲/۶۹۲$ Sig<۰/۰۰۱ R^2=۰/۷۸۶ Adj-R^2=۰/۷۸۸
		دوزهای مختلف	-۰/۰۰۱	۰/۰۰۰	-۰/۸۸۶	-۱۰/۱۳۴	<۰/۰۰۱	
	در ۴۸ ساعت	مقدار ثابت	۰/۶۲۵	۰/۰۱۸		۳۵/۰۳۲	<۰/۰۰۱	$F(۱,۲۸) = ۴۲۲/۵۵۴$ Sig<۰/۰۰۱ R^2=۰/۹۳۸ Adj-R^2=۰/۹۳۶
		دوزهای مختلف	-۰/۰۰۴	۰/۰۰۰	-۰/۹۶۸	-۲۰/۵۵۶	<۰/۰۰۱	
Free FC	در ۲۴ ساعت	مقدار ثابت	۰/۶۰۳	۰/۰۰۱		۸۲۹/۵۶۳	<۰/۰۰۱	$F(۱,۲۸) = ۱۰۲/۵۰۳$ Sig=۰/۰۰۱ R^2=۰/۳۰۹ Adj-R^2=۰/۲۸۴
		دوزهای مختلف	-۲/۵۹۹	۰/۰۰۰	-۰/۵۵۶	-۳/۵۳۶	۰/۰۰۱	
	در ۴۸ ساعت	مقدار ثابت	۰/۶۵۵	۰/۰۰۵		۱۲۰/۰۴۳	<۰/۰۰۱	$F(۱,۲۸) = ۳۵۸/۲۴۳$ Sig<۰/۰۰۱ R^2=۰/۹۲۸ Adj-R^2=۰/۹۲۵
		دوزهای مختلف	-۰/۰۰۱	۰/۰۰۰	-۰/۹۶۳	-۱۸/۹۲۷	<۰/۰۰۱	

نتایج حاصل از جدول ۱ نشان می دهد که در سطح اطمینان ۹۵ درصد، متغیرهای مقدار ثابت و دوز می توانند ۷۹ درصد از تغییرات موجود در میزان جذب را تبیین کنند. سهم دوزهای مختلف در تبیین این واریانس ۰/۸۹ می باشد که در سطح اطمینان ۹۹ درصد معنادار است.

Journal of Police Medicine
Summer 2015; Vol. 4, No. 2: 141-146



شکل ۴: مقایسه تأثیر فارنسیفرول C دندروزومی و آزاد روی سلول‌های AGS در ۴۸ ساعت

به‌طوری‌که در این غلظت ۵۰ درصد از سلول‌های سرطانی متأثر از فارنسیفرول C دندروزومی از بین رفته بودند (شکل ۳ و ۴) ($P \leq ۰/۰۵$, IC_{95}=۰/۳۱–۰/۲۱)

همچنین، بررسی اثر کشندگی فارنسیفرول C دندروزومی روی سلول‌های نرمال فیبروبلاست جنینی موشی (MEF) به عنوان کنترل، اثر معنی‌داری از نقطه نظر رشد و تکثیر آن‌ها نشان نداد (نتایج به‌دلیل معنی‌دار نبودن، نشان داده نشده است).

بحث و نتیجه‌گیری

برای افزایش محلولیّت ترکیبات گیاهی در محیط های آبی از حامل‌های دارویی مختلف استفاده می‌شود. در تحقیقات گذشته، دندروزوم‌ها به‌عنوان حامل های ژنی بی خطر، خنثی و زیست‌تخریب‌پذیر برای انتقال ژن به سیستم‌های یوکاریوتی به کار برده شده‌اند [۱۰–۸]. در تحقیق حاضر، برای افزایش محلولیّت و در نتیجه سمیّت فارنسیفرول C روی سلول‌های سرطانی AGS، از این ترکیبات پلیمری استفاده شد. زیرا که این ترکیب هیدروفوب گیاهی فاقد محلولیّت و جذب کافی در سلول‌ها می‌باشد. کومارین‌ها گروه بزرگی از ترکیبات گیاهی هستند که طیف وسیعی از فعالیّت‌های ضد سرطانی همچون مهار رشد سلول‌های سرطانی و متاستاز را از خود نشان می‌دهند [۱۶–۱۱]. اسکولتین[1] با مهار فسفوریلاسیون پروتئین رتینوبلاستوما در سلول‌های لوکمی ۶۰-HL باعث توقف چرخه سلولی در فاز G_1 می‌گردد [۱۵]. استول[2] به طور مؤثری پروموتور S- متالوپروتئیناز ماتریکسی[3] را مهار می‌کند و از این طریق از مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند [۱۶]. جی هو لی[4] و همکارانش در سال ۲۰۱۰ نشان دادند که فارنسیفرول C با مهار فاکتور رشد آندوتلیوم، مانع رگ زایی و متاستاز می‌گردد [۱۷ و ۱۸]. یافته‌های ما بیانگر تأثیر فاحش دندروزوم در افزایش جذب و سمیّت فارنسیفرول C روی سلول‌های AGS است چرا که فارنسیفرول C دندروزومی سمیّت بیشتری بر روی سلول‌های سرطانی مورد مطالعه در مقایسه با فارنسیفرول C آزاد دارد که تأییدی بر پژوهش‌های قبلی است. مطالعات قبلی همکاران نیز نشان‌دهنده تأثیر معنی‌دار این نانو ذرات در بالا بردن پایداری و جذب ترکیبات گیاهی می‌باشد [۷]. در مجموع یافته های فوق حاکی از پتانسیل بالقوه بالای داروئی فارنسیفرول C دندروزومی است که می‌تواند به‌عنوان فاکتور دارویی مهم در کنار سایر روش‌های درمانی قلمداد شود و نیازمند مطالعات بیشتر از جمله تعیین نوع سمیّت اعمال شده روی سلول‌های سرطانی، رمزگشایی مولکولی آن و بررسی تغییرات بیان ژن‌های آپوپتوزی در سلول‌های تحت تیمار فارنسیفرول C دندروزومی و آزاد است. بخشی از این مطالعات در آزمایشگاه ما در دست انجام است.

تشکر و قدردانی

نویسندگان مقاله مراتب تشکر و قدردانی خود را از آزمایشگاه کشت سلول دانشکده دامپزشکی دانشگاه تبریز ابراز می‌دارند. مقاله حاضر، مربوط به یافته‌های طرح تحقیقاتی مصوب در دانشگاه آزاد اسلامی بناب می‌باشد که در خور قدردانی از معاونت پژوهشی آن واحد می‌باشد.

منابع

1. Zquez R, Riveiro ME, Vermeulen MN, Mondillo C, Coombes PH, Crouch NR, et al. Toddaculin, a natural coumarin from Toddalia asiatica, induces differentiation and apoptosis in U-937 leukemic cells. Phytomedicine. 2012; 19(8): 737-46.
2. Dastan D, Salehi P, Reza Gohari A, Zimmermann S, Kaiser M, Hamburger M, et al. Disesquiterpene and sesquiterpene coumarins from Ferula pseudalliacea, and determination of their absolute configurations. Phytochemistry. 2012; 78: 170-78.
3. Choi SU, Kang SK, Kim YS, Kim SK, Lee CO, Park S, et al. Anticancer composition comprising sesquiterpenes isolated from resina ferulae. Google patents. 2004.
4. Shishodia S, Chaturvedi MM, Aggarwal BB. Role of curcumin in cancer therapy. Curr Probl Cancer. 2007; 31(4): 243-305.
5. Corson TW, Crews CM. Molecular understanding and modern application of traditional medicines: triumphs and trials. Cell. 2007; 130(5): 769-74.
6. Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. Trends Pharmacol. Sci. 2009; 30(2): 85-94.
7. Babaei E, Sadeghizadeh M, Hassan ZM, Feizi MAH, Najafi F, Hashemi SM. Dendrosomal curcumin significantly suppresses cancer cell proliferation in vitro and in vivo. Int. Immunopharmacol. 2012; 12(1): 226-34.
8. Balenga NAB, Zahedifard F, Weiss R, Sarbolouki MN, Thalhamer J, Rafati S. Protective efficiency of dendrosomes as novel nano-sized adjuvants for

[1:] Esculetin, [2:] Osthole, [3:] Matrix metalloproteinase- S, [4:] Jae-Ho Lee

DNA vaccination against birch pollen allergy. J Biotechnol. 2006; 124(3): 602-14.
9. Sadeghizadeh M, Ranjbar B, Damaghi M, Khaki L, Sarbolouki MN, Najafi F, et al. Dendrosomes as novel gene porters-III. J. Chem. Technol. Biotechnol. 2008; 83(6): 912-20.
10. Sarbolouki MN, Sadeghizadeh M, Yaghoobi MM, Karami A, Lohrasbi T. Dendrosomes: a novel family of vehicles for transfection and therapy. J. Chem. Technol. Biotechnol. 2000; 75(10): 919-22.
11. Kim HH, Sik Bang S, Seok Choi J, Han H, Kim I-H. Involvement of PKC and ROS in the cytotoxic mechanism of anti-leukemic decursin and its derivatives and their structure activity relationship in human K562 erythroleukemia and U937 myeloleukemia cells. Cancer lett. 2005; 223(2): 191-201.
12. Fong WF, Zhang JX, Wu JYC, Tse KW, Wang C, Cheung HY, et al. Pyranocoumarin(+/-)-4'-O-acetyl-3'-O-angeloyl-cis-khellactone induces mitochondrial -dependent apoptosis in HL-60 cell. Planta Med. 2004; 70(06): 489-95.
13. Thati B, Noble A, Creaven BS, Walsh M, McCann M, Kavanagh K, et al. RETRACTED: In vitro anti-tumour and cyto-selective effects of coumarin-3-carboxylic acid and three of its hydroxylated derivatives, along with their silver-based complexes, using human epithelial carcinoma cell lines. Cancer lett. 2007; 248(2): 321-31.
14. Thati B, Noble A, Creaven BS, Walsh M, McCann M, Kavanagh K, et al. RETRACTED: A study of the role of apoptotic cell death and cell cycle events mediating the mechanism of action of 6-hydroxycoumarin-3-carboxylatosilver in human malignant hepatic cells. Cancer lett. 2007; 250(1): 128-39.
15. Lacy A, O'Kennedy R. Studies on coumarins and coumarin-related compounds to determine their therapeutic role in the treatment of cancer. Curr. Pharm. Des. 2004; 10(30): 3797-811.
16. Venuqopala KN, Rashmi V, Odhav B. Review on natural coumarin lead compounds for their pharmacological activity. Biomed Res Int. 2013;2013.
17. Zare Karizi AR, Omidi M, Fallah Hoseyni H, Yazdani D, Reza zade SH, Irvani N, et al. Review of pharmacological effect of ferula assa foetida. J. Med. Plants. 1390; (40): 17-25, (Persian).
18. Lee JH, Choi S, Lee Y, Lee HJ, Kim KH, Ahn KS, et al. Herbal compound farnesiferol C exerts antiangiogenic and antitumor activity and targets multiple aspects of VEGFR1 (Flt1) or VEGFR2 (Flk1) signaling cascades. Mol. Cancer Ther. 2010; 9(2): 389-99.
19. Mashinchian O, Salehi R, Dehghan G, Aganejad A, Davaran S, Omidi Y. Novel thermosensitive poly (N-isopropylacrylamide-co- vinylpyrrolidone-co-methacrylic acid) nanosystems for delivery of natural products. Int. J. Drug Delivery. 2010; 2(4): 278-86.