مقاله پژوهشی

ارزیابی تأثیر کمپلکس شیف باز Cu^{2+} N,N´-dipyridoxyl (1,2 diaminobenzene) بر فرآیند آنژیوژنز در پرده کوریوآلانتوئیک و بیان ژن‌های VEGF و VEGF-R

سهیلا یدامانی[۱]، علی نعمتی*[۲]، مسعود همایونی تبریزی[۳]، سمیرا یدامانی[٤]

تاریخ دریافت ۱۳۹۷/۰۵/۲۶ تاریخ پذیرش ۱۳۹۷/۰۸/۰۵

چکیده

پیش‌زمینه و هدف: آنژیوژنز نقش مهمی در رشد تومور و متاستاز سرطان دارد، بنابراین ترکیباتی که باعث مهار فرآیند آنژیوژنز شوند، می‌توانند از رشد تومور جلوگیری کنند. اخیراً کمپلکس‌های شیف باز به دلیل خواص ضد سرطانی، آنتی‌اکسیدانتی و غیره که دارند، اهمیت پیدا کرده‌اند. در این پژوهش اثر ضد رگ زایی کمپلکس شیف باز مس بر روی پرده کوریوآلانتوئیک موردبررسی قرار گرفته است.

مواد و روش‌ها: جهت انجام تحقیق از ۴۰ عدد تخم‌مرغ نطفه‌دار استفاده شد. بعد از ۴۸ ساعت انکوباسیون، پنجره بر روی تخم‌مرغ‌ها ایجاد شد و در روز هشتم با کمپلکس شیف باز تیمار شدند. روز دوازدهم از نمونه‌ها عکس تهیه شد. تعداد و طول عروق خونی و سپس وزن و طول جنین‌ها اندازه‌گیری شد. از فن Real Time PCR در بررسی تغییرات بیان ژن‌های VEGF و VEGF-R بر روی سلول‌های MCF7 استفاده شد.

یافته‌ها: بررسی نتایج نشان داد که کمپلکس شیف باز قادر است به‌طور معنی‌داری تعداد و طول عروق خونی را کاهش دهد. همچنین با افزایش غلظت کمپلکس وزن و طول جنین‌ها نیز کاهش یافت. بررسی بیان ژن‌ها (VEGF و VEGF-R) نشان داد که کمپلکس شیف باز مس (II) قادر به مهار بیان ژن‌ها می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری: نتایج حاکی از آن است که این ترکیب می‌تواند فرآیند آنژیوژنز را کاهش و مهار کند. بنابراین می‌توان آن را به‌عنوان کاندیدایی در درمان بیماری‌های پاتولوژیک نظیر سرطان معرفی نمود.

کلمات کلیدی: کمپلکس شیف باز مس، آنژیوژنز، پرده کوریوآلانتوئیک، Real Time PCR

مجله پزشکی ارومیه، دوره بیست و نهم، شماره نهم، ص ۶۵۰-۶۴۲، آذر ۱۳۹۷

آدرس مکاتبه: مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد مشهد، گروه زیست‌شناسی، تلفن: ۹۸۹۱۵۵۰۴۶۹۴۰

Email: neamati.ali@gmail.com

مقدمه

آنژیوژنز یا رگ زایی، تشکیل مویرگ‌های جدید از عروق قبلی می‌باشد. رگ زایی در حالات متفاوت پاتولوژیک از قبیل رشد و متاستاز تومور، آرتریت روماتوئید و نیز در روندهای فیزیولوژیک نظیر رشد و نمو اندام‌ها، ترمیم زخم و تولیدمثل نقش مهمی دارد (۱). برای اولین بار در سال ۱۹۷۱ فولکمن فرضیه وابسته بودن رشد تومورها به رگ زایی را مطرح کرد. تحقیقات بعدی نشان داد که رشد و متاستاز تومورها بستگی به ایجاد رگ‌های جدید و رفع نیازهای تغذیه‌ای تومور دارد. تا پیش از دهه ۱۹۶۰ دانشمندان اعتقاد داشتند که سلول‌های توموری موادی را ترشح می‌کنند که باعث گشادشدن رگ‌های خونی شده و بدین ترتیب مواد غذایی برای رشد تومور فراهم می‌شود. ولیکن امروزه اعتقاد دارند که سلول‌های توموری موادی را ترشح می‌کنند که باعث جوانه زدن رگ‌های قبلی و رگ زایی می‌شود (۲). مدل‌های آزمایشگاهی آنژیوژنز که از سال‌های پیش تا حال حاضر در تحقیقات بررسی فرآیند آنژیوژنز مورداستفاده قرار گرفته‌اند شامل مدل‌های *In vitro* و *In vivo* می‌شوند. مدل‌های *In vitro* به مدل‌های دوبعدی و سه‌بعدی تقسیم می‌شوند که به مسیر سازمان‌دهی دوباره سلول‌ها بستگی دارند (۳). متداول‌ترین مدل‌های *In vivo* شامل مدل پرده کوریوآلانتوئیک جوجه (CAM) (۴) و آنژیوژنز قرنیه (۵) می‌شوند. شیف بازها

[۱] کارشناسی ارشد گروه زیست شناسی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

[۲] دانشیار گروه زیست شناسی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران (نویسنده مسئول)

[۳] استادیار گروه زیست شناسی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

[٤] کارشناسی ارشد گروه زیست شناسی، واحد مشهد، دانشگاه آزاد اسلامی، مشهد، ایران

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]

دسته‌ای از کی لیت‌ها می‌باشند که توانایی تشکیل پیوندهای کئوردیناتی را با بعضی از یون‌های فلزی (از طریق گروه آزومتین و گروه فنولیک یا هر دو گروه) دارند (۶-۹). شیف بازها دارای کاربردهای متنوعی در بسیاری زمینه‌ها از قبیل شیمی مواد (۱۰) شیمی آلی (۱۱)، علوم بیولوژیکی (۱۲) و شیمی معدنی (۱۳) هستند. شیمی لیگاندهای شیف باز و کمپلکس‌های فلزی آن‌ها به دلیل سنتز آسان آن‌ها و طیف گسترده کاربردی آن‌ها ازجمله در زمینه ضد سرطانی، ضد قارچی، ضد باکتریایی موردتوجه قرار گرفته‌اند (۱۴-۱۷). همچنین شیف بازهای پیریدوکسال (pyridoxal) و کمپلکس‌های فلزی آن‌ها در فعالیت‌های بیولوژیکی مفید واقع شده‌اند (۱۸-۲۰). پیریدوکسال آنالوگ نزدیک ویتامین B_6 (پیریدوکسین) می‌باشد (۲۱). هدف از این پژوهش بررسی خاصیت ضد رگزایی (پرده کوریوالانتوئیک) ترکیب Cu^{2+}-N,N´ dipyridoxyl(1,2 diaminobenzene) می‌باشد که این ترکیب دارای حلقه پیریدوکسال است.

مواد و روش کار

تست CAM:

به‌منظور بررسی اثر ضد رگ زایی کمپلکس شیف باز مس در غلظت‌های متفاوت از تست CAM (chorioallantoic membrane) استفاده شده است. ابتدا ۴۰ عدد تخم‌مرغ نطفه‌دار نژاد ROSS از شرکت مرغداران طوس تهیه شد و سپس تخم‌مرغ‌ها توسط الکل تمیز و به دستگاه جوجه‌کشی (شرایط دستگاه شامل دمای ۳۸ درجه سانتی‌گراد و رطوبت ۶۰-۵۵٪) منتقل شدند. بعد از ۴۸ ساعت انکوباسیون، در شرایط استریل به‌وسیله پنس در سمت پهن تخم‌مرغ سوراخی کوچک و متعاقب آن در سمت پهلویی پنجره ایجاد کرده و محل آن را به‌وسیله چسب مخصوص و پارافین استریل پوشانده و مجدداً تخم‌مرغ‌ها به دستگاه جوجه‌کشی منتقل شدند. تخم‌مرغ‌ها به‌طور تصادفی در گروه‌های ۸ تایی شامل: گروه اول نمونه‌های کنترل (فاقد تیمار)، گروه دوم شاهد آزمایشگاهی (نرمال سالین)، گروه سوم تیمار با ۱۰۰۰µg/mL کمپلکس شیف باز مس (II)، گروه چهارم تیمار با ۵۰۰µg/mL کمپلکس شیف باز مس (II)، گروه پنجم تیمار با ۲۵۰µg/mL کمپلکس شیف باز مس (II) تقسیم شدند. در زمان تیمار (روز هشتم انکوباسیون) تخم‌مرغ‌ها برش‌هایی از اسفنج ژلاتینی بر روی پرده کوریوآلانتوئیک جنین جوجه قرار گرفت و تیمار نمونه‌ها (در یک مرحله) در این محل انجام گردید. پس از اتمام، پنجره تخم‌مرغ‌ها بسته و مجدداً به دستگاه منتقل شدند. در روز دوازدهم، پنجره تخم‌مرغ‌ها برداشته و از تمامی آن‌ها توسط استرئومیکروسکوپ عکس تهیه شد. پس از عکس‌برداری از پرده کوریوآلانتوئیک کل نمونه‌ها، جنین‌ها را برداشته و وزن و طول فرق سری- نشیمنگاهی آن‌ها با ترازوی دیجیتال و کولیس اندازه‌گیری شد (۲۲).

کشت سلول، استخراج RNA و سنتز cDNA:

سلول‌های MCF7 از پژوهشکده بوعلی مشهد تهیه شد و به‌منظور بررسی بیان ژن‌های VEGF و VEGF-R، رده سلولی MCF7 کشت داده شد. سلول‌های MCF7 به مدت ۴۸ ساعت با غلظت‌های ۶۲/۵، ۱۲۵ و ۲۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر از کمپلکس شیف باز مس تیمار شدند. غلظت ۱۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، IC_{50} به‌دست‌آمده (IC_{50} غلظتی از کمپلکس شیف باز مس که سبب مهار بقای ۵۰ درصد سلول‌ها می‌شود) از تست MTT می‌باشد که دلیل انتخاب غلظت‌ها جهت تیمار است. جهت استخراج RNA از کیت High pure کمپانی Roche و جهت سنتز cDNA، از کیت سنتز cDNA فرمنتاز استفاده گردید. از فن Real-time PCR برای مطالعه تغییرات بیان ژن‌های مربوط به رگ زایی مورد استفاده شد. در این فن از ژن GAPDH به‌عنوان ژن کنترل استفاده گردید. بعد از سنتز cDNA با استفاده از پرایمرهای مخصوص، Real-time PCR به کمک دستگاه BioRad انجام گرفت.

تجزیه‌وتحلیل آماری داده‌ها:

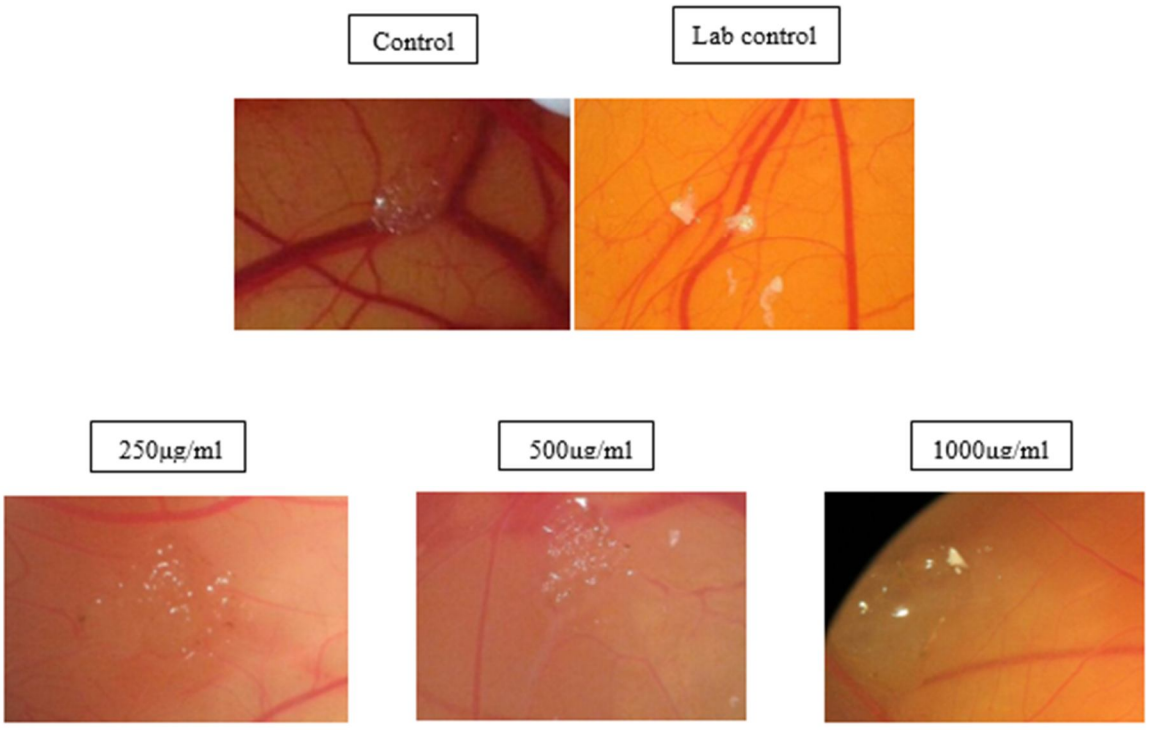
تصاویر به‌دست‌آمده به‌منظور شمارش و اندازه‌گیری تعداد و طول عروق خونی توسط نرم‌افزار Image j بررسی گردیدند. میانگین شاخص‌های اندازه‌گیری شده به کمک نرم‌افزار SPSS با آزمون آماری ANOVA و در سطح معنی‌داری $p<0.05$ تحلیل شد.

یافته‌ها

بررسی اثرات مورفولوژیکی کمپلکس شیف باز مس (II) در تست CAM:

از تست CAM به‌منظور بررسی تأثیر شیف باز بر روی میزان رگ زایی استفاده گردید. تصاویر (شکل ۱) حاصل از این تست نشان می‌دهد که در گروه‌های تیمار شده توسط کمپلکس شیف باز مس (II)، تعداد و طول عروق نسبت به گروه کنترل کاهش قابل‌توجهی داشته است درحالی‌که بین گروه کنترل با گروه شاهد آزمایشگاهی تفاوتی وجود ندارد.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]



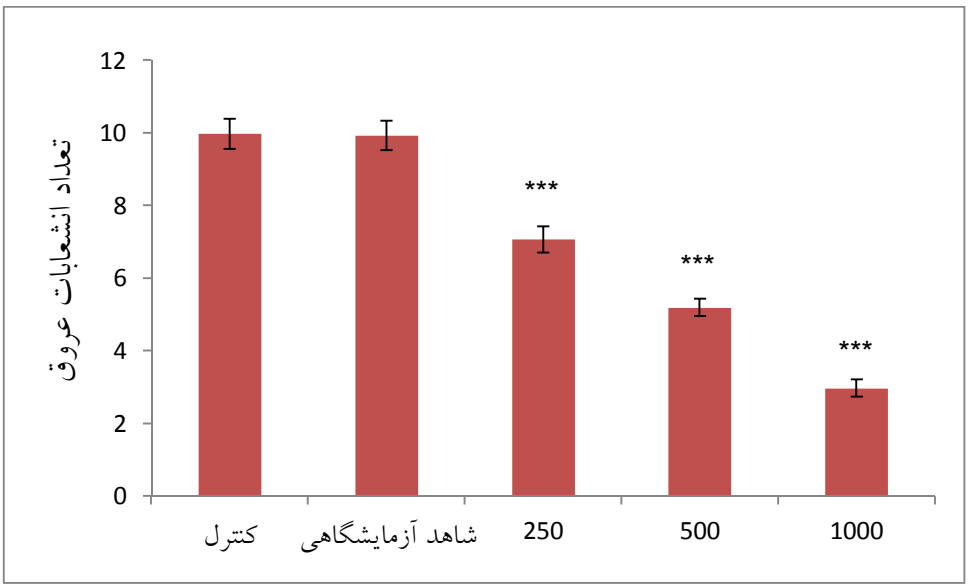
شکل (۱): تصاویر مورفولوژیک از میزان رگ زایی پرده کوریوالانتوئیک جوجه حاصل از تیمار با غلظت‌های مختلف کمپلکس شیف باز مس (II) می‌باشد.

بررسی طول و انشعابات عروق خونی در تیمار با کمپلکس شیف باز مس (II):

نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که تعداد و طول عروق خونی در گروه شاهد آزمایشگاهی در مقایسه با گروه کنترل تفاوت قابل‌توجهی وجود ندارد به‌عبارتی‌دیگر وجود نرمال سالین به‌تنهایی قادر به کاهش یا مهار رگ زایی نیست ولیکن در گروه‌های تحت تیمار با کمپلکس شیف باز مس (II) به‌طور معنی‌داری ($P<۰/۰۰۱$) تعداد و طول عروق خونی نسبت به گروه کنترل کاهش یافته است که این نشان‌دهنده خاصیت ضد رگ زایی این ترکیب می‌باشد (نمودار ۲).



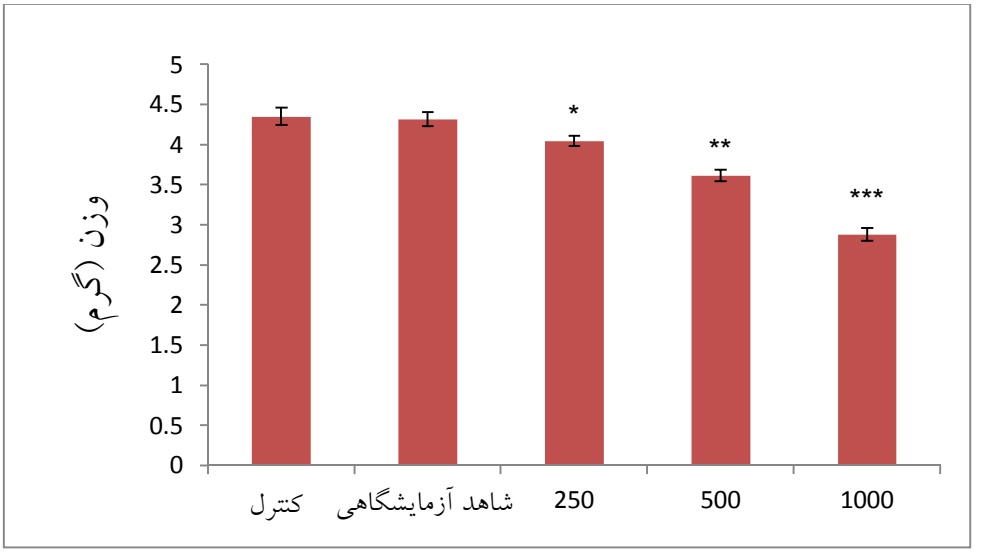
[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]



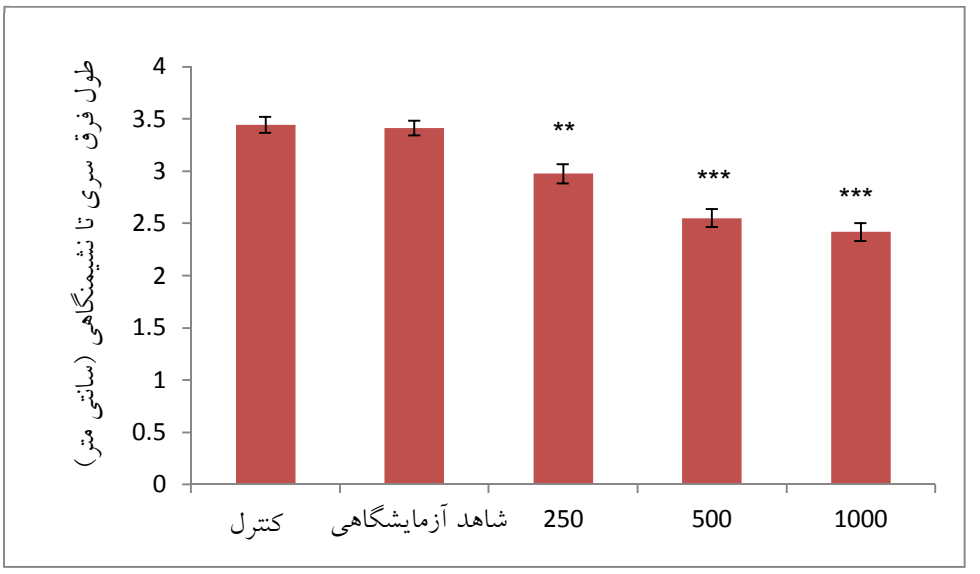
نمودار (۲): میانگین طول و تعداد عروق خونی پرده کوریوآلانتوییک جوجه تیمار شده با غلظت‌های مختلف کمپلکس شیف باز مس (II) (۱۰۰۰، ۵۰۰ و ۲۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) در مقایسه با گروه کنترل. تفاوت در سطح $P<0/05^{x}$، $P<0/01^{xx}$ و $P<0/001^{xxx}$ معنی‌دار می‌باشد.

بررسی طول و وزن جنین‌های جوجه تیمار شده با کمپلکس شیف باز مس (II):

نتایج حاصل از این بررسی نشان داد که کمپلکس شیف باز مس (II) بر روی اندازه و وزن جنین‌ها تأثیر معنی‌داری گذاشته است. در گروه اول (وزن جنین‌ها) نسبت به گروه کنترل کاهش معنی‌داری در حد $P<0/05$ نشان می‌دهد. درحالی‌که با افزایش غلظت اثر بر روی وزن جنین‌ها نیز افزایش یافته است (گروه دوم $P<0/01$ و گروه سوم $P<0/001$). در بررسی طول جنین‌ها معنی‌داری در گروه اول در حد $P<0/01$ است اما با افزایش غلظت کمپلکس شیف باز مس (II)، طول جنین کاهش بیشتری نسبت به گروه کنترل نشان داد (نمودار ۳).



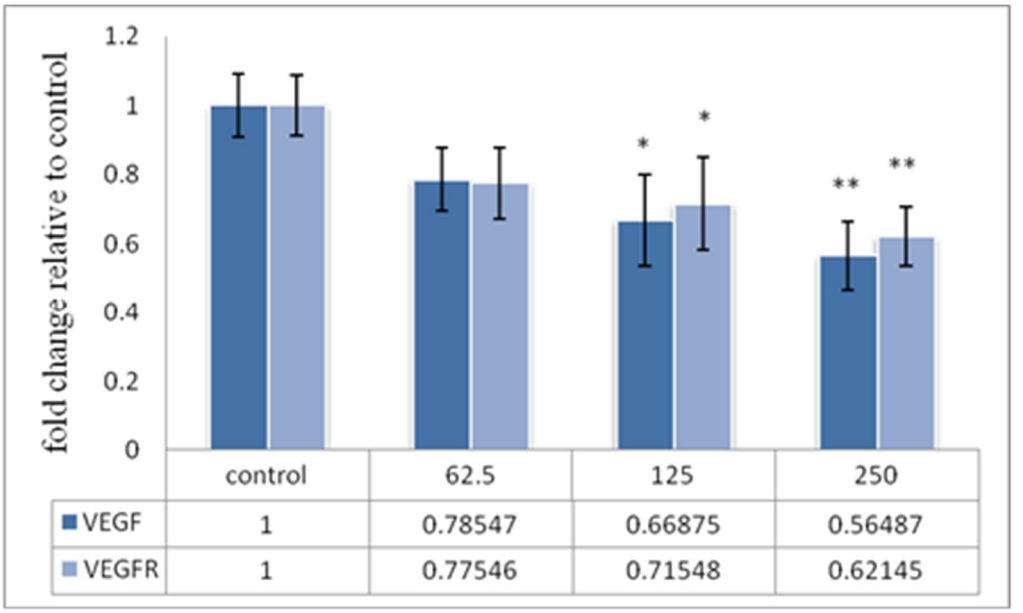
[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]



نمودار (۳): میانگین وزن و طول فرق سری تا نشیمنگاهی جنین‌های تیمار شده با غلظت‌های مختلف کمپلکس شیف باز مس (II) (۱۰۰۰، ۵۰۰ و ۲۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) در مقایسه با گروه کنترل. تفاوت در سطح $^{*}P<۰/۰۵$، $^{**}P<۰/۰۱$ و $^{***}P<۰/۰۰۱$ معنی‌دار می‌باشد.

تغییرات بیان ژن‌های VEGF و VEGFR در سلول‌های MCF7 تحت تیمار با کمپلکس شیف باز مس (II):

ژن VEGF یکی از مهم‌ترین ژن‌های دخیل در پدیده رگ زایی می‌باشد که تغییرات بیان آن در سلول‌ها نشان می‌دهد که کمپلکس شیف باز مس (II) اثر مهاری بر بیان این ژن داشته است. اثر مهاری وابسته به غلظت است. کمپلکس شیف باز مس (II) همچنین قادر به مهار بیان ژن VEGF-R می‌باشد.



شکل (۴): تغییرات بیان ژن VEGF و VEGF-R در سلول‌های MCF7 تیمار شده با غلظت‌های مختلف کمپلکس شیف باز مس (II). تفاوت در سطح $^{*}P<۰/۰۵$، $^{**}P<۰/۰۱$ و $^{***}P<۰/۰۰۱$ معنی‌دار می‌باشد.

بحث و نتیجه‌گیری

یکی از مشخصه‌های تومورهای سرطانی، توانایی رگ زایی می‌باشد. رگ‌های خونی جدیدی توسط تومورها ایجاد می‌شود که

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]

اکسیژن و مواد غذایی موردنیاز برای رشد خود را فراهم می‌کند. بنابراین درمانی که سبب جلوگیری از رگ زایی جدید توسط تومور سرطانی شود، باعث جلوگیری از تغذیه رسانی به تومور می‌شود و درنتیجه رشد تومور متوقف می‌گردد. لذا استفاده از داروهایی که قادرند رگ زایی را تحت کنترل قرار دهند روش شایعی جهت درمان بیماری‌هایی نظیر تومورهای پیشرفته، متاستاز، ورم مفاصل و غیره که رگ زایی در آن‌ها افزایش قابل‌توجهی دارد، محسوب می‌شود (۲۳، ۲۴). شیف بازها بالقوه داروهای ضد سرطانی نیز هستند و زمانی که از شیف بازها در تهیه کمپلکس‌های فلزی استفاده می‌گردد خاصیت ضد سرطانی این کمپلکس‌ها در مقایسه با لیگاند آزاد تقویت می‌شود (۲۵). ترکیبات ویتامین B_6 مانند پیریدوکسال ۵-فسفات، پیریدوکسال، پیریدوکسین و پیریدوکسامین دارای اثرات ضد رگ زایی و ضد سرطان هستند (۲۶). در مطالعه‌ای از ترکیبات پیریدوکسال ۵-فسفات، پیریدوکسال، پیریدوکسین و پیریدوکسامین به‌منظور مهار آنژیوژنز استفاده شد. نتایج حاصل از مطالعه مذکور اثر ضد رگ زایی پیریدوکسال ۵-فسفات و پیریدوکسال را نشان داد و می‌توان پیشنهاد کرد که اثر ضدتوموری بالای ویتامین B_6 ممکن است از طریق سرکوب رگ زایی باشد (۲۷). نتایج حاصل از این پژوهش نشان می‌دهد که کمپلکس شیف باز مس (II) که یک شیف باز پیریدوکسال می‌باشد، می‌تواند تعداد و طول عروق خونی (شکل ۲) را در پرده کوروآلانتوئیک جوجه به‌طور معنی‌داری کاهش دهد. همچنین با افزایش غلظت، وزن و طول جنین‌ها کاهش پیدا کرد. با مقایسه نتایج مطالعه حاضر و مطالعه‌های پیشین که بر روی کمپلکس‌های شیف باز پیریدوکسال انجام شده است می‌توان این‌طور بیان کرد که کمپلکس شیف باز مس (II) به دلیل دارا بودن پیریدوکسال در ساختار خود دارای خاصیت ضد رگ زایی است و اثرات معنی‌داری بر فرآیند مهار رگ زایی دارد. در نتیجه می‌توان از این ترکیب به‌منظور مهار آنژیوژنز به‌عنوان یک روش درمانی استفاده نمود. بررسی تغییرات بیان ژن‌های VEGF و VEGF-R نشان داد که کمپلکس شیف باز مس (II) قادر به مهار بیان ژن‌های مذکور می‌باشد که تأییدی بر خاصیت ضدرگزایی این ترکیب است.

سپاسگزاری

بدین‌وسیله نویسندگان مقاله از کارشناسان آزمایشگاه زیست‌شناسی دانشگاه آزاد اسلامی مشهد کمال تشکر و قدردانی را دارند که در فراهم آوردن امکانات این تحقیق همکاری لازم را مبذول داشتند.

References:

1. Ruhrberg C. Endogenous inhibitors of angiogenesis. J Cell Sci 2001;114(18): 3215-6.
2. Weidner N, Folkman J, Pozza F, Bevilacqua P, Allred EN, Moore DH, et al. Tumor angiogenesis: a new significant and independent prognostic indicator in early-stage breast carcinoma. J Natl Cancer Inst 1992;84(24): 1875-87.
3. Vailhé B, Vittet D, Feige J-J. In vitro models of vasculogenesis and angiogenesis. Lab Invest 2001;81(4): 439.
4. Auerbach R, Kubai L, Knighton D, Folkman J. A simple procedure for the long-term cultivation of chicken embryos. Develop Biol 1974;41(2): 391-4.
5. Gimbrone MA, Leapman SB, Cotran RS, Folkman J. Tumor dormancy in vivo by prevention of neovascularization. J Experimen Med 1972;136(2): 261-76.
6. Cozzi PG. Metal–Salen Schiff base complexes in catalysis: practical aspects. Chem Soc Rev 2004;33(7): 410-21.
7. Gupta K, Sutar AK. Catalytic activities of Schiff base transition metal complexes. Coord Chem Rev 2008;252(12-14): 1420-50.
8. Holm RH, Solomon EI, Majumdar A, Tenderholt A. Comparative molecular chemistry of molybdenum and tungsten and its relation to hydroxylase and oxotransferase enzymes. Coord Chem Rev 2011;255(9-10): 993-1015.
9. Jazdzewski BA, Tolman WB. Understanding the copper–phenoxyl radical array in galactose oxidase: contributions from synthetic modeling studies. Coord Chem Rev 2000;200: 633-85.
10. Bréfuel N, Vang I, Shova S, Dahan F, Costes J-P, Tuchagues J-P. Fe II Spin crossover materials based on dissymmetrical N 4 Schiff bases including 2-pyridyl and 2R-imidazol-4-yl rings: Synthesis,

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]

crystal structure and magnetic and Mössbauer properties. Polyhedron 2007;26(8): 1745-57.

11. Praveen C, Kumar KH, Muralidharan D, Perumal P. Oxidative cyclization of thiophenolic and phenolic Schiff's bases promoted by PCC: a new oxidant for 2-substituted benzothiazoles and benzoxazoles. Tetrahedron 2008;64(10): 2369-74.
12. Li Y-F, Liu Z-Q. Ferrocenyl Schiff base as novel antioxidant to protect DNA against the oxidation damage. Eur J Pharm Sci 2011;44(1-2): 158-63.
13. Nair MS, Arish D, Joseyphus RS. Synthesis, characterization, antifungal, antibacterial and DNA cleavage studies of some heterocyclic Schiff base metal complexes. J Saudi Chem Soc 2012;16(1): 83-8.
14. Balasubramanian K, Karvembu R, Prabhakaran R, Chinnusamy V, Natarajan K. Synthesis, spectral, catalytic and antimicrobial studies of PPh3/AsPh3 complexes of Ru (II) with dibasic tridentate O, N, S donor ligands. Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc 2007;68(1): 50-4.
15. Jayabalakrishnan C, Karvembu R, Natarajan K. Catalytic and antimicrobial activities of new ruthenium (II) unsymmetrical Schiff base complexes. Transition Metal Chemistry 2002;27(7): 790-4.
16. Prabhakaran R, Geetha A, Thilagavathi M, Karvembu R, Krishnan V, Bertagnolli H, et al. Synthesis, characterization, EXAFS investigation and antibacterial activities of new ruthenium (III) complexes containing tetradentate Schiff base. J Inorganic Biochemistry 2004;98(12): 2131-40.
17. Refat M, Sadeek S. Preparation and characterization of Tin (II) complexes with isomeric series of Schiff bases as ligands. J Korean Chem Soc 2006;50(2): 107-15.
18. Elsayed SA, Noufal AM, El-Hendawy AM. Synthesis, structural characterization and antioxidant activity of some vanadium (IV), Mo (VI)/(IV) and Ru (II) complexes of pyridoxal Schiff base derivatives. J Mol Structure 2017;1144: 120-8.
19. Mukherjee T, Pessoa JC, Kumar A, Sarkar AR. Formation of an unusual pyridoxal derivative: characterization of Cu (II), Ni (II) and Zn (II) complexes and evaluation of binding to DNA and to human serum albumin. Inorganica Chim Acta 2015;426: 150-9.
20. Rosu T, Pahontu E, Reka-Stefana M, Ilies D-C, Georgescu R, Shova S, et al. Synthesis, structural and spectral studies of Cu (II) and V (IV) complexes of a novel Schiff base derived from pyridoxal. Antimicrobial activity. Polyhedron 2012;31(1): 352-60.
21. Berg JM, Tymoczko JL, Stryer L, Stryer L. Biochemistry. 5th ed. WH Freeman and Company New York: 2002.
22. Mousavi M, Baharara J, Zafar-Balanezhad S, Shaheokh-Abadi K. The effect of saffron aqua extract on angiogenesis in chick chorioalantoic membrane. Zahedan J Res Med Sci 2014;16(3): 55-8.
23. Quesada AR, Muñoz-Chápuli R, Medina MA. Anti-angiogenic drugs: from bench to clinical trials. Med Res Rev 2006;26(4): 483-530.
24. ZAFAR BS, Parivar K, Baharara J, MOHSENI KH. The effect of rapamycin on angiogenesis in chick chorioalantoic membrane. 2009.
25. Basak S, Sen S, Banerjee S, Mitra S, Rosair G, Rodriguez MG. Three new pseudohalide bridged dinuclear Zn (II) Schiff base complexes: Synthesis, crystal structures and fluorescence studies. Polyhedron 2007;26(17): 5104-12.
26. Mizushina Y, Xu X, Matsubara K, Murakami C, Kuriyama I, Oshige M, et al. Pyridoxal 5′-phosphate is a selective inhibitor in vivo of DNA

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]

polymerase α and ε. Biochem Biophys Res Commun 2003;312(4): 1025-32.

27. Matsubara K, Matsumoto H, Mizushina Y, Mori M, Nakajima N, Fuchigami M, et al. Inhibitory effect of glycolipids from spinach on in vitro and ex vivo angiogenesis. Oncol Rep 2005;14(1): 157-60.

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]

Original Article

EVALUATION OF EFFECT SCHIFF BASE COMPLEX CU^{2+} N, N´-DIPYRIDOXYL (1,2 DIAMINOBENZENE) ON ANGIOGENESIS PROCESS ON CHORIOALLANTOIC MEMBRANE AND GENES EXPRESSION OF VEGF AND VEGF-R

Soheyla Yadamani[1], Ali Neamati[2], Masoud Homayouni[3], Samira Yadamani[4]*

Received: 18 Aug, 2018; Accepted: 26 Oct, 2018

Abstract

***Background & Aims*:** Angiogenesis plays an important role in tumor growth and metastasis of cancer; therefore, compounds that inhibit the angiogenesis process can prevent tumor growth. Recently, Schiff base complexes have become important due to properties such as anticancer, anti-oxidant, and the like. In this study, the angiogenesis effect of the copper Schiff base complex on the chorioallantoic membrane was investigated.

***Materials & Methods*:** to do research from 40 egg spatula were used. After 48 hours of incubation, a window was cut on eggs and were treated by Schiff base complex on the eighth day. On the twelfth day, photographs were taken from the samples. The number and length of blood vessels, and then the weight and length of the embryos were measured. Technique of Real Time PCR were used to study the change genes expression of VEGF and VEGF-R on MCF7 cells.

***Results*:** The results showed that the Schiff base complex was able to significantly reduce the number and length of blood vessels. Also, by increasing the complex concentration, the weight and length of the embryos decreased. Investigating the genes expression (VEGF and VEGF-R) showed that the Schiff base complex cu (II) were able to inhibit genes expression.

***Conclusion*:** The results indicate that this combination can reduce and inhibit the process of angiogenesis. Therefore, it can be introduced as a candidate in treatment to pathological diseases such as cancer.

***Keywords*:** Copper Schiff base complex, Angiogenesis, Chorioallantoic membrane, Real Time PCR

Address: Department of Biology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran
Tel: +989155046940
Email: neamati.ali@gmail.com

SOURCE: URMIA MED J 2018: 29(9): 650 ISSN: 1027-3727

[1] *MSc., Department of Biology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran*
[2] *Associate Professor, Department of Biology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran (Corresponding Author)*
[3] *Assistant Professor, Department of Biology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran*
[4] *MSc., Department of Biology, Mashhad Branch, Islamic Azad University, Mashhad, Iran*

[Downloaded from umj.umsu.ac.ir on 2024-03-29]