



دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی رفسنجان

دانشکده پزشکی

گروه بیوشیمی بالینی

بررسی سطح سرمی لپتین، آدیپونکتین و PCSK و بیان ژن لپتین و آدیپونکتین در سلول های تک هسته ای خون محیطی در زنان مبتلا به سندروم تخمدان پلی کیستیک مراجعه کننده به بیمارستان علی بن ابی طالب و مقایسه با زنان سالم در سال ۱۳۹۶

اساتید راهنما:

دکتر علیرضا خوشدل

دکتر محمدعلی فهمیده کار

اساتید مشاور:

دکتر مسعود ترک زاده ماهانی

دکتر محمدعلی فهمیده کار

نگارش:

مهديه ظهوریان

تابستان ۱۳۹۸

شماره پایان نامه: ۱۲۰

چکیده

مقدمه: هر ناهنجاری در سطح چربی (کلسترول، تری گلیسیرید، لیپوپروتئین‌ها و غیره) در بدن به‌عنوان اختلال چربی یا دیس لیپیدمی نامیده می‌شود. چاقی یک عامل خطر برای بیماری‌های قلبی عروقی، دیابت نوع ۲، مقاومت به انسولین و هایپرلیپیدمی بوده، باعث بروز چندین نوع سرطان شده و به‌عنوان یک چالش بهداشتی عمده مطرح است. گیاه شوید با نام علمی *graveolens Anethum* و نام لاتین Dill در اکثر نقاط جهان می‌روید. ترکیبات اصلی موجود در گیاه شوید عبارت‌اند از: دی کارون (D-Carvone)، دی لیمونن (D-Limonene). مطالعات قبلی نشان دادند که دی لیمونن، دارای خواص متعدد از جمله آنتی‌اکسیدانی، ضد سرطان و هایپوگلیسمی و کاهنده چربی‌های خون است. علی‌رغم کاربردهای درمانی زیاد مواد استخراج‌شده از گیاهان دارویی دارای برخی محدودیت‌ها و چالش‌هایی نیز می‌باشد. برای بهبود این محدودیت از نیوزوم‌ها به‌عنوان حامل‌های دارویی استفاده می‌شود.

مواد و روش‌ها: سلول‌های HepG2 در محیط کشت RPMI1640 کشت داده شدند. پس از تهیه فرمولاسیون نیوزومی و قراردادن ماده مؤثره دی لیمونن درون آن‌ها غلظت‌های (۱۰،۲۰،۱۰۰ میکرومولار) دی لیمونن و نیوزوم حاوی دی لیمونن به سلول‌ها اضافه شد و سمیت سلولی بعد از گذشت ۲۴ ساعت با تست MTT بررسی شد. همچنین تأثیر دی لیمونن و نیوزوم حاوی دی لیمونن بر بیان ژن‌های دخیل در متابولیسم چربی از جمله ACC1، FAS، LDLR، LXR α ، SREBP-1c در غلظت ۲۰ میکرومولار با روش Real Time PCR مورد بررسی قرار گرفت.

نتایج: بر اساس داده‌های ما در سلول‌های HepG2 پس ۲۴ ساعت تیمار با دی لیمونن و فرم نیوزومی آن کاهش بیان قابل توجهی در ژن‌های LXR α ، SREBP-1C و ژن‌های هدف آن، از جمله FAS، ACC1 و افزایش بیان قابل توجهی در ژن LDLR مشاهده شد. تأثیرات فرم نیوزومی بر بیان همه ژن‌های بررسی‌شده بیش از دی لیمونن آزاد بود. نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج به‌دست‌آمده تأثیرات مثبت دی لیمونن و فرم نانو آن در ایجاد اثرات هایپولیپیدمیک اثبات گردید. همچنین تأثیر نانوحامل نیوزومی در افزایش اثرگذاری ترکیب دی لیمونن هم بر زنده‌مانی سلول‌ها و هم بر بیان ژن‌های بررسی‌شده به‌وضوح رؤیت شد. به‌این ترتیب می‌توان از دی لیمونن و خصوصاً فرم نیوزومی آن در بهبود دیس لیپیدمی و چاقی و سایر اختلالات متابولیک بهره برد.

کلمات کلیدی: دی لیمونن، نیوزوم، دیس لیپیدمی

Survey on the effect of D-Limonene and niosome containing D-Limonene on a number of genes involved in lipid metabolism in HepG2 cell line.

Abstract:

Introduction: Dyslipidemia is a disorder in metabolism and amount of lipids (cholesterol, triglycerides, lipoproteins, etc) in the body. Obesity is a risk factor for cardiovascular disease, type 2 diabetes, insulin resistance, and hyperlipidemia, causing several types of cancer, and is a major health challenge. *Anethum graveolens* (dill) is an herbal plant cultivated in various regions worldwide. The main constituents of dill are: D-Carvone, D-Limonene. Previous studies have shown that D-Limonene has many properties including antioxidant, anticancer and hypoglycemic and hypolipidemic. Despite the many therapeutic uses of extracts from medicinal plants, there have some limitations and challenges. The niosomes are used as drug delivery system to improve this restriction.

Methods: HepG2 cells were cultured in RPMI1640 medium. After preparation of niosomal formulation and loading D- Limonene into them, Concentrations of (1,10,20 μ M) D- Limonene and niosomes containing D- Limonene were added to cells and cytotoxicity was assessed after 24 h by MTT assay. In addition, the effect of D- Limonene and niosomes containing D- Limonene on the expression of genes involved in lipid metabolism including ACC1, FAS, LDLR, LXR α , SREBP-1c at concentration of 20 μ M was evaluated by Real Time PCR method.

Results: According to our data, HepG2 cells after 24 hours of treatment with D-Limonene and its niosomal formulation showed a significant decrease in expression of SREBP-1C, LXR α and its target genes, including FAS, ACC1 and increased expression of LDLR. The effects of the niosomal formulation on expression of all the genes above were greater than that of free D-Limonene.

Conclusions: Based on the results, the positive effects of D-Limonene and its niosomal form on the development of hypolipidemic effects were confirmed. The effect of niosomal nanocarriers on enhancing the effect of D-Limonene on both cell viability and gene expression was clearly observed. Thus, D-Limonene and especially its niosomic form can be used to improve dyslipidemia and obesity and other metabolic disorders.



Rafsanjan University of Medical Sciences
Medical School
Clinical Biochemistry Department

Survey on the effect of D-Limonene and niosome containing D-Limonene on a number of genes involved in lipid metabolism in HepG2 cell line.

Supervisors:

Dr. Mahdi Mahmoodi
Dr. Mohammad Reza Hajizadeh

Advisors:

Dr. Masoud Torkzadeh Mahani
Dr. Mohammad Ali Fahmidehkar

By:

Hanieh Maleki

Summer 2019

Thesis number:120