

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ



دانشگاه اراک

دانشکده علوم پایه

پایان نامه کارشناسی ارشد زیست شناسی (گرایش ژنتیک)

بررسی اثر ضدسرطانی عصاره اتانلی جلبک سبز دونالیلا سالینا با استفاده از برخی روش های

Chemofx assay

Study effect of anti cancer ethanol extract Dunaliella salina by

using some metods of Chemofx assay

پژوهشگر

اعظم موسی زاده فارسیجانی

استاد راهنما

جناب آقای دکتر احمد همتا

استاد مشاور

جناب آقای دکتر مجید مهدیه

شهریور ۹۲



تقدیم به پدر و مادر

همسر و فرزندان عزیزم

که باور بودن، جسارت خواستن، عظمت رسیدن

و تمام تجربه های یکتا و زیبای زندگیم مدیون حضور سبزشان

است.





با تشکر از اساتیدی که درسشان بی منت و کردارشان بی آرایش بود

بالاخص استاد بزرگوارم جناب آقای دکتر احمد همتا

که در تمام مدت تحصیل

متانت و صبوریشان

مایه امید و

رهنمودهایشان روشنگر راهم بود.





تشکر ویژه از استاد ارجمند

جناب آقای دکتر مجید مهدیه

که در تمامی مراحل بی دریغ یاریم دادند .



چکیده

مقدمه: سرطان پستان (Breast Cancer)، علت اصلی مرگ در زنان میانسال می باشد. بدلیل شیوع این بیماری، تلاش جهت دستیابی به داروهایی با عوارض جانبی کمتر، ضروری می باشد. ریز جلبک دونالیلا سالینا (Donaliella Salina) با تولید ترکیبات آنتی اکسیدان، حائز اهمیت می باشد. در این تحقیق، اثرات ضدسرطانی عصاره دونالیلا سالینا و تاثیر آن بر سایتوتوکسیته داروی تاکسول، بر سلولهای 4T1 مستخرج از تومور پستانی موش ویستار (BALB/c) بررسی گردید .

مواد و روش ها: دونالیلا سالینا در محیط جانسون کشت شد و پس از برداشت و شستشو با بافر فسفات (Phosphate Buffered Salin)، در برودت خشک و جهت تهیه عصاره اتانلی، استفاده گردید. سلولهای 4T1 در محیط RPMI (Royal Park Memorial Institute) کشت و با غلظت های $0-100 \mu\text{g/ml}$ و $0-20 \text{ nM/L}$ عصاره جلبکی و تاکسول و ترکیب ۱:۱ از دو ماده، در زمانهای ۴۸-۲۴-۶ ساعت تیمار شدند. سایتوتوکسیته، توسط تست MTT بررسی شد.

آنالیز HPLC (High Performance Liquid Chromatography) جهت تعیین بتا کاروتن عصاره، انجام گردید .

نتایج: توسط HPLC، میزان بتا کاروتن در عصاره جلبکی را تعیین شد. با تست MTT مشخص شد عصاره جلبکی اثر کشندگی بر سلولهای 4T1 داشته و کشندگی تاکسول را افزایش می دهد LD50 عصاره و تاکسول، مربوط به تیمار ۴۸ ساعته بود و بترتیب $36/43 \mu\text{g/ml}$, $6/42 \text{ nM/L}$ محاسبه شد. در ترکیب عصاره- تاکسول LD50 تاکسول به $3/482 \text{ nM/L}$ در تیمار ۲۴ ساعته کاهش یافت.

نتیجه گیری: عصاره جلبکی اثر سایتوتوکسیک بر سلولهای 4T1 داشت و در ترکیب با تاکسول، کشندگی آنرا افزایش داد. بنابراین ریز جلبک دونالیلا، با هدف دستیابی به داروی ضد سرطان می تواند مورد بررسی بیشتر قرار گیرد .

واژه های کلیدی: دونالیلا سالینا، بتا کاروتن، تاکسول، سرطان پستان

فصل اول (مقدمه)

- ۱-۱) پیشگفتار..... ۱
- ۲-۱) کلیات..... ۲
- ۱-۲-۱) سرطان..... ۲
- ۲-۲-۱) سرطان پستان..... ۴
- ۳-۲-۱) آناتومی پستان..... ۶
- ۴-۲-۱) پستان فعال و غیرفعال..... ۷
- ۵-۲-۱) فیزیولوژی پستان..... ۸
- ۱-۵-۲-۱) تکامل و عملکرد پستان..... ۸
- ۶-۲-۱) فاکتورهای خطر برای سرطان پستان..... ۹
- ۱-۶-۲-۱) فاکتورهای خطر هورمونی..... ۹
- ۲-۶-۲-۱) مکانیسم اثرافزایش مواجهه با استروژن در ایجاد سرطان پستان..... ۱۰
- ۳-۶-۲-۱) فاکتورهای خطر غیرهورمونی..... ۱۶
- ۷-۲-۱) نقش فاکتورهای ژنتیکی در بروز سرطان پستان..... ۱۷
- ۸-۲-۱) جهش در DNA میتوکندریایی و سرطان پستان..... ۲۰
- ۹-۲-۱) مرحله بندی سرطان پستان..... ۲۱
- ۱۰-۲-۱) هیستوپاتولوژی سرطان پستان..... ۲۸

- ۲۸(Carcinoma In Situ) کارسینوم درجا (۱-۱۰-۲-۱)
- ۲۹.....(Lobular Carcinoma In Situ) کارسینوم لوبولار درجا (۲-۱۰-۲-۱)
- ۳۰..... (Ductal Carcinoma In Situ) کارسینوم داکتال درجا (۳-۱۰-۲-۱)
- ۳۲..... (Invasive Carcinoma) کارسینوم مهاجم پستان (۴-۱۰-۲-۱)
- ۳۵.....(۱۱-۲-۱) روشهای تشخیص سرطان پستان.....
- ۳۶.....(۱۲-۲-۱) پیش آگهی سرطان پستان.....
- ۳۷.....(۱۳-۲-۱) بیومارکرها.....
- (۱-۱۳-۲-۱) بیومارکهای انتخاب شده پیش آگهی دهنده و پیش بینی کننده برای سرطان
پستان.....
- ۳۸.....(۱-۱-۱۳-۲-۱) شاخص های تکثیر.....
- ۳۹.....(۲-۱-۱۳-۲-۱) شاخص های آپتوز.....
- ۴۰.....(۳-۱-۱۳-۲-۱) شاخص های آنژیوژنز.....
- ۴۰.....(۴-۱-۱۳-۲-۱) گیرنده های فاکتور رشد و فاکتورهای رشد.....
- ۴۱.....(۵-۱-۱۳-۲-۱) رسپتور هورمونهای استروئیدی.....
- ۴۲.....(۶-۱-۱۳-۲-۱) P53 و سرطان پستان.....
- ۴۲.....(۱۴-۲-۱) بیان همزمان بیومارکرها
- ۴۳.....(۱۵-۲-۱) درمان سرطان پستان.....
- ۴۷.....(۱۶-۲-۱) نقش تاموکسیفن (Tamoxifen) در درمان سرطان پستان.....
- ۴۸.....(۱۷-۲-۱) داروهای مهارکننده آروماتاز (Aromataz) و درمان سرطان پستان.....

- (۱-۲-۱۷-۱) آنزیم آروماتاز و وضعیت استروژن در خانمها بعد از دوران یائسگی.....۴۹
- (۱-۲-۱۷-۲) مهار آروماتاز و فارماکولوژی آن در محیط خارج از بدن.....۵۰
- (۱-۲-۱۷-۳) مهارکننده های آروماتاز در محیط داخل و کاهش استروژن پلاسما و بافتها ۵۲
- (۱-۲-۱۷-۴) عوارض جانبی مصرف مهار کننده های آروماتاز.....۵۲
- (۱-۲-۱۸) روشهای نوین در درمان سرط..ان با استفاده از القاء آپوپتوز.....۵۴
- (۱-۲-۱۸۱) آپوپتوز.(Apoptosis).....۵۴
- (۱-۲-۱۸-۱-۱) مسیر داخلی آپوپتوز (Intrinsic Pathway).....۵۵
- (۱-۲-۱۸-۲) مسیر خارجی آپوپتوز (Extrinsic Pathway).....۵۷
- (۱-۲-۱۸-۳) نقش ارگانل های سیتوپلاسمی در آپوپتوز.....۶۰
- (۱-۲-۱۸-۲) آپوپتوز و درمان سرطان.....۶۰
- (۱-۲-۱۸-۱) داروهایی که مسیرهای آپوپتوتیک را هدف قرار می دهند.....۶۰
- (۱-۳) نقش گیاهان در درمان سرطان.....۶۲
- (۱-۳-۱) برخی از داروهای بدست آمده از گیاهان با خواص ضد سرطانی.....۶۵
- (۱-۳-۲) جلبکها و کاربرد آنها در بیوتکنولوژی و درمان سرطان.....۶۸
- (۱-۲-۳-۱) جلبکها (Algae).....۶۸
- (۱-۲-۳-۲) تقسیم بندی جلبک ها.....۶۸
- (۱-۲-۳-۳) مصارف جلبک ها.....۶۹
- (۱-۲-۳-۴) کاربرد جلبک ها در تهیه دارو.....۶۹
- (۱-۴) مروری بر مطالعات گذشته.....۷۰

- ۷۰.....(۱-۴-۱) کاربرد ریز جلبک دونالیا سالینا در بیوتکنولوژی و صنایع دارویی.....
- ۷۰.....(۱-۴-۱) جنس دونالیا (Donaliella salina).....
- ۷۴.....(۲-۴-۱) شناسایی ژن‌ها و پروتئین‌ها.....
- ۷۵.....(۳-۴-۱) تنظیم استرس نمکی در دونالیا سالینا.....
- ۷۶.....(۴-۴-۱) ایجاد ایزوپرینوئیدها در دونالیا سالینا.....
- ۷۸.....(۵-۴-۱) مسیر MEP.....
- ۷۹.....(۶-۴-۱) بیوسنتز کارتوئوئیدها.....
- ۸۰.....(۷-۴-۱) بیوسنتز لیپیدها.....
- ۸۰.....(۸-۴-۱) دست ورزی های ژنتیکی انجام شده در ریزجلبک ها (دونالیا سالینا).....
- ۸۲.....(۹-۴-۱) ژنوم ریزجلبک دونالیا سالینا.....
- ۸۶.....(۱۰-۴-۱) کاربرد ریزجلبک دونالیا در درمان سرطان.....
-(۱۱-۴-۱) مکانیزم های مولکولی اثر ضد سرطانی عصاره ی اتانلی ریزجلبک دونالیا
سالینا.....
- ۹۰.....(۵-۱) تکنیک ها.....
- ۹۰.....(۱-۵-۱) کشت سلول.....
- ۹۲.....(۱-۱-۵-۱) مراحل کشت سلول.....
- ۹۶.....(۲-۵-۱) روش های رنگ سنجی MTT و تریپان بلو.....
-(۳-۵-۱) بررسی مورفولوژی و آپوپتوزنیک هسته سلولی با استفاده از رنگهای هوخست و
پروپیدیوم آیوداید.....
- ۹۸.....(۴-۵-۱) کروماتوگرافی مایع با کارایی بالا (HPLC).....

۱۰۰.....(۱-۵-۵) کشت ریز جلبک ها

۱۰۱.....(۱-۵-۵) انواع سیستمهای کشت ریز جلبکها

۱۰۴.....(۱-۶) اهداف تحقیق

فصل دوم(مواد و روش ها)

۱۰۶.....(۱-۲) مقدمه

۱۰۸.....(۲-۲) مراحل انجام تحقیق

۱۰۸.....(۱-۲-۲) تهیه سلولهای رده $4T_1$ و کشت سلولها

۱۰۹.....(۲-۲-۲) تهیه عصاره ی اتانلی ریز جلبک دونالیلا سالینا

۱۱۲.....(۲-۲-۳) آنالیز عصاره جلبکی توسط HPLC

(۲-۲-۴) بررسی تاثیر کشندگی عصاره اتانلی جلبک دونالیلا سالینا ، تاکسول و ترکیب

عصاره-تاکسول بر سلولهای رده $4T_1$ با روش MTT و تریپان بلو..... ۱۱۵

۱۱۷(۱-۴-۲-۲) آنالیز داده ها

(۲-۲-۵) بررسی تغییرات مورفولوژی و آپوپتوتیک سلولهای تیمار شده با عصاره، تاکسول و

ترکیب عصاره-تاکسول..... ۱۱۷

فصل سوم(نتایج)

-۳)

Error!(۱)مقدمه

Bookmark not defined.

۱۲۰.....(۲-۳) آنالیز HPLC

(۳-۳) بررسی سایتوتوکسیتی عصاره جلبکی و داروی تاکسول و اثر همزمان این دو

ترکیب بر سلولهای رده $4T_1$ ، بروش MTT و تریپان بلو..... ۱۲۲

(۳-۳-۱) نتایج سنجش مرگ و میر سلولهای سرطانی تحت تیمار با عصاره جلبکی، تاکسول و عصاره-تاکسول بر اساس تست MTT..... ۱۲۲

(۳-۳-۲) بررسی مرگ و میر سلولهای سرطانی تحت تیمار با عصاره جلبکی، تاکسول و عصاره-تاکسول بر اساس تست تریپان بلو..... ۱۲۸

(۳-۴) بررسی سایتوتوکسیته تاکسول در مقایسه با ترکیب عصاره-تاکسول..... ۱۳۴

(۳-۵) بررسی تغییرات مورفولوژی هسته سلولهای سرطانی با استفاده از رنگهای فلورسنت هوخست و پروپدیوم آیوداید..... ۱۳۶

فصل چهارم (بحث و نتیجه گیری)

(۴-۱) مقدمه..... ۱۴۰

(۴-۲) تاکسول و اثر سایتوتوکسیته آن بر سلولهای رده 4T1..... ۱۴۱

(۴-۳) بررسی اثر سایتوتوکسیته عصاره اتانلی ریز جلبک دونالیلا سالینا بر سلولهای رده 4T1..... ۱۴۳

(۴-۴) بررسی اثر سایتوتوکسیته ترکیب عصاره تاکسول بر سلولهای رده 4T1..... ۱۴۷

(۴-۵) بررسی تغییرات مورفولوژی هسته سلولهای تیمار شده..... ۱۴۸

(۴-۶) نتیجه گیری..... ۱۴۸

(۴-۷) پیشنهادات..... ۱۴۹

فصل پنجم (پیوست ها)

(۵-۱) محلولهای مورد نیاز جهت کشت سلولهای رده

4T1..... ۱۵۰

(۵-۱-۱) محیط کشت RPMI..... ۱۵۰

(۵-۱-۲) بافر سالیین فسفات (PBS)..... ۱۵۰

- ۱۵۱(۲-۵)محلولهای مورد نیاز جهت سنجش حیات سلولهای 4T1.....
- ۱۵۱.....(۱-۲-۵)محلول تریپان بلو.....
- ۱۵۱(۲-۲-۵)محلول MTT.....
- ۱۵۱.....(۳-۵)محلولهای مورد نیاز جهت بررسی مورفولوژی هسته سلولها.....
- ۱۵۱.....(۱-۳-۵)محلول فلورسنت هوخست (Hoechst).....
- ۱۵۱.....(۲-۳-۵)محلول فلورسنت پروپیدیوم آیوداید (PI).....
- ۱۵۱.....(۴-۵)محیط کشت جانسون (Jhonson).....

فهرست اشکال

صفحه

- ۱-۱: وقوع تدریجی جهش‌ها در سلول سرطانی..... ۳
- ۲-۱: آناتومی پستان..... ۷
- ۳-۱: عملکرد رسپتورهای استروژن در تحریک بیان ژن‌های هدف..... ۱۲
- ۴-۱: مسیرهای ژنومیک و غیر ژنومیک رسپتورهای استروژن..... ۱۴
- ۵-۱: نمایش میزان فراوانی ژنهای دخیل در ایجاد سرطان پستان..... ۱۸
- ۶-۱: عملکرد BRCA1 و BRCA2 در ترمیم DNA..... ۱۹
- ۷-۱: مراحل گسترش سرطان پستان..... ۲۱
- ۸-۱: سرطان پستان در مرحله I..... ۲۳
- ۹-۱: سرطان پستان در مرحله IIA..... ۲۴
- ۱۰-۱: سرطان پستان در مرحله IIB..... ۲۵
- ۱۱-۱: سرطان پستان در مرحله IIIA..... ۲۶
- ۱۲-۱: سرطان پستان در مرحله IIIB..... ۲۶
- ۱۳-۱: سرطان پستان در مرحله IIIC..... ۲۷
- ۱۴-۱: سرطان پستان در مرحله IV..... ۲۸
- ۱۵-۱: کارسینومای لو بولار درجا (LCIS)..... ۳۰
- ۱۶-۱: کارسینومای داکتال درجا (DCIS)..... ۳۱
- ۱۷-۱: مکانیسم عمل تاموکسی‌فن..... ۴۸
- ۱۸-۱: مکانیسم عمل مهارکننده‌های آروماتاز..... ۴۹

- ۱۹-۱: نمایش مسیر های داخلی خارجی آپوتوز..... ۵۹
- ۲۰-۱: سلول های جلبک دونا لایلا در محیط های کشت مختلف..... ۷۳
- ۲۱-۱: تبدیل ایزوپنتیل دی فسفات به بتاکاروتن..... ۷۷
- ۲۲-۱: مسیر MEP در ریز جلبک دونالیلا لینا..... ۷۸
- ۲۳-۱: رنگ آمیزی هسته ی سلول ها با رنگ های فلورسنت هوخست و پروپدیوم آیوداید..... ۹۹
- ۲۴-۱: نوع و درصد ترکیبات حاصل از ریز جلبکها و سیانو باکتری ها ۱۰۴
- ۱-۲: کشت ریز جلبک دونالیلا در محیط کشت جانسون..... ۱۱۱
- ۲-۲: نگهداری جلبک در شرایط نوری مناسب..... ۱۱۱
- ۳-۲: برداشت جلبک از طریق سانتریفوژ..... ۱۱۲
- ۴-۲: خشک کردن جلبک در برودت..... ۱۱۲
- ۵-۲: جدا کردن عصاره ی جلبکی با استفاده از اتانل خالص..... ۱۱۳
- ۶-۲: تهیه عصاره خشک توسط دستگاه concentrator..... ۱۱۳
- ۷-۲: انحلال عصاره جلبکی در اتانول با استفاده از حمام اولتراسونیک..... ۱۱۴
- ۸-۲: فیلتراسیون محلول عصاره توسط فیلتر سر سرنگی..... ۱۱۴
- ۹-۲: تزریق عصاره جلبکی و استاندارد بتا کاروتن به دستگاه HPLC..... ۱۱۵
- ۱۰-۲: دریافت منحنی های مربوط به عصاره و استاندارد بتا کاروتن..... ۱۱۵
- ۵-۳: تصاویر سلولهای تحت تیمار با عصاره و ترکیب عصاره- تاکسول..... ۱۳۶
- ۱-۵-۳: تصاویر هسته سلولهای رنگ آمیزی شده با رنگ فلور سنت هوخست..... ۱۳۷
- ۲-۵-۳: تصاویر هسته سلولهای رنگ آمیزی شده با رنگ فلورسنت پروپدیوم آیوداید..... ۱۳۸

فهرست جدولها و نمودارها

صفحه

۱-۲: محیط کشت جانسون Jhonson.....	۱۱۱
۱-۳: منحنی کالیبراسیون استاندارد بتا کاروتن.....	۱۲۰
۲-۳: منحنی مربوط به عصاره جلبکی و استاندارد بتا کاروتن.....	۱۲۱
جدول ۱: میانگین مرگ و میر سلول های رده 4T1 تیمار شده با عصاره جلبکی به روش MTT.....	۱۲۳
نمودار ستونی ۱: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با عصاره جلبکی به روش MTT.....	۱۲۳
نمودار خطی ۱: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با عصاره جلبکی به روش MTT.....	۱۲۴
جدول ۲: میانگین مرگ و میر سلول های رده 4T1 تیمار شده با تاکسول به روش MTT.....	۱۲۵
نمودار ستونی ۲: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با تاکسول به روش MTT.....	۱۲۵
نمودار خطی ۲: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با تاکسول به روش MTT.....	۱۲۶
جدول ۳: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با ترکیب عصاره - تاکسول به روش MTT.....	۱۲۷
نمودار ستونی ۳: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با ترکیب عصاره - تاکسول به روش MTT.....	۱۲۷
نمودار خطی ۳: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با ترکیب عصاره - تاکسول به روش MTT.....	۱۲۸
جدول ۴: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با عصاره جلبکی به روش تریپان بلو.....	۱۲۹
نمودار ستونی ۴: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با عصاره جلبکی به روش تریپان بلو.....	۱۲۹

نمودار خطی ۴: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با عصاره جلبکی به روش تریپان بلو..... ۱۳۰

جدول ۵: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با تاکسول به روش تریپان بلو..... ۱۳۱

نمودار ستونی ۵: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با تاکسول به روش تریپان بلو..... ۱۳۱

نمودار خطی ۵: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با تاکسول به روش تریپان بلو..... ۱۳۲

جدول ۶: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با ترکیب عصاره - تاکسول به روش تریپان بلو..... ۱۳۳

نمودار ستونی ۶: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با ترکیب عصاره - تاکسول به روش تریپان بلو..... ۱۳۳

نمودار خطی ۶: میانگین مرگ و میر سلول های رده T1۴ تیمار شده با ترکیب عصاره - تاکسول به روش تریپان بلو..... ۱۳۴

نمودار ۷: مقایسه سایتو توکسیتی تاکسول با ترکیب عصاره تاکسول..... ۱۳۴

جدول ۷: مقایسه سایتو توکسیتی تاکسول با ترکیب عصاره تاکسول..... ۱۳۵

Abbreviations

ATM	Ataxia Telangiectasia Mutated
ATF	Activating Transcription Factor
Ap-1	Activator protein-1
BARD-1	BRCA1-Associated Ring Domain protein 1
Bax	Bcl-2 associated X protein
BRCA-1	Breast cancer susceptibility gene 1
Brud	Bromodeoxy uridine
cAMP	Cyclic Adenosine Mono Phosphate
CARD	Caspase Recruitment domain
CA4P	Combrestatin A-4 Phosphate
CAT	Chloramphenicol Acetyl Transferase
CcND1	Cyclin D1
CIS	Carcinoma In Situ
CLL	Chronic Lymphocytic Leukemia
CNB	Core Needle Biopsy
CRE	cAMP Response Elements
DCIS	Ductal Carcinoma In Situ
DD	Death Domain
DED	Death Effector Domain
DISC	Death Inducing Signaling Complex
DMAPP	Dimethyl Allyl Pyrophosphate

DS	Donaliella Salina
DXR	D-Xylulose-5-Phosphate Reducto isomerase
EEDS	Ethanol Extract of Dunaliella salina
EGFR	Epidermal Growth Factor Receptor
ER	Estrogen Receptor
ESTS	Expressed Sequenc Tags
FBS	Fetal Bovin Serum
FNA	Fine Needle Aspiration
FSH	Follicle Stimulating Hormone
GGPP	Geranyl Geranyl Diphosphate
GnRH	Gonadotropin Releasing Hormone
HbSAg	HepatitisB Surface Antigen
HDL	High Density Lipoprotein
HER-2	Human Epidermal growth factor Receptor-2
HPLC	High Performance Liquid Chromatography
IC	Invasive Carcinoma
IPP	Isopentenyl PyroPhosphate
LCIS	Lobular Carcanoma In Situ
LH	Luteinazing Hormone
LKB-1	Liver Kinase B-1
MAPK	Mitogen Activated Protein Kinase
MDM2	Murine Touble minute 2

MEP	2-Methyl-D-Erythritol Phosphate
MLH1	Mutl Homolog-1
MSH2	Muts homolog-2
MVA	MeValonate
NF-κB	Nuclear Factor Kapp B
NR	Nitrate Reductace
PAT	Protein Aeetyl Transferase
PBS	Phosphate Buffered Salin
PCNA	Proliferating Cell Nuclear Antigene
PF	Prognostic Factors
PI3K	Phospho Inositide-3-Kinase
PKA	Protein Kinase A
PR	Progestrone Receptor
Psy	Phytoene synthase
PTEN	Phosphatase and Tensin homolog
Puma	P53 upregulated modulator of Apoptosis
RPMI	Royal Park Memorial Institute
SGI	Soint Genome Institute
SP-1	Specificity Protein1
STAT	Signal Transducers and Activators of Transcription
STK	Serine Threonine Kinase
SV40	Simian Virus40