Feyz Medical Sciences Journal
2025, Volume 29, Issue 5
Pages: 447-456
Doi: 10.48307/FMSJ.2025.29.5.447
Original Article

Evaluation of the cytotoxic effects of diclofenac on pancreatic cancer cells (PANC-1) compared to non-cancerous embryonic kidney cells (HEK293)

Yasaman Aliyan [1], Rahim Ahmadi [2], Tahereh Ghaderi Barmi [3], Sajedeh Asrar [4], Nooshin Amini [5*]

[1]Department of Biology, Faculty of Advanced Sciences and Technology, Tehran University of Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[2] Department of Biology, Avicenna International College, Budapest, Hungary
[3] Department of Biology, Faculty of Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[4] Department of Biology, East Tehran Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
[5] Member of Global Research, Education, and Event Network (GREEN), Iran

[*]**Corresponding author: Nooshin Amini,** Member of Global Research, Education, and Event Network (GREEN), Iran
Email: amini.n.2486@gmail.com

Received: 10 August 2025 **Revised:** 14 September 2025 **Accepted:** 14 September 2025

Abstract

Background and Aim: Pancreatic ductal adenocarcinoma is among the most lethal gastrointestinal malignancies, characterized by a poor prognosis. This study was designed to evaluate the cytotoxic effect of diclofenac on the pancreatic cancer cell line (PANC-1) and to determine its selective potential in comparison with non-cancerous HEK293 cells.

Methods: In this experimental study, the dose-dependent effects of diclofenac (31.25-500 µg/mL) on the viability of PANC-1 and HEK293 cells, following 48 hours of drug exposure, were assessed using the MTT assay. The half-maximal inhibitory concentration (IC_{50}) for each cell line was calculated using dose-response curves and GraphPad Prism software. Statistical analysis of the data was performed using one-way ANOVA followed by Tukey's post-hoc test.

Results: Diclofenac, at concentrations ranging from 31.25 to 500 µg/mL, induced a significant reduction in cell viability in both PANC-1 and HEK293 cell lines ($P < 0.001$). The IC_{50} value of the drug was determined to be 96 µg/mL for the PANC-1 cell line and 107 µg/mL for the HEK293 cell line, indicating a notable cytotoxic effect of the drug on PANC-1 cells.

Conclusion: Diclofenac exhibits cytotoxic and potential anticancer effects on pancreatic cells and could be considered as a complementary option in the development of novel therapeutic strategies for this cancer. However, further pre-clinical and clinical studies are essential to fully evaluate its efficacy and safety profile.

Keywords: Pancreatic cancer, Diclofenac, Cytotoxic effect, PANC-1 Cell Line, HEK293 Cell Line

Copyright© 2025. This open-access article is published under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 International License which permits Share (copy and redistribute the material in any medium or format) and Adapt (remix, transform, and build upon the material) under the Attribution-NonCommercial terms. Downloaded from: http://feyz.kaums.ac.ir/

Extended Abstract

Background and Objective

Pancreatic cancer, particularly pancreatic ductal adenocarcinoma (PDAC), which accounts for approximately 90% of cases, is among the deadliest malignancies with a poor prognosis. This disease is often diagnosed at advanced stages due to late detection, treatment resistance, and nonspecific early symptoms, resulting in a five-year survival rate of less than 10%, whereas early diagnosis can improve survival to 83.7%. The global incidence of pancreatic cancer is rising, with projections indicating more than a 70% increase in Europe and over 100% in Latin America and Africa by 2040. Risk factors include smoking, chronic pancreatitis, type 2 diabetes, obesity, metabolic syndrome, genetic mutations such as BRCA, and family history. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs), particularly diclofenac, have demonstrated potential anticancer properties in addition to their anti-inflammatory and analgesic effects. These effects include apoptosis induction, cell cycle arrest, increased oxidative stress, and inhibition of tumor angiogenesis. Furthermore, diclofenac in combination with chemotherapeutic agents such as 5-fluorouracil has shown enhanced anticancer efficacy. However, its use may be associated with adverse effects including gastric ulceration, gastrointestinal bleeding, renal injury, and cardiovascular complications, necessitating careful monitoring. Recent evidence suggests that long-term NSAID administration, especially diclofenac, may serve as an adjuvant therapy in pancreatic cancer. Despite these promising findings, conflicting reports exist regarding diclofenac's anticancer activity in gastrointestinal and pancreatic cancer cells. The present study aimed to evaluate the cytotoxic effects of diclofenac on human pancreatic cancer PANC-1 cells and assess its potential as a complementary therapeutic agent in novel treatment strategies.

Methods

This experimental *in vitro* study was conducted in accordance with bioethical guidelines and was approved by the Ethics Committee of the International Association of Scientists (Ref. IASRSDPC.YA.25.002). Human pancreatic cancer cell line PANC-1 and normal human embryonic kidney cells (HEK293) were obtained from the Pasteur Institute Cell Bank. Cryopreserved cells were stored in liquid nitrogen vapor tanks at approximately -150 to -196°C and thawed in a 37°C water bath prior to culture. The cells were centrifuged to remove dimethyl sulfoxide (DMSO) and resuspended in fresh Dulbecco's Modified Eagle's Medium (DMEM) supplemented with 10% fetal bovine serum (FBS) and 1% antibiotics. Cultures were maintained in a humidified incubator at 37°C with 5% CO_2. When reaching 70–80% confluency, cells were subcultured using 0.25% trypsin–EDTA. Diclofenac sodium (Sigma-Aldrich, USA) was prepared at a stock concentration of 10 mg/mL in sterile DMSO and serially diluted in culture medium to final concentrations of 500, 250, 125, 62.5, 31.25, and 15.625 µg/mL, ensuring DMSO remained below 0.1%. Cell viability was assessed using the MTT assay. Cells were seeded at 10,000 cells per well in 96-well plates and treated with diclofenac for 48 hours. After incubation, 20 µL of 5 mg/mL MTT solution was added per well, followed by a 4-hour incubation to form formazan crystals, which were then dissolved in 100 µL DMSO. Absorbance at 570 nm was measured using an ELISA

reader. Relative cell viability was calculated in comparison to untreated controls, and IC_{50} values were determined using a four-parameter logistic model in GraphPad Prism. Statistical analyses were conducted using one-way ANOVA and Tukey post hoc test, with $P<0.05$ considered statistically significant.

Results

Post-thaw culture of PANC-1 and HEK293 cells demonstrated good adherence, maintenance of epithelial-like morphology, and healthy growth without bacterial or fungal contamination. Cells reached 70–80% confluency within 3–4 days, suitable for drug treatment. In HEK293 cells, diclofenac induced a significant dose-dependent reduction in cell viability. Treatment at concentrations of 31.25, 62.5, 125, 250, and 500 µg/mL led to marked decreases in viability compared to controls ($P<0.001$), whereas 15.625 µg/mL had no significant effect. The IC_{50} for HEK293 cells was calculated to be 107 µg/mL. Similarly, PANC-1 cells exhibited dose-dependent cytotoxicity after 48-hour diclofenac exposure. At higher concentrations, cell viability was significantly reduced ($P<0.001$), whereas treatment with 15.625 µg/mL resulted in over 80% viability, which was not significantly different from that of the controls. The IC_{50} for PANC-1 cells was determined to be 96 µg/mL. These findings indicate that diclofenac effectively inhibits the proliferation of pancreatic cancer cells and exhibits measurable cytotoxicity in normal human kidney cells at higher concentrations.

Conclusion

This study demonstrates that diclofenac exerts significant dose-dependent cytotoxic effects on human pancreatic cancer PANC-1 cells, with an IC_{50} of approximately 96 µg/mL. Diclofenac also reduces the viability of HEK293 cells at higher concentrations, with an IC_{50} of 107 µg/mL, highlighting the importance of dose optimization. These results underscore the potential of diclofenac as a complementary therapeutic agent in novel pancreatic cancer treatment strategies. The likely mechanisms involve inhibition of cyclooxygenase enzymes (COX-1 and COX-2), reduced prostaglandin production, suppression of tumor angiogenesis, and induction of apoptosis, all of which align with previously reported findings. Despite some discrepancies among studies, particularly regarding cell type, drug concentration, treatment duration, and experimental conditions, diclofenac appears to be a promising candidate for integration into combination therapies for pancreatic cancer. Further comprehensive investigations, including *in vivo* animal models and clinical trials, are warranted to validate its therapeutic efficacy and safety, as well as to explore its full potential in modern oncological applications.

مجله علوم پزشکی فیض
دوره ۲۹، شماره ۵، آذر و دی
صفحات: ۴۵۶-۴۴۷
Doi: 10.48307/FMSJ.2025.29.5.447
اصیل پژوهشی

ارزیابی اثرات سیتوتوکسیک دیکلوفناک بر سلول‌های سرطانی پانکراس (PANC-1) در مقایسه با سلول‌های کلیوی جنینی غیرسرطانی (HEK293)

یاسمن علی‌یان[۱]، رحیم احمدی[۲]، طاهره قادری برمی[۳]، ساجده اسرار[۴]، نوشین امینی[۵*]

[۱] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، واحد علوم پزشکی تهران، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۲] گروه زیست شناسی، کالج بین المللی اویسینا، بوداپست، مجارستان
[۳] گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پزشکی، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۴] گروه زیست شناسی، واحد تهران شرق، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران
[۵] عضو کمیته مدیریت شبکه جهانی تحقیقات، آموزش و رویدادها (GREEN)، ایران

دریافت مقاله: ۱۴۰۴/۰۵/۱۹ **اصلاح مقاله:** ۱۴۰۴/۰۶/۲۳ **پذیرش مقاله:** ۱۴۰۴/۰۶/۲۳

چکیده

زمینه و هدف: آدنوکارسینوم مجرای پانکراس از جمله بدخیمی‌های کشندهٔ گوارشی با پیش‌آگهی ضعیف است. این مطالعه به منظور ارزیابی اثر سیتوتوکسیک دیکلوفناک بر رده سلولی سرطانی پانکراس (PANC-1) و تعیین پتانسیل انتخابی آن در مقایسه با سلول‌های غیرسرطانی HEK293 طراحی شد.

روش‌ها: در این مطالعه تجربی، اثرات دوز–وابستهٔ دیکلوفناک (۳۱–۲۵/۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) بر زنده مانی سلول‌های PANC-1 و HEK293 پس از ۴۸ ساعت قرارگیری در معرض دارو، با استفاده از آزمون MTT ارزیابی شد. میزان غلظت بازدارندهٔ ۵۰ درصد (IC_{50}) برای هر رده سلولی با بهره‌گیری از منحنی دوز–پاسخ و نرم‌افزار GraphPad Prism محاسبه گردید. تجزیهٔ آماری داده‌ها نیز با آزمون ANOVA یکطرفه به همراه آزمون تعقیبی توکی انجام پذیرفت.

یافته‌ها: دیکلوفناک در غلظت‌های ۳۱/۲۵ تا ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر در هر دو رده سلولی PANC-1 و HEK293 کاهش معنی‌دار زنده‌مانی سلولی را موجب شد ($P<۰/۰۰۱$). مقدار IC_{50} دارو در رده سلولی PANC-1 برابر با ۹۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر و در رده سلولی HEK293 برابر با ۱۰۷ میکروگرم بر میلی‌لیتر به‌دست آمد که نشان دهنده اثر سیتوتوکسیک قابل توجه دارو بر سلول‌های PANC-1 است.

نتیجه‌گیری: دیکلوفناک دارای اثرات سیتوتوکسیک و ضدسرطانی بالقوه بر سلول‌های پانکراس است و می‌تواند به‌عنوان گزینه‌ای مکمل در توسعه استراتژی‌های درمانی نوین این سرطان مورد توجه قرار گیرد. با این حال، نیاز به مطالعات بیشتر پیش بالینی و بالینی برای ارزیابی کامل اثربخشی و ایمنی آن ضروری است.

کلیدواژه‌ها: سرطان پانکراس، دیکلوفناک، اثر سیتوتوکسیک، رده سلولی PANC-1، رده سلولی HEK293

*نویسنده مسئول: **نوشین امینی** پست الکترونیک:amini.n.2486@gmail.com
آدرس: عضو کمیته مدیریت شبکه جهانی تحقیقات، آموزش و رویدادها (GREEN)، ایران

مقدمه

سرطان پانکراس، به‌ویژه آدنوکارسینوم مجرای لوزالمعده (PDAC) که حدود ۹۰٪ موارد را تشکیل می‌دهد، یکی از مرگ‌بارترین بدخیمی‌ها با پیش‌آگهی ضعیف است. این بیماری به دلیل تشخیص دیرهنگام، مقاومت به درمان و علائم غیراختصاصی اولیه، اغلب در مراحل پیشرفته شناسایی می‌شود و نرخ بقای پنج‌ساله آن کمتر از ۱۰٪ است، در حالی که تشخیص زودهنگام می‌تواند این نرخ را تا ۸۳/۷٪ افزایش دهد [۱–۳]. شیوع جهانی این سرطان رو به افزایش است و انتظار می‌رود تا سال ۲۰۴۰ میزان بروز آن در اروپا بیش از ۷۰٪ و در آمریکای لاتین و آفریقا بیش از ۱۰۰٪ افزایش یابد. عوامل خطر شامل سیگار، پانکراتیت مزمن، دیابت نوع ۲، چاقی، سندرم متابولیک، جهش‌های ژنتیکی مانند BRCA و سابقه خانوادگی است [۱–۴]. از سویی، دیکلوفناک، داروی ضدالتهاب غیراستروئیدی (NSAID)، با مهار آنزیم‌های COX و کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها، علاوه بر خواص ضد درد و ضد التهاب، در مطالعاتی اثرات ضدسرطانی بر سلول‌های پانکراس نشان داده است. این اثرات شامل القای آپوپتوز، مهار چرخه سلولی، افزایش استرس اکسیداتیو و کاهش رگزایی توموری است [۴،۵]. همچنین، دیکلوفناک در ترکیب با داروهای شیمی‌درمانی مانند ۵–فلورواوراسیل، اثرات ضدسرطان قوی‌تری دارد. با این حال، مصرف آن می‌تواند با عوارضی مانند زخم معده، خونریزی گوارشی، آسیب کلیوی و مشکلات قلبی همراه باشد که نیاز به پایش دارد. شواهد اخیر نشان می‌دهند که مصرف طولانی‌مدت NSAIDها، به‌ویژه دیکلوفناک، ممکن است به‌عنوان درمان کمکی در سرطان پانکراس مؤثر واقع شود [۵، ۶].

در سال‌های اخیر، مطالعات متعددی به بررسی نقش داروهای ضدالتهاب غیراستروئیدی، به‌ویژه دیکلوفناک، در درمان سرطان‌های دستگاه گوارش پرداخته‌اند. شواهد پژوهشی نشان می‌دهد که داروهایی مانند آسپیرین با مهار مسیرهای التهابی و فرآیندهای مولکولی مرتبط با شکل‌گیری سلول‌های بنیادی سرطانی، می‌توانند در کاهش پیشرفت و عود سرطان‌های کولورکتال و هپاتوسلولار نقش محافظتی ایفا کنند [۷، ۸]. در زمینه سرطان پانکراس، مطالعات اپیدمیولوژیک بیانگر آن هستند که مصرف منظم آسپیرین، به‌ویژه در بیماران دیابتی، با کاهش ریسک ابتلا به این سرطان همراه است؛ هرچند برای سایر NSAIDها به‌جز آسپیرین، شواهد مشابهی یافت نشده است [۹، ۱۰]. همچنین، مرورهای سیستماتیک به نقش پیشگیرانه NSAIDها، از جمله آسپیرین، در کاهش خطر آدنوکارسینومای پانکراس اشاره دارند [۱۱]. در رابطه با اثرات دیکلوفناک، تحقیقات نشان داده‌اند که این دارو دارای خاصیت ضدتوموری قابل‌توجهی در سرطان‌های معده و کولورکتال است. دیکلوفناک با افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی معده به سیسپلاتین، القای مرگ سلولی از مسیر اتوفاژی و مهار مسیرهای بقای سلولی، موجب کاهش تکثیر تومور می‌شود [۱۲، ۱۳]. همچنین، مهار آنزیم‌های التهابی مانند COX-2 و اثرات ضدتکثیری دیکلوفناک در سلول‌های سرطانی دستگاه گوارش به‌خوبی مستند شده است [۱۴، ۱۵]. در ارتباط مستقیم با سرطان پانکراس، مطالعات اخیر نشان داده‌اند که دیکلوفناک باعث کاهش زنده‌مانی سلولی PANC1 و MIA PaCa-2 از طریق القای آپوپتوز و مهار فعالیت آنزیم‌های سیکلواکسیژناز به‌صورت وابسته به دوز می‌شود [۱۶]. افزون بر این، مشتقات دیکلوفناک نیز با افزایش مرگ سلولی و اتوفاژی در سلول‌های سرطانی پانکراس و کاهش متاستاز، می‌توانند نقش مؤثری در مهار پیشرفت این بیماری ایفا کنند [۱۷، ۱۸]. این مجموعه شواهد، دیکلوفناک را به‌عنوان عاملی با اثرات سیتوتوکسیک و ضدتوموری بالقوه در سرطان پانکراس معرفی می‌کند که می‌تواند در توسعه راه‌کارهای درمانی ترکیبی مورد توجه قرار گیرد.

در سال‌های اخیر شواهد متناقضی درباره اثرات ضدسرطانی دیکلوفناک بر سلول‌های سرطانی گوارشی و پانکراس گزارش شده است. مطالعه‌ای در سال ۲۰۲۴ نشان داد که دیکلوفناک به تنهایی اثر سیتوتوکسیک معناداری بر رده‌های سلولی سرطان کولورکتال ندارد و تنها برخی مشتقات جدیدش اثرات ضعیف داشته‌اند [۱۹]. همچنین مطالعه‌ای در زمینه ترکیب دیکلوفناک با داروهای دیگر در سلول‌های سرطانی دستگاه گوارش، اثربخشی قابل توجهی برای دیکلوفناک به تنهایی گزارش نکرد [۲۰] در مورد سرطان پانکراس نیز، پژوهشی درباره کاربرد پروفیلاکتیک دیکلوفناک به شکل رکتال جهت پیشگیری از پانکراتیت پس از ERCP، نتایج متناقضی داشت و در برخی موارد تفاوت معناداری نسبت به گروه کنترل نشان نداد [۲۱].

سرطان پانکراس یکی از کشنده‌ترین بدخیمی‌های دستگاه گوارش به‌شمار می‌رود که با شیوع رو به افزایش در سطح جهان، سالانه عامل مرگ ده‌ها هزار نفر است. این بیماری غالباً در مراحل پیشرفته تشخیص داده می‌شود و به‌دلیل تهاجم موضعی شدید و متاستاز زودرس، پیش‌آگهی بسیار نامطلوبی دارد. درد شکم و پشت، کاهش وزن، یرقان و ضعف عمومی از عوارض شایع و برجسته آن هستند که کیفیت زندگی بیماران را به‌شدت تحت تأثیر قرار می‌دهند [۱–۵]. علیرغم پیشرفت‌های درمانی، نرخ بقای ۵ ساله مبتلایان همچنان کمتر از ۱۰٪ باقی مانده است. بررسی‌های پیشین درباره‌ی اثرات دارویی بر سلول‌های سرطان پانکراس، به‌ویژه رده‌ی سلولی PANC-1، محدود بوده و مطالعات اندکی به ارزیابی دقیق اثرات سیتوتوکسیک داروهای غیرشیمی‌درمانی، از جمله دیکلوفناک، پرداخته‌اند. این موضوع نشان‌دهنده‌ی وجود شکاف مطالعاتی و لزوم انجام پژوهش‌های جدید و اتخاذ رویکردهای نوین در درمان سرطان پانکراس است. هدف این مقاله، بررسی تأثیرات سیتوتوکسیک دیکلوفناک بر سلول‌های سرطانی پانکراس (PANC-1) و شناسایی پتانسیل

احتمالی آن به‌عنوان یک گزینه‌ی مکمل یا کمکی در رویکردهای درمانی آینده است. یافته‌های این پژوهش می‌تواند مسیر مطالعات و توسعه کاربردهای درمانی نوین برای دیکلوفناک و داروهای مشابه را در سرطان پانکراس و سایر بدخیمی‌های مقاوم هموار سازد.

روش‌ها

در این پژوهش آزمایشگاهی تجربی (in vitro)، از خط سلولی انسانی PANC-1 (Human Pancreatic Cancer Cell Line) و HEK293 (Normal Human Embryonic Kidney Cells) استفاده شد که از بانک سلولی معتبر انستیتو پاستور ایران تهیه گردید. این رده‌های سلولی انسانی به‌عنوان نمونه‌های نماینده برای بررسی اثرات دیکلوفناک در مدل in vitro انتخاب شدند، زیرا PANC-1 یک مدل شناخته‌شده از سرطان پانکراس و HEK293 به‌عنوان سلول نرمال انسانی برای مقایسه مورد استفاده قرار گرفتند. این سلول‌ها در شرایط انجمادی در ویال‌های کرایوژنیک حاوی ۹۰٪ سرم گاوی جنینی (FBS) و ۱۰٪ دای‌متیل‌سولفوکساید (DMSO) به‌عنوان محافظ انجماد (Cryoprotectant) نگهداری می‌شدند.

برای انتقال، ویال‌ها در تانک نیتروژن مایع قابل حمل (Liquid Nitrogen Vapor Tank) قرار گرفتند تا در دمای بسیار پایین (در حدود ۱۵۰- تا ۱۹۶- درجه سانتی‌گراد) از آسیب‌های ناشی از تغییرات دمایی و آلودگی محافظت شوند. پس از دریافت در آزمایشگاه، ویال‌ها در فاز بخار تانک ازت آزمایشگاهی نگهداری شدند.

جهت آغاز کشت سلولی، ویال‌ها از تانک خارج شده و به سرعت در حمام آب گرم ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شدند. پس از حدود ۱ تا ۲ دقیقه و اطمینان از ذوب کامل محتویات، سلول‌ها به‌آرامی به داخل لوله فالکون حاوی محیط کشت گرم (DMEM با ۱۰٪ FBS و ۱٪ آنتی‌بیوتیک) منتقل شدند. برای حذف DMSO، سلول‌ها با دور ۱۲۰۰ rpm به مدت ۵ دقیقه سانتریفیوژ شدند. سپس رسوب سلولی در محیط تازه سوسپانسیون شده و به فلاسک کشت T25 منتقل گردید. سلول‌ها در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، رطوبت ۹۵٪ و CO_2 به میزان ۵٪ نگهداری شدند.

شرایط کشت سلولی

سلول‌های PANC-1 و HEK293 در محیط کشت DMEM (Dulbecco's Modified Eagle's Medium) حاوی ۱۰٪ FBS و ۱٪ پنی‌سیلین-استرپتومایسین کشت داده شدند. سلول‌ها در انکوباتور مرطوب با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد و گاز CO_2 ۵٪ نگهداری شدند. با رسیدن سلول‌ها به تراکم (confluency) حدود ۷۰ تا ۸۰ درصد، عملیات پاساژ سلولی با استفاده از تریپسین ۰/۲۵٪ EDTA صورت گرفت.

تهیه دیکلوفناک و غلظت‌های سریالی

دیکلوفناک سدیم از شرکت دارویی سیگما آلدریچ آمریکا (Sigma-Aldrich) تهیه شد. محلول اصلی با غلظت ۱۰mg/ml در حلال مناسب (DMSO استریل) تهیه گردید. سپس رقیق‌سازی‌های متوالی با استفاده از محیط کشت انجام گرفت تا غلظت‌های موردنظر شامل: ۵۰۰، ۲۵۰، ۱۲۵، ۶۲/۵، ۳۱/۲۵ و ۱۵/۶۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر آماده شود. دوزهای دیکلوفناک مورد استفاده در این مطالعه بر اساس مطالعات پایلوت انجام شده توسط تیم تحقیقاتی در آزمایشگاه تعیین شد تا اثرات سیتوتوکسیک در محدوده مناسب و قابل بررسی بر روی سلول‌های PANC-1 و HEK293 سنجیده شوند. غلظت نهایی DMSO در محیط هیچ‌گاه از ۰/۱٪ تجاوز نکرد.

آزمون MTT برای بررسی زنده‌مانی سلولی

برای ارزیابی اثرات سیتوتوکسیک دیکلوفناک بر سلول‌های سرطانی PANC-1 و سلول‌های نرمال HEK293 از آزمون MTT (3-(4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5-diphenyltetrazolium bromide) استفاده شد. ابتدا سلول‌ها با تراکم ۱۰۰۰۰ سلول در هر چاهک در صفحات ۹۶ خانه‌ای کشت داده شدند. پس از گذشت ۲۴ ساعت، سلول‌ها با غلظت‌های مختلف دیکلوفناک به مدت ۴۸ ساعت تیمار شدند.

در پایان دوره تیمار، به هر چاهک ۲۰ میکرولیتر از محلول MTT با غلظت ۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر اضافه گردید و صفحات به‌مدت ۴ ساعت دیگر در انکوباتور قرار داده شدند تا کریستال‌های فورمازان تشکیل شوند. سپس محیط رویی حذف شده و به هر چاهک ۱۰۰ میکرولیتر DMSO افزوده شد تا فورمازان حل گردد. جذب نوری محلول حاصل در طول‌موج ۵۷۰ نانومتر توسط دستگاه ELISA Reader اندازه‌گیری شد.

در نهایت، در این پژوهش گروه‌بندی به این صورت بود: برای هر خط سلولی (PANC-1 و HEK293)، گروه‌های آزمایشی شامل تیمار با غلظت‌های مختلف دیکلوفناک (۵۰۰، ۲۵۰، ۱۲۵، ۶۲/۵، ۳۱/۲۵ و ۱۵/۶۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر) و یک گروه کنترل (بدون دارو) در نظر گرفته شد.

محاسبه IC_{50}

درصد زنده‌مانی سلولی (Relative Cell Viability) با مقایسه جذب نوری نمونه‌ها نسبت به گروه کنترل (بدون دارو) محاسبه شد. نتایج به‌صورت نمودار دوز-پاسخ رسم شده و مقدار IC_{50} (غلظت مهارکننده ۵۰٪ زنده‌مانی سلول‌ها) با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism و مدل غیرخطی لوجستیک ۴ پارامتری (4PL) تعیین گردید.

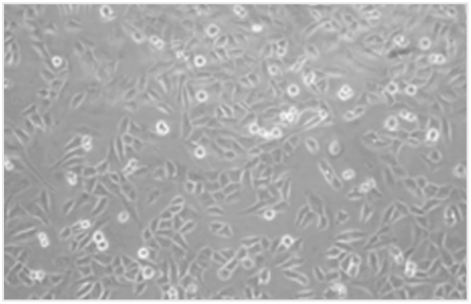
محاسبات آماری: جهت تجزیه و تحلیل داده‌ها از آزمون آماری تحلیل واریانس بین‌آزمودنی (ANOVA)، و برای مقایسات با گروه کنترل از آزمون تعقیبی Tukey استفاده شد. سطح معنی‌داری در این پژوهش $P<0/05$ در نظر گرفته شد.

ملاحظات اخلاقی: مراحل پژوهش با رعایت اصول اخلاقی مطابق با دستورالعمل‌های اخلاق در پژوهش‌های زیست‌پزشکی انجام شد و مجوز اخلاقی مربوطه با کد پیگیری (Ref. IASRSDPC.YA.25.002) از کمیته اخلاق انجمن بین المللی دانشمندان دریافت گردید.

نتایج

نتایج کشت سلول

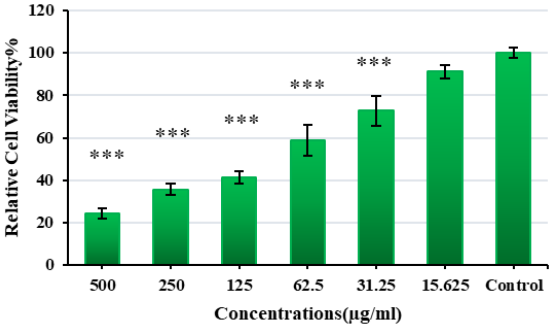
پس از ذوب سلول‌های سرطانی PANC-1 و کشت اولیه در فلاسک‌های T25، سلول‌ها در محیط DMEM حاوی ٪۱۰ سرم FBS و ٪۱ آنتی‌بیوتیک، درون انکوباتور ۳۷ درجه سانتی‌گراد با ٪۵ CO_2، شروع به رشد و تکثیر نمودند. در طی ۲۴ تا ۴۸ ساعت نخست، سلول‌ها به خوبی به کف فلاسک چسبیده و مورفولوژی شبه اپی‌تلیالی خود را حفظ کردند. سلول‌ها با نرخ رشد مناسب و بدون آلودگی باکتریایی یا قارچی مشاهده شدند. بررسی میکروسکوپی نشان داد که سلول‌ها از تراکم اولیه کمتر از ٪۳۰ در طی ۳ تا ۴ روز به تراکم ۷۰ تا ٪۸۰ رسیدند و آماده برای انجام تیمار دارویی بودند (شکل-۱).



شکل -۱. تصویری میکروسکوپی از رشد سلول‌های سرطانی پانکراس (PANC-1) در محیط کشت در شرایط استاندارد انکوباتور (۳۷ درجه سانتی‌گراد، ٪۵ CO_2). سلول‌ها به‌صورت اپی‌تلیوئیدی با چسبندگی بالا به کف فلاسک مشاهده می‌شوند. تعدادی از سلول‌ها دارای مورفولوژی طبیعی بوده و برخی علائم اولیه استرس یا مرگ سلولی را نشان می‌دهند.

نتایج آزمون MTT (سلول‌های HEK293)

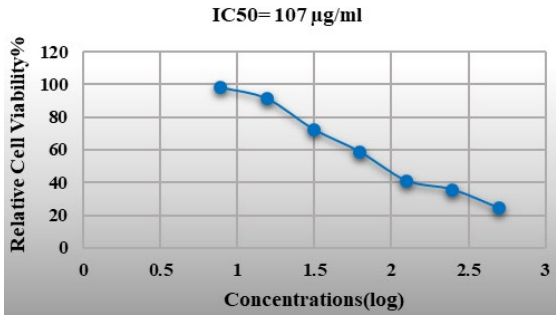
برای بررسی اثرات سیتوتوکسیک دیکلوفناک بر زنده‌مانی سلول‌های HEK293، سلول‌ها با غلظت‌های مختلف دارو به مدت ۴۸ ساعت تیمار شده و سپس آزمون MTT انجام شد. نتایج حاصل در قالب نمودار میله‌ای ارائه شده است. همان‌طور که در نمودار-۱ مشاهده می‌شود، دیکلوفناک در غلظت‌های بالا اثر بازدارنده قابل‌توجهی بر زنده‌مانی سلول‌ها نشان داد. در غلظت‌های ۳۱/۲۵، ۶۲/۵، ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر، کاهش شدید زنده‌مانی سلولی مشاهده شد که زنده‌مانی نسبت به گروه کنترل می‌باشد ($P<۰/۰۰۱$). با کاهش غلظت دارو، اثر سمیت کاهش یافته و در غلظت ۱۵/۶۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، زنده‌مانی سلولی اختلاف معنی‌داری با گروه کنترل نداشتند. این نتایج نشان‌دهنده اثر دوز-وابسته (dose-dependent) دیکلوفناک بر مهار رشد سلول‌های HEK293 می‌باشد.



نمودار-۱. اثر غلظت‌های مختلف دیکلوفناک بر زنده‌مانی سلول‌های HEK293 پس از ۴۸ ساعت تیمار. درصد زنده‌مانی سلول‌ها نسبت به گروه کنترل (بدون تیمار دارویی) با استفاده از آزمون MTT اندازه‌گیری شده است. نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار از سه تکرار مستقل ارائه شده‌اند. همان‌طور که مشاهده می‌شود، دیکلوفناک به‌صورت دوز-وابسته باعث کاهش معنی‌دار زنده‌مانی سلولی گردیده است. *** بیانگر معنادارای اختلاف با $P<۰/۰۰۱$ در مقایسه با گروه کنترل است.

نتایج محاسبه IC_{50} (سلول‌های HEK293)

نتایج حاصل از محاسبه IC_{50}، توسط نرم‌افزار GraphPad Prism و منحنی دوز-پاسخ (نمودار-۲)، مشخص شد که مقدار IC_{50} دیکلوفناک برابر با ۱۰۷ میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌باشد. این عدد نشان می‌دهد که دیکلوفناک در غلظتی معادل ۱۰۷ میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌تواند به‌صورت معنی‌دار باعث کاهش زنده‌مانی سلول‌های HEK293 شود.

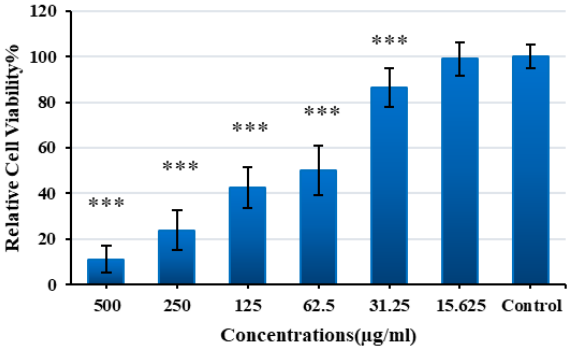


نمودار-۲. نمودار دوز-پاسخ (Dose–Response Curve) سلول‌های HEK293 در برابر غلظت‌های مختلف دیکلوفناک پس از ۴۸ ساعت تیمار. منحنی برازش‌شده با مدل لوجستیک چهار پارامتری (4PL) نشان‌دهنده کاهش دوز-وابسته زنده‌مانی سلولی است.

نتایج آزمون MTT (سلول‌های PANC-1)

برای بررسی اثرات سیتوتوکسیک دیکلوفناک بر زنده‌مانی سلول‌های PANC-1، سلول‌ها با غلظت‌های مختلف دارو به مدت ۴۸ ساعت تیمار شده و سپس آزمون MTT انجام شد. همان‌طور که در نمودار-۳ مشاهده می‌شود، دیکلوفناک در غلظت‌های بالا اثر بازدارنده قابل‌توجهی بر زنده‌مانی سلول‌ها نشان داد. در غلظت‌های ۳۱/۲۵، ۶۲/۵، ۱۲۵، ۲۵۰ و ۵۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر، کاهش شدید زنده‌مانی سلولی مشاهده شد

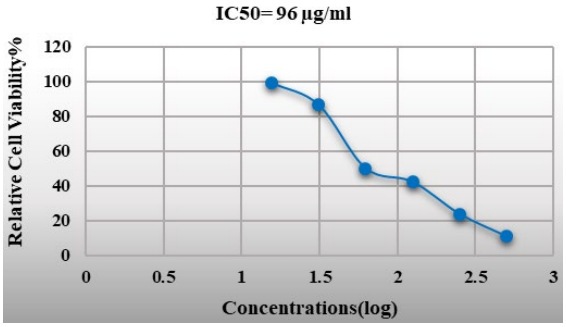
که نسبت به گروه کنترل می‌باشد (P<۰/۰۰۱). با کاهش غلظت دارو، اثر سمیت کاهش یافته و در غلظت ۱۵/۶۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر، زنده‌مانی سلولی به بیش از ٪۸۰ رسید که اختلاف آماری معنی‌داری با گروه کنترل نداشت. این نتایج نشان‌دهنده اثر دوز-وابسته (dose-dependent) دیکلوفناک بر مهار رشد سلول‌های سرطانی PANC-1 می‌باشد.



نمودار-۳. اثر غلظت‌های مختلف دیکلوفناک بر زنده‌مانی سلول‌های سرطانی پانکراس (PANC-1) پس از ۴۸ ساعت تیمار. درصد زنده‌مانی سلول‌ها نسبت به گروه کنترل (بدون تیمار دارویی) با استفاده از آزمون MTT اندازه‌گیری شده است. نتایج به‌صورت میانگین ± انحراف معیار از سه تکرار مستقل ارائه شده‌اند. همان‌طور که مشاهده می‌شود، دیکلوفناک به‌صورت دوز-وابسته باعث کاهش معنی‌دار زنده‌مانی سلولی گردیده است. *** بیانگر معنادرای اختلاف با P<۰/۰۰۱ در مقایسه با گروه کنترل است.

نتایج محاسبه IC_{50} (سلول‌های PANC-1)

برای تعیین دقیق غلظتی از دیکلوفناک که منجر به کاهش ٪۵۰ زنده‌مانی سلولی می‌شود (IC_{50})، داده‌های به‌دست‌آمده از آزمون MTT وارد نرم‌افزار GraphPad Prism شدند و منحنی دوز-پاسخ به‌صورت نیمه‌لگاریتمی رسم گردید (نمودار-۴). طبق نمودار رسم‌شده، منحنی لوجستیک غیرخطی ۴ پارامتری به خوبی با داده‌ها پردازش شد و مقدار IC_{50} دیکلوفناک برابر با ۹۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر محاسبه گردید. این عدد نشان می‌دهد که دیکلوفناک در غلظتی کمتر از ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر می‌تواند به‌صورت معنی‌دار باعث کاهش زنده‌مانی سلول‌های PANC-1 شود.



نمودار-۴. نمودار دوز-پاسخ (Dose–Response Curve) سلول‌های سرطانی PANC-1 در برابر غلظت‌های مختلف دیکلوفناک پس از ۴۸ ساعت تیمار. منحنی برازش‌شده با مدل لوجستیک ۴ پارامتری (4PL) نشان‌دهنده کاهش دوز-وابسته زنده‌مانی سلولی است.

بحث

نتایج این مطالعه نشان داد که دیکلوفناک به‌صورت دوز-وابسته موجب کاهش معنی‌دار زنده‌مانی سلول‌های سرطانی پانکراس (PANC-1) شد و مقدار IC_{50} آن حدود ۹۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر تعیین گردید. همچنین، در سلول‌های HEK293 نیز کاهش معنی‌داری در زنده‌مانی مشاهده شد که مقدار IC_{50} مربوطه حدود ۱۰۷ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود. این یافته‌ها بیانگر پتانسیل سیتوتوکسیک دیکلوفناک و قابلیت آن به‌عنوان یک ترکیب مکمل در استراتژی‌های درمانی نوین علیه سرطان پانکراس است.

مطالعات پیشین نیز نتایج مشابهی گزارش کرده‌اند. پژوهش Mayorek و همکاران در مدل موشی سرطان پانکراس نشان داد که دیکلوفناک باعث کاهش معنادار وزن تومور شد؛ این اثر از طریق القای آپوپتوز و کاهش رگزایی ایجاد شده است. این یافته‌ها با نتایج مطالعه حاضر که کاهش وابسته به دوز زنده‌مانی سلول‌های PANC-1 و افزایش آپوپتوز را نشان می‌دهد، همسو هستند [۲۲]. مطالعه‌ای دیگر نیز نشان داد که دیکلوفناک وابسته به غلظت موجب کاهش زنده‌مانی سلول‌های سرطانی پانکراس و افزایش بیان پروتئین فعال کاسپاز ۳ می‌شود [۱۶]. این همسویی ناشی از استفاده از شاخص‌های بیولوژیکی مشابه و روش‌شناسی همسان است. همچنین، Jaros و همکاران گزارش کردند که کمپلکس نقره-دیکلوفناک اثر مهارکنندگی بیشتری نسبت به دیکلوفناک خالص روی سلول‌های PANC-1 دارد؛ این اثر با افزایش تولید رادیکال‌های آزاد و اختلال در عملکرد میتوکندری و القای آپوپتوز مرتبط است [۲۳]. مطالعه‌ای دیگر نیز اثرات دوز و زمان وابسته دیکلوفناک را بر کاهش بقای سلول‌های سرطانی رده K562 نشان داده و نتایج آن با مطالعه حاضر همخوانی دارد [۲۴].

با این حال، برخی مطالعات تفاوت‌هایی در نتایج گزارش کرده‌اند. برای مثال، در مطالعه‌ای با مدل حیوانی موش و سلول‌های PANC02 مشاهده شد که دیکلوفناک باعث کاهش وزن تومور شد، اما اثرات مستقیم بر سلول‌های کشت داده شده مشاهده نگردید. به نظر می‌رسد اثرات ضدتوموری غیرمستقیم از طریق کاهش رگزایی و تغییرات متابولیکی محیط تومور ایجاد شده است و نه مکانیسم سیتوتوکسیک مستقیم [۲۲]. علاوه بر این، مطالعه Liu و همکاران نشان داد که ماده هدف CD73 که توسط دیکلوفناک تحت تأثیر قرار می‌گیرد، می‌تواند باعث پیشرفت و متاستاز سرطان پانکراس شود، که برخلاف اثرات ضدتوموری برخی مطالعات است [۲۵]. تحقیقات دیگر نیز نشان داده‌اند که در مدل‌های سلولی و حیوانی مختلف، دیکلوفناک و برخی NSAID ها ممکن است اثرات محدود یا متغیری در مهار رشد سلول‌های سرطانی داشته باشند، که وابسته به نوع سلول، دوز دارو، مدت زمان تیمار و شرایط محیطی است [۲۶]. بنابراین،

ناهمسویی میان مطالعات نشان می‌دهد که اثرات ضدسرطانی دیکلوفناک در تمام شرایط آزمایشگاهی و بالینی قابل تعمیم نیست.

مکانیسم احتمالی اثر دیکلوفناک نیز قابل توجه است. این دارو به‌عنوان یک NSAID با مهار آنزیم‌های COX-1 و COX-2 باعث کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها می‌شود؛ مولکول‌هایی که در فرآیندهای التهابی، رگزایی تومورال و بقای سلول‌های سرطانی نقش دارند. کاهش سطح پروستاگلاندین‌ها موجب مهار رگزایی و محدود شدن تغذیه سلول‌های توموری شده و در نهایت منجر به کاهش رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی، از جمله PANC-1، می‌گردد. علاوه بر این، دیکلوفناک مسیرهای مرتبط با استرس اکسیداتیو و التهاب را تحت تأثیر قرار داده و فرآیند آپوپتوز را القا می‌کند؛ مکانیسم‌هایی که با کاهش دوز–وابسته زنده‌مانی سلولی در مطالعه حاضر همخوانی دارند و در مطالعات متعدد تأیید شده‌اند [۲۲–۲۴، ۲۷].

محدودیت‌های این مطالعه شامل این موارد است: انجام آزمایش‌ها صرفاً در مدل‌های سلولی در محیط آزمایشگاه، که ممکن است پاسخ سلول‌ها در بدن انسان را به صورت کامل بازتاب ندهد؛ محدود بودن تنوع سلولی مورد بررسی که می‌تواند بر نتایج کلی اثرگذار باشد؛ استفاده از دوزهای دارویی که در شرایط آزمایشگاهی ممکن است با دوزهای درمانی استاندارد فرق داشته باشد؛ و کمبود داده‌های مربوط به مکانیسم‌های مولکولی دقیق اثر دیکلوفناک در سلول‌های سرطانی پانکراس. همچنین عدم وجود مطالعات بالینی معتبر و طولانی‌مدت در این زمینه، نیاز به تحقیقات آتی برای تأیید و تعمیم یافته‌ها را بیشتر می‌کند.

از سویی با توجه به نتایج به‌دست‌آمده، دیکلوفناک در غلظت‌های نسبتاً مشابهی موجب کاهش زنده‌مانی هر دو نوع سلول HEK293 (غیرسرطانی) و PANC-1 (سرطانی پانکراس) شده است؛ به‌طوری‌که غلظت مؤثر برای کاهش بقا در سلول‌های غیرسرطانی حدود ۱۰۷ میکروگرم/میلی‌لیتر و برای سلول‌های سرطانی حدود ۹۶ میکروگرم/میلی‌لیتر بوده است. از آنجا که اختلاف این مقادیر اندک است، حاشیه ایمنی دارو در این آزمایش محدود به نظر می‌رسد و نمی‌توان آن را به‌طور قاطع ایمن‌تر برای سلول‌های سرطانی پانکراس نسبت به سلول‌های سالم دانست. به عبارت دیگر، دیکلوفناک در این شرایط آزمایشگاهی فاقد انتخاب‌پذیری بارز میان سلول‌های سرطانی و غیرسرطانی بوده و احتمال آسیب به بافت سالم نیز وجود دارد.

نتیجه‌گیری

نتایج این مطالعه نشان می‌دهد که دیکلوفناک به صورت دوز–وابسته می‌تواند به‌طور معناداری زنده‌مانی سلول‌های سرطانی پانکراس (PANC-1) را کاهش دهد و مقدار IC_{50} آن حدود ۹۶ میکروگرم بر میلی‌لیتر است. این یافته‌ها پتانسیل ضدتوموری و سیتوتوکسیک قابل توجه دیکلوفناک را تایید می‌کند و نقش آن به عنوان یک داروی مکمل در درمان‌های نوین سرطان پانکراس را برجسته می‌سازد. بررسی‌های پیشین مکانیسم‌های احتمالی اثر دیکلوفناک را شامل مهار آنزیم‌های سیکلوکسیژناز، کاهش تولید پروستاگلاندین‌ها، مهار رگزایی تومور و القای آپوپتوز معرفی کرده‌اند که همگی با نتایج حاضر همخوانی دارند. البته، به دلیل تفاوت‌های مشاهده شده در مطالعات متعدد، لازم است پژوهش‌های جامع‌تر و شامل مدل‌های حیوانی و مطالعات بالینی جهت تأیید اثرات درمانی و ایمنی دیکلوفناک انجام شود. به‌طور کلی، دیکلوفناک می‌تواند به عنوان گزینه‌ای امیدوارکننده جهت توسعه رویکردهای درمانی ترکیبی در سرطان پانکراس مطرح گردد.

تشکر و قدردانی: بدین وسیله از همه کسانی که در اجرای این تحقیق یاری‌گر محقّقان این پژوهش بوده‌اند، تقدیر و تشکر به‌عمل می‌آید.

نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله یا بازنگری آن سهیم بودند و همه با تایید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ گونه تضاد منافعی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Ung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global cancer statistics 2020: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin. 2021; 71(3): 209-49. doi.10.3322/caac.21660 PMid:33538338

2. McGuigan A, Kelly P, Turkington RC, Jones C, Coleman HG, McCain RS. Pancreatic cancer: A review of clinical diagnosis, epidemiology, treatment and outcomes. World J Gastroenterol. 2018; 24(43):4846-61. doi.10.3748/wjg.v24.i43.4846 PMid:30487695 PMCid:PMC6250924

3. Groot VP, Rezaee N, Wu W, Cameron JL, Fishman EK, Hruban RH, et al. Patterns, timing, and predictors of recurrence following pancreatectomy for pancreatic ductal adenocarcinoma. Ann Surg. 2018; 267(5): 936-45. doi.10.1097/SLA.0000000000002234 PMid:28338509

4. Çaldıran AN, Delavari S, Esmaeili M, Salami F, Rasouli SE, Fekrvand S, et al. Evaluation of the anti-cancer efficacy of cyclooxygenase inhibition in combination with nutrient starvation on pancreatic ductal adenocarcinoma in vitro. Turk J Immunol. 2024; 12(2): 53-63. doi.10.4274/tji.galenos.2025.29290

5. Liu Y, Yang C, Zhang J, Ihsan A, Ares I, Martínez M, et al. Recent progress in adverse events of carboxylic acid non-steroidal anti-inflammatory drugs (CBA-NSAIDs) and their association with the metabolism: the consequences on mitochondrial dysfunction and

oxidative stress, and prevention with natural plant extracts. Expert Opin Drug Metab Toxicol. 2024; 20(8):765-85. doi.10.1080/17425255.2024.2378885 PMid:38980754
6. Wang P, Chen B, Huang Y, Li J, Cao D, Chen Z, et al. The relationship between nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer incidence: An umbrella review. Heliyon. 2024; 10(2): e23203. doi.10.1016/j.heliyon.2023.e23203 PMid:38312641 PMCid:PMC10834481
7. Wang WH, Huang JQ, Zheng GF, Lam SK, Karlberg J, Wong BC. Non-steroidal anti-inflammatory drug use and the risk of gastric cancer: a systematic review and meta-analysis. J Natl Cancer Inst. 2003; 95(23):1784-91 . doi.10.1093/jnci/djg106 PMid:14652240
8. Brusselaers N, Lagergren J. Maintenance use of non-steroidal anti-inflammatory drugs and risk of gastrointestinal cancer in a nationwide population-based cohort study in Sweden. BMJ Open. 2018; 8(7): e021869. doi.10.1136/bmjopen-2018-021869 PMid:29982219 PMCid:PMC6042574
9. Risch HA, Lu L, Streicher SA, Wang J, Zhang W, Ni Q, et al. Aspirin use and reduced risk of pancreatic cancer. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev. 2017; 26(1): 68-74. doi.10.1158/1055-9965.EPI-16-0508 PMid:27999143 PMCid:PMC5225096
10. Tan JT, Mao X, Cheng HM, Seto WK, Leung WK, Cheung KS. Aspirin is associated with lower risk of pancreatic cancer and cancer-related mortality in patients with diabetes mellitus. Gut. 2025; 74(4): 603-12. doi.10.1136/gutjnl-2024-333329 PMid:39746785
11. Sun J, Li Y, Liu L, Jiang Z, Liu G. Aspirin use and pancreatic cancer risk: A systematic review of observational studies. Medicine (Baltimore). 2019; 98(51): e18033. doi.10.1097/MD.0000000000018033 PMid:31860953 PMCid:PMC6940047
12. Lae Lae Phoo N, Sukhamwang A, Dejkriengkraikul P, Yodkeeree S. Diclofenac sensitizes signet ring cell gastric carcinoma cells to cisplatin by activating autophagy and inhibition of survival signal pathways. Int J Mol Sci. 2022; 23(20): 12066. doi.10.3390/ijms232012066 PMid:36292923 PMCid:PMC9602524
13. Eberhart CE, Coffey RJ, Radhika A, Giardiello FM, Ferrenbach S, Dubois RN. Up-regulation of cyclooxygenase 2 gene expression in human colorectal adenomas and adenocarcinomas. Gastroenterology. 1994; 107(4):1183-8. doi.10.1016/0016-5085(94)90246-1 PMid:7926468
14. Ghanghas P, Jain S, Rana C, Sanyal SN. Chemopreventive action of non-steroidal anti-inflammatory drugs on the inflammatory pathways in colon cancer. Biomed Pharmacother. 2016;78:239-47. doi.10.1016/j.biopha.2016.01.024 PMid:26898448
15. Yilmaz Ç, Köksoy S, Çeker T, Aslan M. Diclofenac down-regulates COX-2 induced expression of CD44 and ICAM-1 in human HT29 colorectal cancer cells. Naunyn Schmiedebergs Arch Pharmacol. 2021; 394(11): 2259-72 .doi.10.1007/s00210-021-02139-6 PMid:34436652
16. Çaldıran AN, Gürel G, Aru B. Evaluation of the Anti-Cancer Efficacy of Cyclooxygenase Inhibition in Combination with Nutrient Starvation on Pancreatic Ductal Adenocarcinoma In Vitro. Turk J Immunol. 2024; 12(3):114-24. doi.10.4274/tji.galenos.2025.29290
17. Choi S, Kim S, Park J, Lee SE, Kim C, Kang D. Diclofenac: A nonsteroidal anti-inflammatory drug inducing cancer cell death by inhibiting microtubule polymerization and autophagy flux. Antioxidants (Basel). 2022; 11(5):1009. doi.10.3390/antiox11051009 PMid:35624874 PMCid:PMC9138099
18. Amanullah A, Upadhyay A, Dhiman R, Singh S, Kumar A, Ahirwar DK, et al. Development and challenges of diclofenac-based novel therapeutics: targeting cancer and complex diseases. Cancers (Basel). 2022; 14(18):4385. doi.10.3390/cancers14184385 PMid:36139546 PMCid:PMC9496891
19. Selg C, Gordić V, Krajnović T, Buzharevski A, Laube M, Kazimir A, et al. Re-design and evaluation of diclofenac-based carborane-substituted prodrugs and their anti-cancer potential. Sci Rep. 2024; 14(1):30488. doi.10.1038/s41598-024-81414-x PMid:39681576 PMCid:PMC11649784
20. Dronik M, Stasevych M. Expanding Horizons: Opportunities for Diclofenac Beyond Traditional Use-A Review. Sci Pharm. 2025; 93(3):31. doi.10.3390/scipharm93030031
21. Esmaeilzadeh A, Bagheri Hosseini H, Mehdi Pakdaman S, Jamali J. Effect of diclofenac suppository in bleeding and pancreatitis incidence rate after ERCP in patients with common bile duct stones. Med J Mashhad Univ Med Sci. 2015; 58(9):505-15.
22. Mayorek N, Naftali-Shani N, Grunewald M. Diclofenac inhibits tumor growth in a murine model of pancreatic cancer by modulation of VEGF levels and arginase activity. PLoS One. 2010; 5(9):e12715 . doi.10.1371/journal.pone.0012715 PMid:20856806 PMCid:PMC2939880
23. Jaros SW, Komarnicka UK, Kyzioł A, Pucelik B, Nesterov DS, Kirillov AM, et al. Therapeutic potential of a water-soluble silver-diclofenac coordination polymer on 3D pancreatic cancer spheroids. J Med Chem. 2022; 65(16):11100-10. doi.10.1021/acs.jmedchem.2c00535 PMid:35969454 PMCid:PMC9776540
24. Tahazadeh H, Pazhang Y. Synergistic Effect of Dexamethasone and Diclofenac on Viability of K562 Cells. J Gorgan Univ Med Sci. 2022; 24(2):53-62.
25. Liu W, Yu X, Yuan Y, Feng Y, Wu C, Huang C, et al. CD73, a promising therapeutic target of diclofenac, promotes metastasis of pancreatic cancer through a nucleotidase independent mechanism. Adv Sci (Weinh). 2023; 10(6):2206335. doi.10.1002/advs.202206335 PMid:36563135 PMCid:PMC9951332
26. Bombardo M, Malagola E, Chen R, Rudnicka A, Graf R, Sonda S. Ibuprofen and diclofenac treatments reduce proliferation of pancreatic acinar cells upon inflammatory injury and mitogenic stimulation. Br J Pharmacol. 2018; 175(2):335-47. doi.10.1111/bph.13867 PMid:28542719 PMCid:PMC5758389
27. Baron JA, Sandler RS. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs and cancer prevention. Annu Rev Med. 2000; 51(1):511-23. doi.10.1146/annurev.med.51.1.511 PMid:10774479

How to Cite this Article:
Aliyan Y, Ahmadi R, Ghaderi Barmi T, Asrar S, Amini N. Evaluation of the cytotoxic effects of diclofenac on pancreatic cancer cells (PANC-1) compared to non-cancerous embryonic kidney cells (HEK293). Feyz Med Sci J 2025; 29(5): 447-456. doi: 10.48307/FMSJ.2025.29.5.447