

## نقش مواد فیتوشیمیایی در درمان سرطان از طریق راه اندازی مسیر آپوپتوزیس

اطهر السادات جوانمرد<sup>۱\*</sup>

۱- استادیار، گروه زیست شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه یاسوج  
\* اطهر السادات جوانمرد: a.javanmard@yu.ac.ir

### مواد فیتوشیمیایی تأثیر گذار بر مسیر آپوپتوزیس در سرطان

آنجلسین موجود در عصاره گیاه *Angelica polymorpha* Maxim کاهش بیان پروتئین های آنتی آپوپتوزی (Bcl-2, Bcl-xL, Mcl-1) و القای آپوپتوزیس (Rahman et al., 2016).

اوریدونین دی ترپنوئید جداسازی شده از گیاه *Rabdosia rubescens*: فعال سازی کاسپاز ۳، کاهش بیان Bcl2 و افزایش بیان Bax (Zhang et al., 2006).

کوکورمین یک پلی فنول مشتق شده از ریزوم زردچوبه *Curcuma longa*: افزایش نفوذپذیری لیزوزوم ها، تولید گونه های فعال اکسیژن، استرس شبکه اندوپلاسمی و افزایش نفوذپذیری غشای میتوکندری وابسته به پروتئین BID (Khaket et al., 2020).

پپیرین، یک آلکالوئید استخراج شده از فلفل سیاه (*Piper nigrum*): افزایش مقدار گونه های فعال اکسیژن منجر به توقف چرخه سلولی در مرحله G1 و آپوپتوزیس (Fofaria et al., 2014).

پینوستروبین (۵-هیدروکسی-۷-متوکسی فلاونول) یک فلاونوئید موجود در کاج سفید، مریم گلی و زنجبیل: توقف چرخه سلولی، القای مسیر آپوپتوزیس و مرگ سلول های سرطانی (Jaudan et al., 2018).



### نتیجه گیری

طی قرن های متمادی، گیاهان به عنوان دارو برای درمان انواع بیماری های انسانی مورد استفاده قرار گرفته اند. در سال های اخیر، علاقه عمومی نسبت به گیاهان دارویی و تحقیقات علمی بر روی مواد فیتوشیمیایی جهت استفاده از آنها در درمان بیماری های مختلف از جمله انواع سرطان افزایش یافته است. برخی از این مواد (مانند پاکلیتاکسل، پینوستروبین، پینوسمرین، پیکنوزنول) به صورت تجاری تولید شده و به عنوان عامل کمکی در شیمی درمانی مورد استفاده قرار می گیرند. ترکیبات مورد بررسی در این مقاله با القای مسیر آپوپتوزیس (از طریق افزایش بیان و فعالیت پروتئین های پرو آپوپتوزی و آنزیم های کاسپاز، کاهش بیان پروتئین های آنتی آپوپتوزی) منجر به مرگ سلول های سرطانی می شوند.

### منابع

- Alfarouk, K. O., Stock, C. M., Taylor, S., Walsh, M., Muddathir, A. K., Verdusco, D., ... & Rauch, C. (2015). Resistance to cancer chemotherapy: failure in drug response from ADME to P-gp. *Cancer Cell International*, 15(1), 1.
- Baig, S., Seevasant, I., Mohamad, J., Mukheem, A., Huri, H. Z., & Kamarul, T. (2016). Potential of apoptotic pathway-targeted cancer therapeutic research: Where do we stand?. *Cell Death & Disease*, 7(1), e2058-e2058.
- Elmore, S. (2007). Apoptosis: a review of programmed cell death. *Toxicologic Pathology*, 35(4), 495.
- Fofaria, N. M., Kim, S. H., & Srivastava, S. K. (2014). Piperine causes G1 phase cell cycle arrest and apoptosis in melanoma cells through checkpoint kinase-1 activation. *PLoS One*, 9(5), e94298.
- Goldar, S., Khaniani, M. S., Derakhshan, S. M., & Baradaran, B. (2015). Molecular mechanisms of apoptosis and roles in cancer development and treatment. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(6), 2129.
- Ghobrial, I. M., Witzig, T. E., & Adjei, A. A. (2005). Targeting apoptosis pathways in cancer therapy. *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 55(3), 178.
- Guicciardi, M. E., & Gores, G. J. (2009). Life and death by death receptors. *The FASEB Journal*, 23(6), 1625.
- Jaudan, A., Sharma, S., Malek, S. N. A., & Dixit, A. (2018). Induction of apoptosis by pinostrobin in human cervical cancer cells: Possible mechanism of action. *PLoS One*, 13(2), e0191523.
- Khaket, T. P., Singh, M. P., Khan, I., & Kang, S. C. (2020). In vitro and in vivo studies on potentiation of curcumin-induced lysosomal-dependent apoptosis upon silencing of cathepsin C in colorectal cancer cells. *Pharmacological Research*, 161, 105156.
- Rahman, M. A., Bishayee, K., & Huh, S. O. (2016). *Angelica polymorpha maxim* induces apoptosis of human SH-SY5Y neuroblastoma cells by regulating an intrinsic caspase pathway. *Molecules and Cells*, 39(2), 119.
- Sheikh, I., Sharma, V., Tuli, H. S., Aggarwal, D., Sankhyan, A., Vyas, P., ... & Bishayee, A. (2020). Cancer chemoprevention by flavonoids, dietary polyphenols and terpenoids. *Biointerface Research in Applied Chemistry*, 11(1), 8502.
- Thorburn, A., Thamm, D. H., & Gustafson, D. L. (2014). Autophagy and cancer therapy. *Molecular Pharmacology*, 85(6), 830.
- Zhang, J. F., Liu, J. J., Liu, P. Q., Lin, D. J., Li, X. D., & Chen, G. H. (2006). Oridonin inhibits cell growth by induction of apoptosis on human hepatocellular carcinoma BEL-7402 cells. *Hepatology Research*, 35(2), 104.

### چکیده

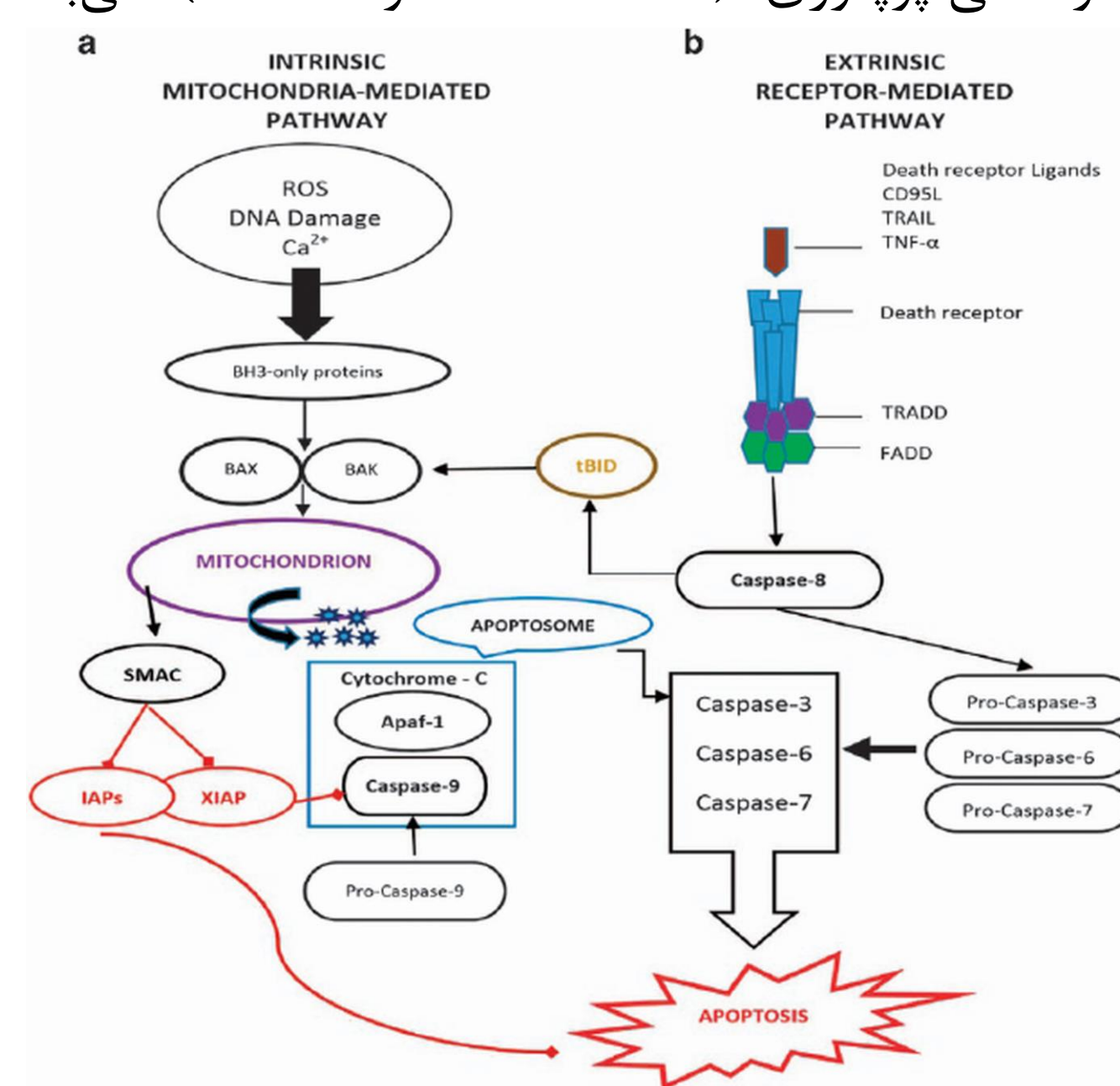
ترکیبات فیتوشیمیایی مولکول های پیچیده ای هستند که در بخش های مختلف گیاهان یافت شده و دارای خواص دارویی یا فعالیت زیستی هستند و برای درمان انواع بیماری ها مانند سرطان، التهاب و عفونت ها کاربرد دارند. برخی از ترکیبات فیتوشیمیایی دارای خاصیت ضدسرطانی به صورت تجاری در دسترس بوده و برای درمان سرطان مورد استفاده قرار می گیرند. برخی شواهد حاکی از تأثیر ترکیبات گیاهی طبیعی بر مسیر پیام رسانی آپوپتوزیس (معمول ترین روش مرگ برنامه ریزی شده سلولی) می باشد که در ایجاد و تنظیم فرایندهای درگیر در سرطان نقش مهمی را ایفا می کند. این تأثیر می تواند بر مسیر داخلی یا خارجی آپوپتوزیس از طریق افزایش تولید گونه های فعال اکسیژن، تغییر فعالیت پروتئین های پرو آپوپتوتیک یا آنتی آپوپتوتیک و همچنین آنزیم های کاسپاز باشد. بنابراین استفاده از مواد فیتوشیمیایی برای تنظیم این مسیر پیام رسانی به عنوان راهکار امیدوارکننده ای در تکمیل و کاهش عوارض جانبی شیمی درمانی بیماری سرطان مطرح می باشد.

### مقدمه

سرطان دومین عامل مرگ و میر در جهان است و در سال ۲۰۱۸ منجر به مرگ ۶/۹ میلیون نفر شده است و به عنوان تهدیدکننده سلامت عمومی در سراسر جهان شناخته می شود (WHO, 2018). شیمی درمانی اساس درمان بسیاری از سرطان ها است و هدف آن کاهش اندازه تومور و کشتن سلول های سرطانی در محل های اولیه ایجاد تومور و یا در محل های متاستازی است. مقاومت نسبت به مواد شیمی درمانی مشکل اصلی این نوع درمان و در نهایت محدودکننده کارایی داروهای ضدسرطان است (Alfarouk et al., 2015). تغییر در مسیر آپوپتوزیس (معمول ترین روش مرگ برنامه ریزی شده سلولی) یک عامل اصلی مقاومت به شیمی درمانی است (Thorburn et al., 2014). بنابراین تنظیم فاکتورهای کلیدی در مسیر آپوپتوزیس می تواند به عنوان روش درمانی جدید برای افزایش کارایی شیمی درمانی در نظر گرفته شود. مواد فیتوشیمیایی (مولکول های پیچیده طبیعی گیاهی دارای خاصیت دارویی یا فعالیت زیستی) به منظور جلوگیری از ابتلا به سرطان و همچنین درمان این بیماری به صورت گسترده مورد مطالعه قرار گرفته اند (Sheikh et al., 2020). برخی از ترکیبات فیتوشیمیایی دارای خاصیت ضدسرطانی به صورت تجاری در دسترس بوده و برای درمان سرطان مورد استفاده قرار می گیرند.

### مکانیسم مولکولی آپوپتوزیس در سرطان

آپوپتوزیس یک مسیر مرکزی است که با مسیرهای داخلی و خارجی در ارتباط می باشد (Elmore, 2007). با این حال، مسیرهای داخلی و خارجی می توانند از مسیر اجرایی مشترک استفاده کنند (Goldar et al., 2015). برای شروع فرایند آپوپتوزیس از طریق مسیر خارجی، این سیر از پیام های خارج سلولی مانند لیگاند Fas و لیگاند فاکتور نکروز تومور (TNF) استفاده می کند. این لیگاندها با دومن خارج سلولی گیرنده های مرگ (DR) برهم کنش می دهند. در نهایت آنزیم های کاسپاز وارد عمل می شوند که بر حسب نوع مشارکت و درگیری در مسیرهای پیام رسانی آپوپتوزی به انواع شروع کننده (شامل کاسپازهای ۲، ۸، ۹ و ۱۰) و اجرایی (شامل کاسپازهای ۳، ۶ و ۷) تقسیم بندی می شوند. پروتئین های خانواده Bcl-2 عامل مرگ سلولی از طریق مسیر داخلی هستند. این خانواده پروتئینی شامل پروتئین های پرو آپوپتوزی (مانند Bax, Bid, Bad, Puma, Noxa) و آنتی آپوپتوزی (مانند Bcl-2 و Bcl-X) می باشد (Ghobrial et al., 2005).



شکل ۱- مسیر خارجی مستقل از میتوکندری (a) و مسیر داخلی وابسته به میتوکندری (b) آپوپتوزیس و ارتباط دو مسیر از طریق کاسپاز ۸. فاکتور فعال کننده پروتئاز آپوپتوزیس (Apaf-1)، دومن مرگ مرتبط با Fas (FADD)، دومن مرگ مرتبط با گیرنده فاکتور نکروز تومور (TRADD). شکل برگرفته از Biag et al., 2016.