

## الکالوئیدهای گیاهی و نقش ضد سرطانی آنها

راضیه بیگلری فراش<sup>۱\*</sup>، عزیزاله خیری<sup>۲</sup>، محسن ثانی خانی<sup>۳</sup>

۱ دانشجوی دکتری علوم باغبانی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه زنجان، [razibiglari1365@gmail.com](mailto:razibiglari1365@gmail.com)

۲ دانشیار گروه علوم باغبانی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه زنجان، [kheiry@znu.ac.ir](mailto:kheiry@znu.ac.ir)

۳ استادیار گروه علوم باغبانی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه زنجان، [sani@znu.ac.ir](mailto:sani@znu.ac.ir)

### چکیده

آلکالوئیدها ترکیبات شیمیایی مهمی هستند که به عنوان یک مخزن غنی برای کشف دارو عمل می‌کنند. چندین آلکالوئید جدا شده از گیاهان طبیعی اثرات ضد تکثیر و ضد متاستازی را بر روی انواع مختلف سرطان‌ها در شرایط آزمایشگاهی و درون تنی نشان می‌دهند. آلکالوئیدها مانند کمپتوتسین و وینبلاستین قبلاً با موفقیت به داروهای ضد سرطان تبدیل شده‌اند. این مقاله بر روی آلکالوئیدهای مشتق شده طبیعی با خواص ضد سرطانی آینده نگر مانند بربرین، اوودیامین، ماترین، پیرین، سانگوینارین و تتراندین تمرکز دارد و مکانیسم‌های عمل این ترکیبات را خلاصه می‌کند. در این مطالعه و در جستجوهای پیشرفته اثرات فارماکولوژیک گیاهان حاوی الکلوئید، پدیده آپوپتوز، مکانیزم اثر و غیره، هم به فارسی و هم به انگلیسی، با استفاده از منابع مختلف *PubMed*، *ScienceDirect*، *Google Scholar* و *Springerlink* جمع‌آوری و مقالات مربوط به آنها دریافت شد. سپس در نهایت ۳۰ مقاله مربوط به الکلوئیدها و نقش درمانی آنها در سرطان دریافت، ترجمه و بررسی عمیق محتوایی شد.

**کلمات کلیدی:** الکلوئیدهای گیاهی، آثار فارماکولوژیک، مکانیزم ضد سرطانی

### ۱- مقدمه

در قرن حاضر سرطان به یکی از معضلات و بیماری‌های عمده‌ای تبدیل شده است که باعث مرگ و میر غالب شده است و حتی از بیماری‌های قلبی نیز پیشی خواهد گرفت. از زمان جنگ جهانی اول، شیمی درمانی به عنوان یکی از مهم‌ترین و قابل توجه‌ترین درمان‌های سرطان تبدیل شده است. حتی اگر بتواند سرطان را درمان کند، مشخص شده است که چندین عارضه جانبی مهم ایجاد می‌کند. در طول ۲۰ سال گذشته، انواع بسیاری از

درمان های جدید ظهور کرده اند. برخی از آنها از گیاهانی که موثر و ایمن هستند استخراج شده اند. گزارش های اخیر منتشر شده توسط سازمان جهانی بهداشت (WHO) نشان می دهد که اگرچه بسیاری از کشورهای پیشرفته درمان گیاهی سنتی را به عنوان درمان رسمی سرطان در نظر گرفته اند، اما تنها ۵ تا ۱۵ درصد از این گیاهان برای شناسایی ترکیبات زیست فعال آنها، یعنی ترکیبات ضد سرطانی، مورد بررسی قرار گرفته اند [۱]. محققان ذکر کردند که داروهای گیاهی یکی از بهترین گزینه ها برای درمان و/یا پیشگیری از بروز سرطان هستند. این عمدتاً به دلیل انواع مواد فعال موجود در گیاهان است که در مکانیسم های مختلفی علیه بسیاری از انواع سرطان ها عمل می کنند. این ترکیبات را می توان استخراج کرد و می توان به تنهایی یا در ترکیب با سایر درمان های ضد سرطان استفاده کرد. در مقایسه با داروهای مصنوعی، این ترکیبات طبیعی به طور طبیعی در دسترس، ارزان تر و آسان تر برای تجویز خوراکی هستند و عوارض جانبی کم یا حداقلی دارند و غنی از انواع شیمی تاپ های فعال بیولوژیکی هستند [۲]. نتیجه اکتشاف داروهای گیاهی عمدتاً مربوط به توسعه عوامل ضد سرطانی مختلف از آلکالوئیدها است. آلکالوئیدها گروه بسیار متنوعی از ترکیبات هستند که دارای ساختار حلقه و اتم نیتروژن هستند. در بیشتر موارد، اتم نیتروژن در داخل ساختار حلقه هتروسیکلیک قرار دارد [۳]. طبقه بندی بر اساس مسیرهای بیوسنتزی بیشتر برای دسته بندی آلکالوئیدهای مختلف استفاده می شود [۳]. آلکالوئیدها توزیع گسترده ای در قلمرو گیاهی دارند و عمدتاً در گیاهان عالی مانند گیاهان *Ranunculaceae*، *Leguminosae*، *Papaveraceae*، *Menispermaceae* و *Loganiaceae* وجود دارند [۳]. علاوه بر این، چندین آلکالوئید فعالیت های بیولوژیکی قابل توجهی از خود نشان می دهند، مانند اثر تسکین دهنده افدرین برای آسم، اثر ضد درد مرفین، و اثرات ضد سرطانی وین بلاستین [۴] در واقع، آلکالوئیدها از مهمترین اجزای فعال در گیاهان طبیعی هستند و برخی از این ترکیبات قبلاً با موفقیت به داروهای شیمی درمانی تبدیل شده اند، مانند کمپوتوسین (CPT)، مهارکننده معروف توپوایزومراز [5] *(TopI)* I و وین بلاستین که با توپولین در تعامل است [۴]. بیش از ۳۰۰۰ نوع متمایز از آلکالوئیدها شناسایی شده است. آلکالوئیدها دارای فعالیت های بیولوژیکی و دارویی متنوعی هستند. آلکالوئیدهای متعددی که از منابع طبیعی جدا شده اند، فعالیت های ضد تکثیر و ضد متاستاز را در برابر سرطان های مختلف هم در شرایط آزمایشگاهی و هم درون تنی نشان می دهند. چندین آلکالوئید مانند کمپوتوسین، وین کریستین، وین بلاستین، بربرین، سانگوینارین، اوودیامین، پیپرین، ماترین و تتراندین، به عنوان عوامل شیمی درمانی قوی شناخته شده اند. مانند تمام متابولیت های ثانویه، استخراج و شناسایی آلکالوئیدها معمولاً بر اساس تکنیک های کروماتوگرافی است. در اینجا مروری بر آلکالوئیدهایی که در آزمایشات بالینی مورد استفاده هستند ارائه می دهیم. ما آلکالوئیدهای ضد سرطان را بر اساس منشاء بیولوژیکی آنها طبقه بندی کرده ایم و بحث خلاصه ای در مورد مکانیسم عمل آنها ارائه کرده ایم. درک مکانیسم اثر و تظاهرات بالینی آلکالوئیدهای ضد سرطان برای پیشبرد استفاده از آنها و افزایش کارایی آنها در کلینیک ضروری است.

## ۲- روش‌شناسی

جستجوی کلمات کلیدی مرتبط در پایگاه‌های داده، *Google Scholar*، *PubMed*، *Scopus*، *Web of Science* و بر اساس معیارهای انتخاب تعریف شده برای ترکیبات ضد سرطانی قوی آنها انتخاب شدند. آلکالوئیدهای مشتق شده طبیعی مانند بربرین، اوودیامین، ماترین، پیپرین، سانگوینارین و تتراندین که مطالعات ضد سرطانی نسبتاً بیشتری دارند، برای بررسی انتخاب شده‌اند. سایر آلکالوئیدها (مانند کلریتین، چلیدونین، فاگارونین، لیکورین، کلرید نیتیدین و سولانین) که فاقد تحقیقات سیستماتیک ضد سرطان هستند نیز ذکر شده است. هدف از این مقاله، خلاصه و بررسی مکانیسم‌های اثر این ترکیبات برای تسریع در کشف داروهای ضد سرطان مشتق شده از آلکالوئیدها است. ما پیشنهاد می‌کنیم که توسعه آلکالوئیدها به عوامل ضد سرطانی جدید علیرغم برخی مشکلات آینده روشنی دارد.

## ۳- نتایج

### ۳-۱ آلکالوئیدهای وینکا

آلکالوئیدهای وینکا (VA) یک گروه چندمنظوره از مواد شیمیایی گیاهی هستند که از *Catharanthus roseus* (Apocynaceae) جدا شده‌اند و در درمان چندین نوع سرطان از جمله سرطان سینه، کبد، سرطان خون، سرطان ریه استفاده می‌شوند. چهار VA اصلی مورد استفاده عبارتند از: وینورلین، ویندزین، وین کریستین و وینبلاستین [۶]. آلکالوئیدهای وینکا (وینکریستین و وینبلاستین) به یک محل خاص به نام هترودیمرهای توبولین (محل اتصال به وینکا) متصل می‌شوند و عملکرد میکروتوبول‌ها را مختل می‌کنند یا چرخه سلولی را در متافاز متوقف می‌کنند [۷]. در حال حاضر مشتقات نیمه مصنوعی آلکالوئیدهای وینکا عبارتند از: وینورلین، ویندزین، وینفوسیلین و وینوولین که در بازار عرضه شده است. این مشتقات به تنهایی یا در ترکیب با سایر عوامل فیتوکمیکال برای مبارزه با تعداد زیادی از سرطان‌ها استفاده می‌شوند [۸]. طبق یک گزارش علمی، تقریباً ۶۴ رقم *C. roseus* برای آلکالوئیدهای وینکا غربالگری شدند که در آن *Cooler Rose Hot* بالاترین سطح آلکالوئیدهای سرپانتین را گزارش کرد. در گذشته نزدیک، قارچ‌های اندوفیت کشت شده و جدا شده از *C. roseus* به عنوان یک روش جایگزین برای تولید آلکالوئیدهای مختلف وینکا کشف شده است [۹].

### ۳-۲ تاکسان‌ها

تاکسان‌ها عوامل ضد سرطانی امیدوارکننده‌ای هستند که با اتصال به میکروتوبول‌ها عمل می‌کنند و نقش کلیدی در تقسیم سلولی دارند [۱۰]. تاکسان‌های نسل اول (مانند دوستاکسل و پاکلیتاکسل) از نظر اثربخشی بر اهداف مولکولی مختلف، عوامل ضد سرطانی قوی هستند. پاکلیتاکسل (تاکسول) برای اولین بار از پوست و برگ *Taxus*

*Corylus avellana*، *T. canadensis* و *baccata* (*T. baccata*) استخراج شد و برای درمان طیف گسترده‌ای از سرطان‌ها از جمله سرطان تخمدان، سینه و ریه استفاده می‌شود. اتصال پاکلیتاکسل با- $\beta$  توبولین در لومن میکروتوبول‌ها منجر به کاهش دینامیک میکروتوبول و توقف چرخه سلولی در فاز M می‌شود، در حالی که دوستاکسل، یک مشتق نیمه مصنوعی از *T. baccata* در درجه اول در درمان سرطان سینه، پانکراس، پروستات و ریه استفاده می‌شود [۱۱]. مکانیسم اولیه تاکسان‌ها القای تثبیت میکروتوبول، مرگ سلولی آپوپتوز و توقف میتوزی است [۱۲]. آنالوگ‌های پاکلیتاکسل که در حال حاضر تحت آزمایشات بالینی قرار دارند عبارتند از لاروتاکسل، میلأتاکسل، اورتاتاکسل و تستاکسل. لاروتاکسل به تنهایی یا همراه با سایر روش‌های درمانی برای سرطان مثانه، پانکراس، ریه و سینه استفاده می‌شود [۱۳].

### ۳-۳ مشتقات کامپوتسین

کامپوتسین (خانواده سموم توپوایزومراز I) دسته دیگری از عوامل شیمی درمانی فعال بالینی مشتق شده از گیاه است که دارای پتانسیل ضد سرطانی قوی است که توپوایزومراز I را در تعداد زیادی از سرطان‌ها مهار می‌کند [۱۴]. اولین بار از *Camptotheca acuminata* (Nyssaceae) جدا شد. ایزوله *Camptotheca acuminata* تنها عامل از ۱۰۰۰ عصاره گیاهی مختلف است که برای فعالیت ضد سرطانی غربالگری شده است که اثربخشی نشان داده است و ترکیبات فعال جدا شده به عنوان کمپوتسین شناسایی شده است. تحقیقات گسترده‌ای توسط چندین سازمان تحقیقاتی برای مشتقات کمپوتسین موثر مانند توپوتکان (هیکامتین) و ایرینوتکان انجام شده است، جایی که ایرینوتکان برای درمان سرطان کولورکتال استفاده می‌شود در حالی که توپوتکان برای درمان سرطان تخمدان و ریه استفاده می‌شود [۱۵].

### ۳-۴ سفالوتاکسوس

آلکالوئیدهای سفالوتاکسوس نیز یک گروه چند منظوره از فیتوکمیکال‌ها هستند که در برابر طیف وسیعی از سرطان‌ها از جمله سرطان ریه A-549، رده‌های سلولی سرطان معده HeLa، SGC-7901 استفاده می‌شوند. آنها با مهار سنتز پروتئین و هدف قرار دادن رویدادهای مولکولی در سنتز پروتئین مانند شروع سنتز پروتئین، آزادسازی پپتید نوپا، تخریب پلی ریبوزوم عمل می‌کنند اما هیچ تاثیری بر طولی شدن زنجیره پپتیدی جدید ندارند [۱۶]. آلکالوئیدهای هارینگتونین و ایزوهارینگتونین سفالوتاکسوس عوامل ضد سرطانی جدا شده از سفالوتاکسوس هارینگتونیا هستند. عامل ضد سرطانی مانند هوموهارینگتونین برای درمان تعداد زیادی از سرطان‌ها از جمله لوسمی میلوزن مزمن و حاد مورد تحقیق قرار گرفته است [۱۷]. هوموهارینگتونین همچنین توسط FDA برای درمان لوسمی میلوزن مزمن در کشورهای مختلف جهان مانند چین، ژاپن، پاکستان، ایالات متحده آمریکا و آلمان تایید شده است [۱۸].

### ۳-۵ کلشی سین

کلشی سین یک ترکیب فعال زیستی طبیعی است که از *Colchicum autumnale* (Colchicaceae) جدا شده است و برای درمان چندین بیماری مانند آرتريت کریستالی، سیروز، نقرس و غیره مورد تحقیق قرار گرفته است. این ترکیب دائمی به توبولین متصل می شود، تشکیل میکروتوبول را تثبیت می کند، چرخه سلولی را در مراحل مختلف متوقف می کند و آپوپتوز را القا می کند [۱۹].

### ۳-۶ بربرین

بربرین از نظر اثربخشی و آزمایشات بالینی یک ترکیب ضد سرطانی قوی است که از ریشه و ریزوم *Tinospora* *Berberis vulgaris*، *Berberis aquifolium* و *Rhizoma coptidis* جدا شده است [۱۷۵]. بربرین برای درمان انواع سرطان استفاده شده است. سرطان سینه، پروستات و کولورکتال [۲۰]. بربرین آپوپتوز و توقف چرخه سلولی را در فاز G2/M در سرطان سینه، کولورکتال و کبد القا می کند، پروتئین های ضد آپوپتوز *c-IAP1* و *Bcl-2* را مهار می کند، پروتئین های پرو آپوپتوز *p21*، *p53*، کاسپاز-۳ و کاسپاز-۹ را فعال می کند. [۲۱].

### ۳-۷ کامبرتاستاتین ها

کومبرتاستاتین ها دسته ای از عوامل ضد رگ زایی هستند که از *Combretum cafferum* (Combretaceae) جدا شده اند و به طور خاص رگ زایی تومور را سرکوب می کنند. کامبرتاستاتین از خانواده استیلبن ها بر علیه تومور عمل کرده و به دلیل خاصیت ضد رگ زایی باعث نکروز تومور می شود. یک آنالوگ محلول در آب است و در برابر سرطان خون، سرطان ریه و سرطان روده بزرگ مؤثر است. بخش های مختلف میوه، هسته و پوست گیاه دارویی *Terminalia bellerica* (Combretaceae) در جداسازی ترکیبات فعال کومبرتاستاتین ها با خواص ضد سرطانی قوی استفاده می شود [۲۲]. این عامل در حال حاضر تحت تحقیق برای درمان تیروئید مدولاری و سرطان تیروئید آناپلاستیک است [۲۳].

## ۴- نتیجه‌گیری

در نهایت، مطالعه و فهم این ترکیبات ارزشمند می‌تواند ما را در سرمایه‌گذاری هر چه بیشتر بر روی گیاهان بومی کشورمان یاری کند. آلکالوئیدها با مهار آنزیم توپوایزومراز که با تکثیر DNA مرتبط است، نقش امیدوارکننده‌ای را به عنوان عوامل ضد سرطان از خود نشان می‌دهند، آپوپتوز را تحریک می‌کنند و سایر اهداف درون سلولی و مسیرهای سیگنالینگ را تعدیل می‌کنند. به طور خاص، این آلکالوئیدها با ساختارهای شیمیایی متنوع که سمیت سلولی متفاوتی را در برابر رده‌های سلولی سرطانی مختلف نشان می‌دهند، تنها از طریق مطالعه مولکولی آینده و آنالیز اتصال مولکولی قابل درک هستند. با مطالعه دیگر ترکیبات در گونه‌های بومی می‌توان منابع مناسبی برای تولید این چنین داروهای ضروری معرفی کرد.

## مراجع

- [۱] Tan W., Lu J., Huang M. et al., *Anti-cancer natural products isolated from chinese medicinal herbs, Chinese Medicine*. (2011) 6, no. 1.
- [۲] Tang F., Wang D., Duan C., Huang D., Wu Y., Chen Y., Wang W., Xie C., Meng J., Wang L., Wu B., Liu S., Tian D., Zhu F., He Z., Deng F., and Cao Y., *Berberine inhibits metastasis of nasopharyngeal carcinoma 5-8F cells by targeting rho kinase-mediated ezrin phosphorylation at threonine 567, Journal of Biological Chemistry*. (2009) 284, no. 40, 27456–27466, 2-s2.0-70350459062.
- [۳] Wang Z. T. and Liang G. Y., *Zhong Yao Hua Xue*, 2009, Shanghai Scientific & Technical.
- [۴] Li W., Shao Y., Hu L., Zhang X., Chen Y., Tong L., Li C., Shen X., and Ding J., *BM6, a new semi-synthetic Vinca alkaloid, exhibits its potent in vivo anti-tumor activities via its high binding affinity for tubulin and improved pharmacokinetic profiles, Cancer Biology and Therapy*. (2007) 6, no. 5, 787–794.
- [۵] Huang M., Gao H., Chen Y., Zhu H., Cai Y., Zhang X., Miao Z., Jiang H., Zhang J., Shen H., Lin L., Lu W., and Ding J., *Chimmitecan, a novel 9-substituted camptothecin, with improved anticancer pharmacologic profiles in vitro and in vivo, Clinical Cancer Research*. (2007) 13, no. 4, 1298–1307
- [6] S. Singh, R. Jarial, S.S. Kanwar *Therapeutic effect of herbal medicines on obesity: herbal pancreatic lipase inhibitors Wudpecker J Med Plants*, 2 (2013), pp. 53-65
- [7] M. Maryam, R. Go, C.Y.S. Yien, M. Nazre *Vinca alkaloids Int J Prev Med*, 4 (2013), pp. 1231-1235
- [8] L. Almagro, F. Fernández-Perez, M.A. Pedreno *Indole alkaloids from Catharanthus roseus: bioproduction and their effect on human health Molecules*, 20 (2015), pp. 2973-3000
- [9] S. Xie, J. Zhou *Harnessing plant biodiversity for the discovery of novel anticancer drugs targeting microtubules Front Plant Sci*, 8 (2017), p. 720
- [10] S. Xie, J. Zhou *Harnessing plant biodiversity for the discovery of novel anticancer drugs targeting microtubules Front Plant Sci*, 8 (2017), p. 720
- [11] F.A. Schutz, J. Bellmunt, J.E. Rosenberg, T.K. Choueiri *Vinflunine: drug safety evaluation of this novel synthetic vinca alkaloid Expert Opin Drug Saf*, 10 (2011), pp. 645-653

- [12] M.S. Darshan, M.S. Loftu, M. Thadani-Mulero, B.P. Levy, D. Escuin, X.K. Zhou, et al. Taxane-induced blockade to nuclear accumulation of the androgen receptor predicts clinical responses in metastatic prostate cancer *Cancer Res*, 71 (2011), pp. 6019-6029
- [13] I. Ojima, B. Lichtenthal, S. Lee, C. Wang, X. Wang Taxane anticancer agents: a patent perspective *Expert Opinon Ther Pat*, 26 (2016), pp. 1-20
- [14] S.H. Kim, J.A. Kaplan, Y. Sun, A. Shieh, H.L. Sun, C.M. Croce, et al. The self-assembly of anticancer camptothecin–dipeptide nanotubes: a minimalistic and high drug loading approach to increased efficacy *Chem-A Eurp J*, 21 (2015), pp. 101-105
- [15] N.J. Rahier, C.J. Thomas, S.M. Hecht *Camptothecin and its analogs* G.M. Cragg, D.G.I. Kingston, D.G. New (Eds.), *Anticancer agents from natural products*, Talylor and Francis, Boca Raton, FL (2005), pp. 5-22
- [16] M. Heibliga, M. Sobha, F.E. Nicolini Subcutaneous omacetaxine mepesuccinate in patients with chronic myeloid leukemia in tyrosine kinase inhibitor-resistant patients *Rev Pers*, 38 (2014), pp. 1145-1153
- [17] E.J. Feldman, K.P. Seiter, T. Ahmed, P. Baskind, Z.A. Arlin Homoharringtonine in patients with myelodysplastic syndrome (MDS) and MDS evolving to acute myeloid leukemia *Leukemia*, 10 (1996), pp. 40-42
- [18] F.S. Li, J.K. Weng *Demystifying traditional herbal medicine with modern approaches* *Nat Plants*, 3 (8) (2017), pp. 1-7
- [19] A.S. Negia, Y. Gautama, S. Alama, D. Chandaa, S. Luqmana, J. Sarkarb, et al. Natural antitubulin agents: Importance of 3,4,5-trimethoxyphenyl fragment *Bioorg Med Chem*, 23 (2015), pp. 373-389
- [20] M. Stiborova, V. Cerna, M. Moserova, I. Mrizova, V.M. Arlt, E. Frei, et al. The anticancer drug ellipticine activated with cytochrome P450 mediates DNA damage determining its pharmacological efficiencies: studies with rats, hepatic cytochrome P450 reductase null (HRN<sup>TM</sup>) mice and pure enzymes *Int J Mol Sci*, 16 (2015), pp. 284-306
- [21] R. Kizek, V. Adam, J. Hrabeta, T. Eckschlager, S. Smutny, J.V. Burda Anthracyclines and ellipticines as DNA-damaging anticancer drugs: recent advances *Phar Ther*, 133 (2012), pp. 26-39
- [22] T. Isah *Anticancer alkaloids from trees: development into drugs* *Phcog Rev*, 10 (2016), pp. 90-99
- [23] M. Ohashi, E. Sugikawa, N. Nakanishi Inhibition of p53 protein phosphorylation by 9-hydroxyellipticine: a possible anticancer mechanism *Jpn J Cancer Res*, 86 (1995), pp. 819-829