



دانشکده طب سنتی

دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی در مانی شهیدبهبشتی

رساله

جهت دریافت درجه دکترای تخصصی Ph.D. داروسازی سنتی

عنوان

**بررسی اثر سیتوتوکسیک برخی از گیاهان دارویی منتخب
از منابع مکتوب طب سنتی ایران در درمان سرطان و
ارزیابی مناسب‌ترین نمونه از نظر القای آپوپتوز**

اساتید راهنما

دکتر مریم حمزه‌لو مقدم

دکتر فرزانه نقیبی

نگارش

دکتر امیر خلیج

چکیده فارسی

درمان سرطان از لحاظ تکنولوژی به سه روش: شیمی درمانی، پرتودرمانی و جراحی تقسیم می‌شود و شیمی‌درمانی عبارت‌است از استفاده از مولکولهای دارویی با خاصیت درمان سرطان. این روش از سالهای ۱۹۴۰ و در درمان لنفوم با استفاده از نیتروژن موستارد آغاز شد. اطلاعات موجود نشان می‌دهند در سال ۲۰۰۸ دوازده میلیون مورد جدید سرطان شناسایی و در سرتاسر جهان هفت میلیون مورد مرگ رخ داده است. پیشبینی می‌شود این میزان تا سال ۲۰۳۶ به دو برابر افزایش یابد. یافتن داروهایی که در درمان این عارضه ارزاتر و موثرتر باشند از نیازهای سلامت جهانی است به همین دلیل تلاش برای یافتن داروهای جدید توجیه‌پذیر می‌باشد.

آپوتوز ناقص یا غیرموثر یکی از مشخصه‌های اکتسابی سلول‌های سرطانی است و یکی از سازوکارهای پیشنهادی برای مقاومت دارویی سلول‌های سرطانی محسوب می‌شود و یافتن ترکیبات شیمیایی با مکانیزم القای مرگ سلولی از راه آپوتوز هدف مهم و روزآمد مراکز تحقیقات سرطان است و شامل مزایای فراوان و امید بخشی در طراحی داروهای ضدسرطان با تاثیر بهتر و عوارض کمتر در مقایسه با داروهای رایج می‌باشد.

طب سنتی ایران با پیشینه درخشان، گنجینه اطلاعاتی ارزشمندی در زمینه جستجوی ترکیبات بیواکتیو به شمار می‌رود. بنابراین می‌توان با مطالعه مشاهده‌ها و تجربیات پیشینیان به سرخ‌هایی برای یافتن ترکیبات با اثر ضدسرطانی از منشاء طبیعی امیدوار بود.

در این پایان‌نامه منابع مکتوب قابل اتکایی در زمینه تحقیقات مرتبط با طب سنتی اسلامی-ایرانی معرفی شده و تعدادی از مفاهیم طب سنتی از جمله سرطان، خنازیر، قروح خبیثه به آنچه امروزه به عنوان سرطان شناخته می‌شود مرتبط شده است. به علاوه فهرستی از نام‌های گیاهان دارویی مورد مصرف در درمان این بیماری تهیه شده و برخی از نظر خاصیت سمیت سلولی برای اولین بار در آزمون MTT مورد بررسی قرار گرفته‌اند. در نتیجه مطالعه فعلی و در میان گیاهان مورد آزمون، عصاره متانولی و فرکشن متانولی گیاه *Drimyamaritima(L.)* Stearn با IC_{50} (۰/۹۸ و ۰/۳۴)، (۸/۶۵ و ۱/۳۲)، (۲/۵۵ و ۰/۵۳)، (۰/۲ و ۰/۹۳) و (۱/۴۷ و ۱/۵۶) $\mu\text{g/mL}$ به ترتیب در رده‌های سلولی MCF-7، Hep-G2، HT-29، A-549 و MDBK اثر سمی نشان دادند. همچنین با توجه به نتایج آزمونهای TUNEL، Annexin V و Caspase 3 عصاره و فراکشن فوق، به عنوان نمونه‌های موثر که قادر به القای سمیت و مرگ سلولی از راه القای آپوتوز بر ضد رده سلولی MCF-7 هستند معرفی گردیدند. در نتیجه این پایان‌نامه و با در نظر گرفتن نتایج پژوهشهای انجام شده، سرخ‌های مناسبی برای شروع فرآیند Drug discovery در زمینه سرطان فراهم آمده است.

واژگان کلیدی: سرطان، طب سنتی، آپوتوز

Abstract

Cancer treatment, technologically, has been divided into three branches: chemotherapy, radiotherapy and surgery. Chemotherapy is to treat cancer using chemotherapeutic agents.

This route of cancer therapy has been started since 1940s by using nitrogen mustard to cure lymphoma. The present information have showed that in the year 2008 twelve million people have been overwhelmed by cancer and seven million deaths have been recorded around the world. Forecasts have predicted that the number would be doubled by 2036. Finding new inexpensive more potent medications with fewer side effects is an important necessity for the world health which is approximately inevitable.

Inefficient or incomplete apoptosis is one of the acquired hallmarks of cancer cells and one of the mechanisms which is accused for cancer multiple drug resistance. To induce apoptosis is an important and current aim of the cancer research institutions and involves so many anticipating benefits toward more efficient and less side effects regarding current cancer chemotherapeutic agents. Iranian Traditional Medicine (ITM) with its illustrious background could be enumerated as a valuable data bank in the field of exploring bioactive compounds from natural products so studying the experiences and descriptions of ITM toward finding anti-cancer agents' hints could be also anticipating.

This study, using experiences and descriptions of ITM in the field of cancer or what had been called or related to cancer, has introduced some medicinal plants containing cytotoxic agents and demonstrated the apoptosis induction ability of one selected medicinal plant.

Regarding the outcomes of the present research, some ITM references have been introduced and some ITM terminologies such as "Saratan, Khanazir and Ghoroohe Khabise" have been determined which could be related to what is called cancer today. Besides, a list of ITM medicinal plant names which had been used to cure cancer and related diseases, has been constructed and the cytotoxic activity of some of these species has been assessed by MTT assay for the first time. Among the tested species *Urginea matitima* L. extract and methanol fraction demonstrated the most cytotoxic activity with IC₅₀ values of (0.98 and 0.34), (8.65 and 1.32), (2.55 and 0.53), (0.2 and 0.93) and (1.47 and 1.56) in MCF-7, Hep-G2, HT-29, A-549 and MDBK cells, respectively. Moreover, the above mentioned extract and fraction have proved to possess apoptotic potential in MCF-7 cells based on the results of TUNEL, Annexin V and Caspase 3 assays. The results of the present study, could be considered as suitable clues in the field of cancer drug discovery.

Keywords: Traditional medicine, Cancer, Apoptosis