

Effect of Alkaloids Belong to β -Carbolines Family in *Peganum Harmala* on Cancer Cells

ARTICLE INFO

Article Type

Systematic Review

Authors

Roostae Z.* PhD

How to cite this article

Roostae Z. Effect of Alkaloids Belong to β -Carbolines Family in *Peganum Harmala* on Cancer Cells. Sarem Journal of Reproductive Medicine. 2018;2(2):73-78.

ABSTRACT

Introduction As a herb, *Peganum harmala* has been important in traditional medicine for a long time. Some studies have shown the inhibitory effect of many plant compounds, including alkaloids belonging to β -carboline family, on cancer cells. This plant contains important alkaloids, such as Harmaline, Harmine, Harmane, and some other components of -carboline family. The literature in this field shows that various concentrations of the alkaloids are effective in treating various diseases, including inhibition of cancer cells. The aim of this study was to introduce *Peganum harmala* as one of the natural potentials of Iran in relation to herbs and its pharmacological effects. In this study, the keywords *Peganum harmala*, pathway of betacarbolins in the human body, betacarbolins, Toxicity, and Anti-cancer were searched in Elsevier, PubMed, and Google Scholar databases and the related articles were provided. Then, in advanced search, the pharmacological effects of *Peganum harmala*, apoptosis, and the mechanism of analgesic effects were searched both in Persian and in English. Finally, 30 articles related to *Peganum harmala* in traditional medicine were downloaded, translated, and all articles underwent content analysis.

Conclusion As one of the most important herbs with valuable alkaloids belonging to the β -carboline family, African rue "*Peganum harmala*" can produce compounds against cancer cells that can be effective in the treatment of cancer. The review of the studies has also shown that the plant extract is effective in preventing the progression of cancer cells.

Keywords *Peganum Harmala*; β -Carboline; Alkaloids; Pharmacology; Cancer

CITATION LINKS

- [1] Interaction between cytotoxic effects of Xanthomicrol and Noscapine on PC12 cells [2] Antitumoral and differentiation effects of alkaloids of Harmine and Harmaline on leukaemic cells treated with ara and G-CSF [3] Beta-Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO) [4] Stereospecific biotransformation of (\pm) phenylethyl propionate by cell cultures of *Peganum harmala* L [5] Distribution and medicinal importance of *Peganum harmala* [6] Toxicity of *Peganum harmala*: Review and a case report [7] Acute toxicological studies on the extract of Iraqi *Peganum harmala* in rats [8] Synthesis of beta-carboline derivatives [9] Antibacterial activity of different parts of *Peganum harmala* L. growing in Iran against multi-drug resistant bacteria [10] Effect of Harmaline on seizure induced by amygdala kindling in rats [11] Preliminary studies on the hypoglycemic effect of *Peganum harmala* L. seeds ethanol extract on normal and streptozotocin induced diabetic rats [12] Antitumor agents 201. 1 Cytotoxicity of harmine and β -carboline analogs [13] Antitumor and neurotoxic effects of novel harmine derivatives and structure-activity relationship analysis [14] Antitumor properties and toxicity effects of *Peganum harmala* L. (Zygophyllaceae) [15] Beta-Carboline alkaloids and essential tremor: Exploring the environmental determinants of one of the most prevalent neurological diseases [16] An overview of cognitive aspects of β -carbolines [17] Effects of harmane, norharmine and harmine on apomorphine-induced pecking behavior in chick [18] Hemolytic effect of total alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* in vitro on erythrocytes of ruminants: Sheep, cattle and goats [19] Apoptosis: Programmed cell death [20] Molecular and Cellular basis of human cancer [21] Harmine activates intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis in B16F-10 melanoma [22] A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid "Harmine" [23] Cytotoxic indole alkaloids against human leukemia cell lines from the toxic plant *Peganum harmala* [24] Acute promyelocytic leukemia: Evolving therapeutic strategies [25] Vasorelaxant effects of harmine and harmaline extracted from *Peganum harmala* L. seed's in isolated rat aorta [26] Effects of aqueous and ethanolic extracts of *Peganum harmala* L seeds on lipids profile in rats [27] Effects of opiate receptor agonists and antagonists on spontaneous seizure activity in hippocampal slices [28] Plants as a source of anti-cancer agents

*Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran

Correspondence

Address: Sarem Women's Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran. Postal Code: 1396956111

Phone: +98 (21) 44670888

Fax: +98 (21) 44670432

zrmj1394@gmail.com

Article History

Received: January 25, 2017

Accepted: April 20, 2017

ePublished: June 15, 2018

اثر آلکالوئیدهای متعلق به خانواده بتاکاربولین‌ها در گیاه اسپند روی سلول‌های سرطانی

زهرا روستایی* PhD

مرکز تحقیقات باروری و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران

چکیده

مقدمه: گیاه اسپند یا اسفند با نام علمی *Peganum harmala* از دیرباز در طب سنتی، به‌عنوان دارو جایگاه ویژه‌ای داشته است. برخی از مطالعات نیز اثر مهارکنندگی ترکیبات گیاهی زیادی از جمله آلکالوئیدهای خانواده بتاکاربولین‌ها را روی سلول‌های سرطانی نشان داده‌اند. این گیاه حاوی آلکالوئیدهای مهمی از قبیل هارمالین، هارمین، هارمان و غیره از خانواده بتاکاربولین‌ها است. نتایج بررسی‌های پیشین نشان داده‌اند که غلظت‌های مختلف آلکالوئیدهای یادشده در درمان بیماری‌های مختلفی از جمله مهار سلول‌های سرطانی موثر است. هدف از گردآوری این مقاله، شناساندن گیاه اسپند به‌عنوان یکی از پتانسیل‌های طبیعی ایران در رابطه با گیاهان دارویی و تاثیرات فارماکولوژیک آن بود. در این مطالعه ابتدا کلیدواژه‌های *Peganum harmala*، *pathway of Toxicity and Anti-cancer*، *betacarbolins*، *betacarbolins in human body*، *Google Scholar* و *Pubmed*، *Elsivier*، از سایت‌های جست‌وجو شده و مقالات مربوط به گیاه اسپند دریافت شد. سپس در جست‌وجوی‌های پیشرفته‌تر اثرات فارماکولوژیک گیاه اسپند، پدیده آپوپتوز، مکانیزم اثر ضددردها و غیره، هم به فارسی و هم به انگلیسی، جست‌وجو شد. در نهایت ۳۰ مقاله مربوط به گیاه اسپند در طب سنتی دریافت، ترجمه و بررسی عمیق محتوایی شد. **نتیجه‌گیری:** گیاه اسپند یکی از گیاهان دارویی مهم محسوب می‌شود که با داشتن آلکالوئیدهای ارزشمندی از خانواده بتاکاربولین‌ها، ماده موثری علیه سلول‌های سرطانی تولید می‌کند که قادر است در درمان سلول‌های سرطانی موثر واقع شود. مرور مطالعات انجام‌شده نیز مبین این است که عصاره گیاه اسپند، در پیشگیری از پیشروی سلول‌های سرطانی موثر است.

کلیدواژه‌ها: گیاه اسپند، آلکالوئید، بتاکاربولین‌ها، فارماکولوژی، سرطان

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۱/۰۵

تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۰۲/۰۱

*نویسنده مسئول: zrmj1394@gmail.com

کشورهای مختلف بنا بر آداب و رسوم آنان متفاوت است؛ به‌طور مثال در هند از اسپند برای درمان سیفلیس و در آفریقای شمالی برای کاهش تب استفاده می‌شود. در مصر، این گیاه در درمان بیماری‌های عفونی استفاده می‌شود و به‌عنوان یک میکروب‌کش قوی کاربرد دارد. همچنین از روغن دانه‌های اسپند فرآورده‌ای به نام "زیت الحرمل" تهیه می‌شود که برای افزایش میل جنسی به کار می‌رود [5, 7].

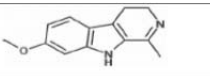
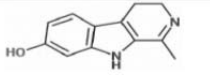
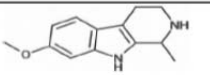
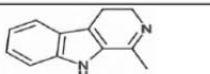
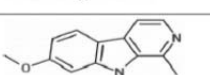
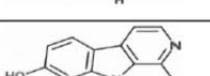
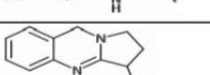
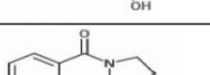
در جنگ جهانی دوم از آلکالوئید هارمین موجود در اسپند به‌عنوان سرم حقیقی استفاده می‌شد [5]. در خاورمیانه، هند و همچنین در آفریقا، از این گیاه برای سقط جنین نیز استفاده شده است [4]. در ایران نیز این گیاه به‌عنوان یک گیاه دارویی محبوب به‌منظور کاهش قند خون، نشاط‌آوری، رفع سنگ مثانه و پس از پژوهش‌های جدید، در مهار سلول‌های سرطانی کاربرد فراوان دارد [5]. هدف از گردآوری این مقاله، شناساندن گیاه اسپند، به‌عنوان یکی از پتانسیل‌های طبیعی کشور در رابطه با تاثیرات فارماکولوژیک آن، به‌خصوص در زمینه تحقیقات در درمان سلول‌های سرطانی است که امروزه یکی از دغدغه‌های جامعه پزشکی در ایران است.

این مطالعه با مرور بیش از ۳۰ مقاله مندرج در پایگاه‌های علمی اطلاعات اینترنتی انجام شد. کلیه مقاله‌ها تا ابتدای تیر ۱۳۹۵ شمسی، توسط کلیدواژه‌های *Peganum harmala*، *pathway of betacarbolins*، *of betacarbolins in human body*، *Toxicity and Anti-cancer*، از سایت‌های *Pubmed* و *Google Scholar* گزینش شد و همچنین مقاله‌های فارسی، اثرات ضدسرطانی گیاه اسپند، خانواده بتاکاربولین‌ها، آلکالوئیدهای خانواده بتاکاربولین‌ها و غیره، کلیدواژه‌های گزینش ما بودند. جستجوی مقاله‌ها بر حسب مکانیزم ماده موثر روی سلول‌های سرطانی طبقه‌بندی و بررسی شد. مقاله‌های غیرمرتبط یا کم‌تاثیر حذف شد و از بین منابع مورد بررسی، ۲۸ مقاله بررسی دقیق شد و استخراج اطلاعات از آنها صورت قرار گرفت.

مقدمه

گیاه اسفند یا اسپند، با نام علمی *Peganum harmala* و نام انگلیسی *African rue*، از خانواده *Zygophyllaceae* است. این گیاه در اکثر نقاط دنیا از جمله آفریقا، مناطق مدیترانه‌ای، اروپا، کشورهای آسیایی از جمله ترکیه، عراق و ایران می‌روید [1-3]. از دیرباز، اسپند در طب سنتی به‌عنوان یک داروی مهم در زمینه‌های مختلف مورد استفاده قرار می‌گرفته است [1, 2, 4].

تاریخچه پزشکی و درمان با گیاه اسپند در ایران، به دوران آریایی در حدود ۷۰۰۰ سال قبل از میلاد مسیح برمی‌گردد و نخستین نوشته‌ها و نسخه‌های به‌دست‌آمده از گیاهان دارویی نیز در تمدن‌های مهم دنیا، نظیر ایران باستان، مصر، خاورمیانه، یونان باستان، هند و چین به ۳۰۰۰ سال قبل از میلاد می‌رسد. از بزرگ‌ترین و مشهورترین کسانی که مبادرت به نشر و تدوین نظرات گیاه‌درمانی به‌عنوان یک علم مدون نمودند، می‌توان از بقراط به‌خاطر تالیفات و خصوصاً سوگندنامه پزشکی وی، همچنین ابوعلی سینا صاحب کتاب مرجع "قانون در طب" که حاوی مطالبی در زمینه شناخت بیماری‌ها و نحوه درمان آنها است، نام برد. یکی از مهم‌ترین گیاهان دارویی که بررسی‌های زیادی نیز روی ماده موثر آن انجام شده، گیاه اسپند است [5]. در طب عامیانه از اسپند برای بهبود دیابت، آسم، کولیک، دیسمنوره، تب، سنگ مثانه، هیستری، یرقان، لارنژیت، مالاریا، پارکینسون و روماتیسم استفاده می‌شود [5, 6]. کاربرد این گیاه در

Harmaline	
Harmalol	
Tetrahydroharmine	
Harmane	
Harmine	
Harmol	
Vasicine	
Vasicinone	

شکل ۱) ساختار شیمیایی آلکالوئیدهای مهم اسپند

بیماران مبتلا به سرطان رویکرد جدیدی نسبت به طب مکمل پیدا کرده‌اند. داروهای مشتق شده از گیاهان که بتوانند در جلوگیری از پیشروی بیماری موثر باشند در دسترس است و به سهولت می‌توان آن را استخراج کرد و از طرف دیگر، داروهای گیاهی تقریباً بدون عوارض جانبی هستند^[19]. در سال‌های اخیر پژوهش‌های بسیار زیادی، روی تأثیرات عصاره اسپند بر سلول‌های سرطانی صورت گرفته است که همگی آثار ضدسرطان و مهارکنندگی آلکالوئیدهای موجود در عصاره اسپند را تایید می‌کنند. سال‌های زیادی است که اسپند در طب سنتی شمال غربی چین، به‌عنوان داروی ضدسرطان به کار می‌رود^[20]. در مراکش نیز از پودر دانه‌های اسپند برای درمان تومورهای زیرجلدی استفاده می‌شود^[14]. با توجه به خواص درمانی زیاد گیاه اسپند در طب سنتی، مطالعات علمی زیادی روی خواص درمانی آن صورت گرفته است. نزدیک به ۲۶ نوع بتاکاربولین یافت شده است که می‌تواند به‌صورت عصاره خالص یا در ترکیب با گیاهان دیگر، در درمان سلول‌های سرطانی موثر واقع شود^[21]. ۷ مورد از مکانیسم‌های اثرگذاری این ترکیبات بر بدن و آثار آنها روی سلول‌های سرطانی را بررسی کردیم:

۱- ممانعت از رشد سلول‌های سرطانی از طریق پدیده آپوپتوز

در بسیاری از اعضا و بافت‌های گیاهی و جانوری، تعادل بین تجدید و مرگ سلولی حفظ می‌شود. انواع مختلف سلول‌های بالغ طول عمر مشخصی دارند و با مرگ آنها سلول‌های جدید با تکثیر و تمایز انواع مختلف سلول‌های بنیادی به وجود می‌آیند. فرآیند آپوپتوز یا مرگ برنامه‌ریزی شده سلول، به‌عنوان روشی حفاظت‌شده، تحت کنترل ژن‌هاست. مرگ برنامه‌ریزی شده سلول‌ها به‌منظور حذف سلول‌های ناخواسته یا غیرضروری در موجودات زنده به کار می‌رود. این فرآیند در تنظیم میزان رشد، تکثیر سلول‌ها، تکامل و سلامت بدن بسیار مهم است و بروز بسیاری از بیماری‌های اتوایمیون، سرطان‌ها و عفونت‌های ویروسی، نتیجه ضعف عملکرد یا مهارشدن پدیده مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی است^[22]. سرطان در نتیجه تقسیم غیرقابل کنترل سلول‌ها به‌وجود می‌آید که ریشه در اثرات عوامل محیطی و اختلالات ژنتیکی دارد. چهار دسته از ژن‌های کلیدی که در هدایت سلول‌های سرطانی نقش دارند شامل انکوژن‌ها، ژن‌های مهارکننده توموری، ژن‌های ترمیم‌کننده DNA و ژن‌های مرگ برنامه‌ریزی شده هستند^[23]. در یک بررسی روی سلول‌های سرطانی لوسمی حاد، نشان داده شده است که مشتقات آلکالوئید اسپند، یعنی هارمین و هارمالین، بسته به مقدار (دوز) و زمان رشد، موجب کاهش و توقف سلول‌های سرطانی می‌شوند. این کار از طریق القای پدیده آپوپتوز در سلول‌های سرطانی رخ می‌دهد^[8]. هاسما و همکاران در سال ۲۰۱۱، پژوهش‌هایی روی اثرات آلکالوئید هارمین موجود در گیاه اسپند، روی سلول‌های سرطانی ملانوما انجام دادند؛ به این صورت که سلول‌های ملانوما را در شرایط حضور و عدم حضور عصاره گیاه اسپند که حاوی هارمین است در شرایط کشت آزمایشگاهی قرار دادند و تغییرات چرخه سلولی و بیان ژن‌های مختلف و اثرات القایی آپوپتوز مورد مطالعه و تجزیه و تحلیل قرار گرفت. تغییرات مورفولوژیک، بیانگر القای پدیده آپوپتوز در سلول‌های تیمار شده با هارمین بود. همچنین قراردادن نمونه روی ژل الکتروفورز نیز بیانگر قطعه‌قطعه شدن DNA و اختلال در پروسه تقسیم سلولی است^[21]. در القای پدیده آپوپتوز، کاسپازها با اختلال در زنجیره تنفسی سلول، باعث آزاد شدن فاکتورهای القاکننده آپوپتوز می‌شوند. این فاکتورها سبب غیرفعال شدن آنزیم‌های توپومراز ۱ و ۲ می‌شوند و با

گیاه اسپند حاوی آلکالوئیدهای مهمی است که به‌ترتیب اولویت شامل؛ هارمالین، هارمین، هارمول^[3]، هارمالول^[3]، هارمول، تتراهیدروهارمین و اوپیونید^[5, 9, 10]، همچنین مواد دیگری شامل؛ پگانین، ایزوپگانین، دوپامین، گاما آمینوبوتیریک اسید، هیدروکسی‌تریپتامین، بنزودیازپین، ایمیدازولین و نیز آلکالوئیدهای آروماتیک از جمله بنزالدئید و متوکسی‌بنزالدئید است^[3-5, 11]. آلکالوئیدهای مهم اسپند در بخش‌های مختلف گیاه از جمله دانه، ریشه، ساقه، برگ و حتی گل آن دیده می‌شود^[7, 12]. قسمت اعظم ذخیره آلکالوئیدهای مهم این گیاه از جمله هارمین و هارمالین در دانه اسپند است^[12]. مهم‌ترین ویژگی آلکالوئیدهای اسپند متعلق به خانواده بتاکاربولین‌هاست. فرمولاسیون آلکالوئیدهای مهم اسپند در شکل ۱ آمده است^[14]. ترکیبات موجود در اسپند شامل هارمین، هارمالین، هارمول، هارمالول، تتراهیدروهارمین و کینورامین است. علاوه بر اینها ترکیبات دیگری به نام ایمیدازولین و اوپیونید- بنزودیازپین نیز در عصاره اسپند وجود دارد^[9, 13]. بررسی‌ها نشان داده است که دو آلکالوئید مهم اسپند، یعنی هارمین و هارمالین در دانه‌ها و ریشه‌ها دارای بیشترین مقدار است و در گل‌های اسپند، به‌میزان ناچیزی وجود دارد^[9] (جدول ۱).

جدول ۱) میزان آلکالوئیدهای موجود در قسمت‌های مختلف پیکره گیاه اسپند

آلکالوئیدهای اسپند	دانه	گل	برگ	ساقه	ریشه
Harman alkaloids (Harmine)	+	-	-	+	+
Harmaline	+	-	-	+	+
Dehydroharmine	+	-	-	+	+
Quinazoline derivative, de vasicine (Peganine & 2,3-trimethylene & 4 quinazolonone	-	-	-	-	-
1,2,3- hydroxytrimethylene quinqzolonone (Harmalol)	+	-	-	+	-
Harmalidine β carboline	+	-	-	-	-
Harmaline	+	-	-	+	-
Pegamine	+	-	-	+	-
Vasicinones	+	-	-	+	-

خانواده بتاکاربولین‌ها

بتاکاربولین‌ها یکی از مهم‌ترین مواد سنتتیک گیاهان با ساختار پیرووایندول B هستند^[15]. از لحاظ ساختاری بتاکاربولین‌ها از آمین‌های پنج یا شش‌حلقه‌ای تشکیل شده‌اند، در واقع بتاکاربولین‌ها، ایندول آلکالوئیدهای هتروسیکلیک هستند^[16]. ساختمان حلقه بتاکاربولینی بسیار شبیه تریپتامین است^[17]، که در گوشت کباب‌شده، نوشابه‌های الکلی، قهوه و دود سیگار وجود دارد. در بدن انسان این ترکیبات به‌صورت درون‌زا از اسیدهای آمینه فنیل‌آلانین، تیروزین و تریپتوفان مشتق شده است و در مایعات بدن، پلاکت‌ها، شیر، ادرار و برخی بافت‌های بدن از جمله مغز وجود دارد^[18]. مهم‌ترین اثر بتاکاربولین‌ها، توقف رشد سلول‌های سرطانی است.

اثر آلکالوئیدهای خانواده بتاکاربولین‌های اسپند روی سلول‌های سرطانی

سرطان به‌عنوان یک مشکل عمده در دنیای پزشکی امروز مطرح است. طبق آخرین آمارهای جهانی حدود ۱۲/۷ میلیون مورد سرطان گزارش شده است. عمده‌ترین روش‌های درمان سرطان، جراحی، پرتودرمانی و شیمی‌درمانی است؛ این روش‌ها علاوه بر تحمیل هزینه گزاف، عوارض جانبی زیادی نیز به‌همراه دارند. بنابراین اکثر

بررسی نیز آلکالوئیدهای اسپند روی سنتز DNA و ANA. اثر بازدارندگی داشته است که از طریق مهار آنزیم توپومراز ۱ و نیز اثر بازدارندگی روی سیکل کینازیز (CDKS) در فاز G1 در تقسیمات سلولی است [14].

در یک بررسی دیگر، با تاثیر دادن تیو اوره، سلول‌های سرطانی را در موش‌ها ایجاد کردند. سپس آلکالوئیدهای اسپند را روی این سلول‌ها تاثیر دادند. نتایج حاصل، اثر مهارکنندگی ترکیبات موجود در اسپند را روی سلول‌های سرطانی در سلول‌های تیروئیدی، آنزیم‌های کبدی (ALT, AST, BILL, ALK) و سلول‌های سرطانی در سرطان خون نشان می‌داد [2].

۳- مهار رگ‌زایی

پژوهش‌ها نشان داده است که هارمین، یک مهارکننده رگ‌زایی قوی است و به‌طور قابل توجهی می‌تواند سبب کاهش تکثیر سلول‌های اندوتلیال عروقی و کاهش بیان ژن‌های مربوط به عوامل مختلف موثر در رگ‌زایی، مانند فاکتورهای هسته‌ای KB، فاکتورهای رونویسی ۲ (ATF-2) و غیره شود. از مکانیزم اثر هارمین، می‌توان در مهار رشد سلول‌های سرطانی استفاده کرد؛ چرا که هارمین تولید عوامل دیگری که توسط سلول‌های تومور در رگ‌زایی نقش دارد را کاهش می‌دهد و از این طریق سبب مهار رگ‌زایی در تومور می‌شود [27, 28].

۴- اثرات آنتی‌اکسیدانی اسپند

مطالعه بروگی و همکاران در سال ۲۰۰۶ میلادی نشان داد که هارمین و هارمالین موجود در عصاره دانه اسپند دارای اثرات آنتی‌اکسیدانی برای لیپوپروتئین کم‌چگالی (LDL) است و از اکسیداسیون آن در محیط آزمایشگاه جلوگیری می‌کند. در این فرآیند اثر هارمالین بیشتر از هارمین است. در خصوص مکانیزم آنتی‌اکسیدانی این آلکالوئیدها پژوهش‌های انجام شده نشان داده‌اند که این دو آلکالوئید، ظرفیت بالایی در حذف رادیکال‌های آزاد در مقایسه با ماده کنترل دارند (ویتامین E) و اثر هارمالین نسبت به هارمین نیز بیشتر از سه برابر است [25]. این ترکیبات علاوه بر بتاکاربولین‌ها، حاوی فلاونوئیدهای فنولیک هستند که اثر آنتی‌اکسیدانی دارند و از بروز رادیکال‌های آزاد و ایجاد سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کنند.

در پژوهشی که در سال ۲۰۱۰ میلادی صورت گرفت، اثر آلکالوئیدهای موجود در اسپند روی سلول‌های حنجره (laryngeal) و hep-2 بررسی شد. روش کار به این صورت بود که عصاره متانولیت گیاه اسپند که آلکالوئید اصلی آن شامل هارمالول است، هنگام پیشرفت سلول‌های سرطانی در موش، در دوزهای مختلف به کار برده شد. نتایج حاکی از آن بود که دوز ۳۱۲ میکروگرم بر میلی‌لیتر عصاره، اثر مهارکنندگی بارزی نسبت به بقیه دوزها داشت [3].

۵- اثر بر سیستم ایمنی بدن

پژوهش‌ها نشان داده است که آلکالوئیدهای خانواده بتاکاربولین اثر تعدیلی روی ایمنی بدن دارد. عصاره اسپند از طریق مهار برخی واسطه‌های التهابی از جمله پروستاگلندین (یک میکروگرم/۱۰۰ میلی‌گرم)، اثر ضد التهابی قابل توجهی دارد. در شرایط سرطانی شدن سلول‌ها، به‌مرور واکنش سیستم ایمنی بدن ضعیف می‌شود؛ از این طریق می‌توان اثرات تعدیل‌کننده و تقویت‌کننده‌ای روی سیستم ایمنی بدن داشت [14].

۶- ضد درد

پژوهش‌هایی روی برخی ترکیبات اسپند مانند هارمن و هارمین و

قطعه‌قطعه کردن DNA، در همانندسازی آن اختلال ایجاد می‌کنند. همچنین با شکستن پروتئین هسته‌ای ساختاری، لامین‌های غشای هسته توسط کاسپاز ۶ تخریب می‌شوند که باعث تراکم کروماتین و قطعه‌قطعه شدن آن در سلول‌های اپوپتوزی می‌شود. مجموعه رویدادهای اخیر سبب توقف رشد و همانندسازی سلول‌ها و در نهایت منجر به مرگ سلولی می‌شود [19]. مولکول P53 یکی از مهم‌ترین مهارکننده‌های چرخه تکثیر سلولی است که با ایجاد وقفه در مرحله G2، باعث مهار چرخه سلولی می‌شود و با القا، از ایجاد تومور جلوگیری می‌کند. آلکالوئید هارمین موجود در گیاه اسپند، با فعال کردن سلول‌های P53 در داخل سلول‌های سرطانی، سبب القای پدیده اپوپتوز در سلول می‌شود و با توقف تقسیم سلولی و تخریب سلول‌های توموری، از رشد و پیشرفت سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند [24, 25]. در سال ۲۰۱۵، چون هاوانگ و همکاران، از آلکالوئیدهای اسپند علیه رشد سلول‌های سرطانی استفاده کردند و نتایج بررسی‌ها نشان داد که از بین ۱۲ نوع آلکالوئید مختلفی که روی سلول‌های سرطانی به کار بردند، آلکالوئید هارمالین بیشترین اثر القایی و توقف و مرگ را در سلول‌های سرطانی داشته است و در اپوپتوز القا شده از ترکیبات گیاه اسپند، پتانسیل غشا و سطح ATP میتوکندری، به‌طور چشمگیری در سلول‌های سرطان خون کاهش یافته است [26].

۲- اختلال در همانندسازی

کاربرد آلکالوئیدهای گیاه اسپند، با جلوگیری از ساخته شدن DNA و تقسیم سلولی، مانع رشد سلول‌های لوسمیک اریترئوئیدی K562 می‌شود. همچنین هارمین موجود در این ترکیبات، از عملکرد آنزیم توپومراز ۱ جلوگیری می‌کند [8]. در سال ۲۰۰۷ میلادی، مطالعه‌ای روی اثرات آلکالوئیدهای اسپند همراه با ATRA (All-Trans Retinoic Acid) و ویتامین D3 و آرسنیک تیروکسید، روی سلول‌های سرطانی انجام شد [15]. ATRA یک تمایزدهنده شناخته شده برای درمان سلول‌های سرطانی است [8]. بررسی‌ها نشان داده است که تمایزدهنده ARTA و ویتامین D3، سلول‌های بدخیم و نابالغ میلوئیدی را به سوی تمایز سلول‌های نوتروفیل و مونوسیت هدایت می‌کند و اثرات آنتی‌لوسمیک آلکالوئیدهای گیاهی را روشن می‌سازد [8].

در پژوهش دیگری که سلول‌های سرطانی PC12، B65 و B19 مورد بررسی قرار گرفت، از عصاره دانه‌های اسپند، به‌خصوص بتاکاربولین‌های موجود در دانه‌های اسپند علیه این سلول‌ها استفاده شد. در این پژوهش، تداخل Xanthomicrol و Noscapine که آلکالوئیدی هستند، همراه با آلکالوئیدهای موجود در اسپند، بر علیه سلول‌های PC12 و B65 استفاده و بررسی شد. نتایج نشان داد که هارمالین موجود در عصاره اسپند، اثر سمی کمی روی حیوانات و انسان‌ها دارد و در برابر سلول‌های سرطانی اثرات بازدارنده قوی از خود نشان می‌دهد.

بررسی دیگری در سال ۲۰۰۴ میلادی، روی اثرات بتاکاربولین‌های موجود در عصاره دانه خشک اسپند انجام شد. نتایج نشان داد که بتاکاربولین‌ها با مهار سنتز DNA و Intercalate DNA Helix و مهار DNA توپومراز ۱ و ۲، سبب توقف رشد و مهار سلول‌های سرطانی در موش می‌شوند [6].

در پژوهش دیگری، تاثیر عصاره گیاه اسپند روی سلول‌های سرطانی Vcp-med sarcoma و Med-mek carcinoma، بررسی شد. نتایج حاصل، بیانگر مرگ سلول‌های سرطانی ظرف مدت ۴۸ تا ۷۲ ساعت پس از تاثیر این آلکالوئیدها بود. در این

نتیجه گیری

گیاه اسپند یکی از مهم ترین گیاهان دارویی است که در سطح ایران به صورت وسیع می روید. این گیاه به طور وحشی رشد می کند و چندان احتیاج کشاورزی ندارد. بنابراین با توجه به اثرات فارماکولوژیک زیادی که گیاه اسپند دارد و با توجه به استعداد زمین های ایران برای رشد این گیاه، می توان از آن در زمینه دارویی بهره زیادی برد. اسپند با خواص دارویی متعدد و با داشتن آلکالوئیدهای ارزشمند از خانواده بتاکاربولین ها، ماده موثری علیه سلول های سرطانی تولید می کند و قادر است در درمان بیماری سرطان موثر واقع شود. در عین حال، زمینه برای پژوهش های بیشتر در خصوص تاثیرات این گیاه فراهم است.

با توجه به نوع مکانیزم اثر ترکیبات این گیاه بر سلول های سرطانی، می توان از ترکیبات اسپند در فرمولاسیون های دارویی ضدسرطانی به صورت انفرادی یا ترکیبی استفاده کرد. این هدف مستلزم پژوهش های فارماکولوژیک بسیار دقیق برای ردیابی محل تاثیر ترکیبات این گیاه است.

تشکر و قدردانی: موردی از سوی نویسنده گزارش نشده است.

تاییدیه اخلاقی: موردی از سوی نویسنده گزارش نشده است.

تعارض منافع: موردی از سوی نویسنده گزارش نشده است.

منابع مالی: موردی از سوی نویسنده گزارش نشده است.

سهم نویسندگان: زهرا روستایی (نویسنده اول)، تمام امور مربوط به مقاله توسط ایشان انجام شده است (۱۰۰٪).

منابع

- 1- Ebrahimi SA, Kenari FJ. Interaction between cytotoxic effects of Xanthomicrol and Noscapine on PC12 cells. *J Genes Microb Immun.* 2013;1-8. Available From: <http://www.ispacs.com/journals/jgmi/2013/jgmi-00005/>.
- 2- Zaker F. Anti tumoral and differentiatyion effects of alkaloids of Harmine and Harmaline on leukaemic cells treated with atra and G-CSF. *Razi J Med Sci.* 2004;10(38):869-75.
- 3- Herraiz T, Gonzalez D, Ancín-Azpilicueta C, Arán VJ, Guillén H. Beta-Carboline alkaloids in peganum harmala and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food Chem Toxicol.* 2010;48(3):839-45.
- 4- Asghari G, George Br. Stereospecific biotransformation of (±) phenylethyl propionate by cell cultures of peganum harmala L. *Iran Biomed J.* 2002;6(1):43-46.
- 5- Aslam N, Wani AA, Nawchoo IA, Bhat MA. Distribution and medicinal importance of Peganum harmala. *Int J Adv Res.* 20142(2)751-5.
- 6- Mahmoudian M, Jalipour H, Dardashti PS. Toxicity of peganum harmala: Review and a case report. *Iran J Pharmacol Ther.* 2002;1(1):1-4.
- 7- Muhi-eldeen Z, Al-Shamma KJ, Al-Hussainy TM, Al-Kaissi EN, Al-Daraji AM, Ibrahim H. Acute toxicological studies on the extract of Iraqi Peganum harmala in rats. *Europ J Sci Res.* 2008;22(4):494-500.
- 8- Bernardo C, Olival ACD, Ribeiro A, Rodrigues L, Esteves AP, Campos AM. Synthesis of beta-carboline derivatives [Internet]. Santiago: Universidade de Santiago de Compostela; 2017. [Update 2017 May 25, Cited 2017]. Available From: www.usc.es/congresos/ecsoc/16/hall_a_GOS/a027/index.pdf.
- 9- Darabpour E, Motamedi H, Poshtkouhian Bavi A, Nejad

اثر مهارکنندگی این ترکیبات بر سندروم محرومیت القاشده توسط نالوکسان، در موش های وابسته به مورفین انجام شده است. یافته های این پژوهش نشان داده که این ترکیبات می توانند گیرنده های اوپیوئیدی را تحریک کنند^[14]. اوپیوئیدها دارای اثرات پیچیده و متناقضی بر فعالیت های اپی لپتیک هستند، به طوری که بسته به نوع و شرایط آزمایش، اثرات ضد اپی لپتیک و اثرات تشدیدکننده اپی لپسی برای آنها گزارش شده است^[14, 31]. از آنجایی که مواد اوپیوئیدی دارای اثرات ضددرد هستند و شناخته ترین نقش مواد شبه مورفینی در نخاع است، هارمن و هارمین در محل سیناپس بین نورون های بینابینی انکفالینرژیک (واقع در شاخ خلفی ماده خاکستری نخاع) بر پایانه های آوران اعصاب محیطی، که اطلاعات درد را به نخاع حمل می کنند، تاثیر می گذارند^[32].

۷- اثر روی آنزیم مونوآمین اکسیداز (MAO)

همان طور که پیش تر گفتیم، بتاکاربولین ها در بدن به صورت درون زا تولید می شوند و در حد نانوگرم به گرم در پروتئین حیوانی، قابل اندازه گیری هستند^[15]. هارمان و نورهارمان به عنوان شاخص های زیست شناختی در الکلسم و وابستگی به اوپیوئیدها مطرح هستند. هارمان و دیگر بتاکاربولین ها در سایت (w) گیرنده های GABA-A به عنوان آگونیست معکوس وارد عمل می شوند و طیف وسیعی از اثرات معکوس بنزودیازپین ها را نظیر القای اضطراب، تحریک CNS و تشنج ایجاد می کنند. بتاکاربولین ها از طریق مهار فعالیت مونوآمین اکسیداز B (MAO-B) و مونوآمین اکسیداز A (MAO-A)، غلظت نوراپی نفرین، سروتونین و دوپامین را در سیناپس های مختلف عصبی افزایش می دهند. این نتایج نشان دهنده اثر تعدیلی بتاکاربولین ها بر رفتارهای کلیشه ای دوپامینرژیک است. در واقع بتاکاربولین ها شبیه به داروهای ضد افسردگی عمل می کنند^[14, 18]. بر این اساس خواص این ترکیبات را با مهارکنندگی آنزیم مونوآمین اکسیداز، اتصال به گیرنده های بنزودیازپینی، اثرات تشنج زا و ضد تشنج، اضطراب زا، ضد استرس اکسیداتیو و تعدیل کننده سیستم ایمنی شرح داده اند. داروهای بنزودیازپینی خواص ضد اضطرابی و فراموشی آور دارند، در حالی که بتاکاربولین ها به عنوان آگونیست های معکوس، از خود خواص اضطراب زایی و افزایش میزان یادگیری نشان می دهند. محققان یکی از مراکز تحقیقاتی در ژاپن، موفق به شناسایی آنزیمی در مغز شدند که تمام حالت های احساسی را تنظیم می کند. این آنزیم Rines نام دارد و مهم ترین تنظیم کننده پروتئین مونوآمین اکسیداز A محسوب می شود. این پروتئین تنها عامل تنظیم کننده احساسات و خلق و خوی افراد است. این پروتئین موجب شکسته شدن سروتونین، انتقال دهنده های عصبی و دوپامین می شود. تغییر این ژن مهم ترین عامل افزایش خشونت و رفتار ضد اجتماعی است. با وجودی که ارتباط بین این پروتئین و الگوهای عاطفی به اثبات رسیده است، هنوز علت اصلی این مکانیزم مشخص نیست. مهم ترین کاربرد این آنزیم، دستیابی به جدیدترین روش درمان انواع بیماری های عصبی و اختلالات روانی است. یکی دیگر از کاربردهای این دستاورد، امکان کنترل سطوح مختلف هیجان و استرس در افراد است. محققان بر این باورند که پس از تکمیل آزمایش های مورد نیاز، می توان از این آنزیم در صنعت داروسازی، به ویژه داروهای آرام بخش و نشاط آور استفاده کرد. نتایج کامل این تحقیقات در شماره اخیر نشریه علوم اعصاب (Neuroscience) چاپ شده است^[21].

- 2013;3(6):53-9.
- 19- Honardoost M, Solimanjahi H, Farzad R. Apoptosis: Programmed cell death. *J Qazvin Univ Med Sci.* 2013;17(3):48-57.
- 20- Parsa N. Molecular and Cellular basis of human cancer. *J Cell Tissue.* 2012;2(4):365-76.
- 21- Hamsa TP, Kuttan G. Harmine activates intrinsic and extrinsic pathways of apoptosis in B16F-10 melanoma. *Chin Med.* 2011;6:11.
- 22- Patel K, Gadewar M, Tripathi R, Prasad S, Patel DK. A review on medicinal importance, pharmacological activity and bioanalytical aspects of beta-carboline alkaloid "Harmine". *Asian Pac J Trop Biomed.* 2012;2(8):660-4.
- 23- Wang C, Zhang Z, Wang Y, He X. Cytotoxic indole alkaloids against human leukemia cell lines from the toxic plant *Peganum harmala*. *Toxins (Basel).* 2015;7(11):4507-18.
- 24- Tallman MS, Nabhan C, Feusner JH, Rowe JM. Acute promyelocytic leukemia: Evolving therapeutic strategies. *Blood.* 2002;99(3):759-67.
- 25- Berrougui H, Martín-Cordero C, Khalil A, Hmamouchi M, Ettaib A, Marhuenda E, et al. Vasorelaxant effects of harmine and harmaline extracted from *Peganum harmala* L. seed's in isolated rat aorta. *Pharmacol Res.* 2006;54(2):150-7.
- 26- Hasanzadeh Tahery M, Hasanpour fard M, Rabiee N, Ghoreishe AR, Ravanbakhsh N. Effects of aqueous and ethanolic extracts of *Peganum harmala* L seeds on lipids profile in rats. *J Birjand Univ Med Sci.* 2013;20(2):108-14.
- 27- Esmaeili MH, Haghdoost H, Gheybea N. Effects of opiate receptor agonists and antagonists on spontaneous seizure activity in hippocampal slices. *koomesh.* 2007;9(1):27-32.
- 28- Cragg GM, Newman DJ. Plants as a source of anti-cancer agents. *J Ethnopharmacol.* 2005;100(1-2):72-9.
- S, Mansour S. Antibacterial activity of different parts of *Peganum harmala* L. growing in Iran against multi-drug resistant bacteria. *EXCLI J.* 2011;10:252-263.
- 10- Alenajaf AAF, M%A Moghimi, A%A Mohebi, E%A Mohammad-Zadeh, M. Effect of Harmaline on seizure induced by amygdala kindling in rats. *J North Khorasan Univ Med Sci.* 2015;6(4):697-706.
- 11- Singh AB, Chaturvedi J, Narender T, Srivastava AK. Preliminary studies on the hypoglycemic effect of *Peganum harmala* L. seeds ethanol extract on normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Indian J Clin Biochem.* 2008;23(4):391-3.
- 12- Ishida J, Wang H-K, Bastow KF, Hu C-Q, Lee K-H. Antitumor agents 201. 1 Cytotoxicity of harmine and β -carboline analogs. *Bioorg Med Chem Lett.* 1999;9(23):3319-24.
- 13- Chen Q, Chao R, Chen H, Hou X, Yan H, Zhou S, et al. Antitumor and neurotoxic effects of novel harmine derivatives and structure-activity relationship analysis. *Int J Cancer.* 2005;114(5):675-82.
- 14- Lamchouri F. Antitumor properties and toxicity effects of *Peganum harmala* L.(Zygophyllaceae). *Plant Sci Today.* 2014;1(4):192-5.
- 15- Louis ED, Zheng W. Beta-Carboline alkaloids and essential tremor: Exploring the environmental determinants of one of the most prevalent neurological diseases. *Sci World J.* 2010;10:1783-94.
- 16- Heshmati P, Nasehi M, Zarrindast MR. An overview of cognitive aspects of β -carbolines. *J Paramed Sci.* 2013;5(1):99-104.
- 17- Farzin DAS, E. Effects of harmine, norharmine and harmine on apomorphine-induced pecking behavior in chick. *J Mazandaran Univ Med Sci.* 2009;19(70):1-8.
- 18- Mahdeb N, Mayouf S, Boukhari F, Souilah S, Bouzidi A. Hemolytic effect of total alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* in vitro on erythrocytes of ruminants: Sheep, cattle and goats. *Asian J Plant Sci Res.*