مجله علوم پزشکی رازی دوره ۲۵، شماره ۱۲، اسفند ۱۳۹۷ http://rjms.iums.ac.ir

مقاله مروری

مروری بر اثرات ضدتوموری سیلیبینین

مهدی مشهدی اکبر بوجار: دکتری تخصصی، گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران، و مرکز تحقیقات طب تجربی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی تهران، ایران (* نویسنده مسئول) mahdimashhadi@yahoo.com

مسعود مشهدی اکبر بوجار: دکتری تخصصی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

سپیده گل محمد: کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

چکیده

سیلیبینین جزء اصلی سیلیمارین (عصاره گیاه دارویی *Silybum marianum*) است که به شکل سنتی برای درمان طیف وسیعی از بیماری‌های کبدی مورد استفاده قرار می‌گیرد. به‌تازگی، سیلیبینین و مشتقات آن در مدل‌های *in vitro* و *in vivo* اثرات قابل‌توجهی در مهار انواع مختلف تومورها جمله پوست، سینه، ریه، کولون، مثانه، پروستات، کلیه و کبد نشان داده‌اند. این فلاونوئید با القای آپوپتوز، تقویت فاکتورهای سرکوب‌کننده تومور و متوقف کننده چرخه سلولی و همچنین مهار فاکتورهای رشد و میانجی‌گرهای اشاعه دهنده تکثیر و تقسیم سلولی تومورها اثرات ضدنئوپلاسم خود را پیش می‌برد. در این مقاله، خلاصه‌ای از مکانیسم‌های مولکولی مهم دخیل در عملکرد سیلیبینین، مطالعات حیوانی و کارآزمایی‌های مهم بالینی صورت گرفته در این زمینه ارائه گردیده است. نتایج این مطالعات چشم‌انداز جامع‌تری از سیلیبینین فراهم و به بهینه‌سازی اثرات آن در شیمی‌درمانی سرطان کمک می‌کند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: حامی مالی نداشته است.

کلیدواژه‌ها

سیلیبینین،
خارمریم،
سرطان،
آپوپتوز

اریخ دریافت: ۹۷/۹/۳

تاریخ پذیرش: ۹۷/۱۰/۲۶

شیوه استناد به این مقاله:

Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M, Golmohammad S. An overview of the anti-tumor effects of Silibinin. Razi J Med Sci. 2019;25(12):116-129.

*انتشار این مقاله به‌صورت دسترسی آزاد مطابق با CC BY-NC-SA 1.0 صورت گرفته است.

www.SID.ir

Razi Journal of Medical Sciences.2019;25(12):116-129. http://rjms.iums.ac.ir

Review Article

An overview of the anti-tumor effects of Silibinin

Mahdi Mashhadi Akbar Boojar, PhD, Department of Pharmacology and Toxicology, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran, & Experimental Medicine Research Center, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran (*Corresponding author) mahdimashhadi@yahoo.com
Massoud Mashhadi Akbar Boojar, PhD, Department of Cell and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran
Sepide Golmohammad, MSc, Department of Cell and Molecular Biology, Faculty of Biological Sciences, Kharazmi University, Tehran, Iran

Abstract

Silibinin is a major component of silymarin (Silybum marianum), which has traditionally been used to treat a wide range of liver diseases. Recently, Silibinin and its derivatives in both in vitro and in vivo models have shown a significant inhibitory effect in different types of tumors including skin, breast, lung, colon, bladder, prostate, kidney and liver. The chemo-preventive potentials of this flavonoid are promoted by inducing apoptosis, enhancing tumor suppressor and cell cycle inhibitors, inhibiting growth factors, and attenuating proliferative mediators. In this paper, a summary of the important molecular mechanisms involved in Silibinin anti-cancer effects, animal studies and important clinical trials have been presented. The results of these studies will provide a more comprehensive perspective of Silibinin and help to optimize its effects in cancer chemotherapy.

Conflicts of interest: None
Funding: None

Keywords
Silibinin,
Milk thistle,
Tumor,
Apoptosis

Received: 24/10/2018
Accepted: 16/01/2019

Cite this article as:
Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M, Golmohammad S. An overview of the anti-tumor effects of Silibinin. Razi J Med Sci. 2019;25(12):116-129.

This work is published under CC BY-NC-SA 1.0 licence.

www.SID.ir

مقدمه

در طب امروز، اهمیت و گسترش استفاده از گیاهان دارویی در پیشگیری و درمان بیماری‌های مختلف خصوصاً سرطان بر کسی پوشیده نیست. گیاهان، غنی از متابولیت‌های ثانویه و فیتوشیمیایی هستند که از هر دو منابع غذایی و دارویی به دست می‌آیند (۱). در این میان، شناسایی و بررسی اثرات اجزای شیمیایی اصلی و مؤثر گیاهان در بروز این اثرات، تلاش برای جداسازی و تقویت آنها از طریق انجام مطالعات ساختمان – اثر، فرمولاسیون بهینه و به‌کارگیری روش‌های تجویز مناسب اهمیت اساسی دارد. بدیهی است که آشنایی با مکانیسم‌های مولکولی دخیل در عملکرد اجزاء مؤثر آنها نیز به این روند کمک بسزایی خواهد کرد (۳،۲).

در میان اجزای فعال داروهای گیاهی، کورکومین، رزوراترول، کوئرستین، امودین، سیلیبینین و مشتقات آنها بیش از سایرین در درمان اختلالات مزمن و شایع مانند بیماری‌های قلبی-عروقی، متابولیکی، نوروژنیک و سرطان مورد بحث بوده‌اند. تخمین زده می‌شود که حدود شصت درصد از داروهای ضدسرطان پرمصرف فعلی از منابع طبیعی به‌دست آمده‌اند. این عوامل در پیشگیری از سرطان نیز نقش مهمی ایفا می کنند، زیرا توانایی بالایی برای حذف رادیکال های آزاد، مهار رشد سلولی و ایجاد آپوپتوز دارند (۱).

خارمریم بانام علمی *Silybum marianum* گیاهی از خانواده کاسنی (Asteraceae) است و در عربی، انگلیسی و فرانسوی به ترتیب عکوب، Milk thistle و Silybe نامیده می‌شود. میوه (بذر) این گیاه یک تا دوساله که در بسیاری از مناطق شمالی، غرب و جنوب ایران می‌روید، از گذشته‌های دور تاکنون مورداستفاده فراوان دارویی داشته است (۴). مجموعه فلاونوئیدهای Milk thistle یعنی سیلیمارین، به‌عنوان یکی از بهترین ترکیبات مکمل در درمان هپاتیت ویروسی، سیروز ناشی از سوءمصرف الکل و آسیب ناشی از سموم صنعتی به سلول‌های کبدی و مهم‌تر از همه، اثرات ضدتوموری مورداستفاده قرارگرفته است (۵). سیلیبینین به‌عنوان فعال‌ترین جزء از فلاونوئیدهای سیلیمارین، در بسیاری از موارد القاکننده قوی رخداد آپوپتوز بوده و در دو دهه اخیر جهت درمان بسیاری از تومورها (به‌تنهایی یا توأم با دیگر دارهای شیمی‌درمانی) موردمطالعه قرارگرفته است (۸).

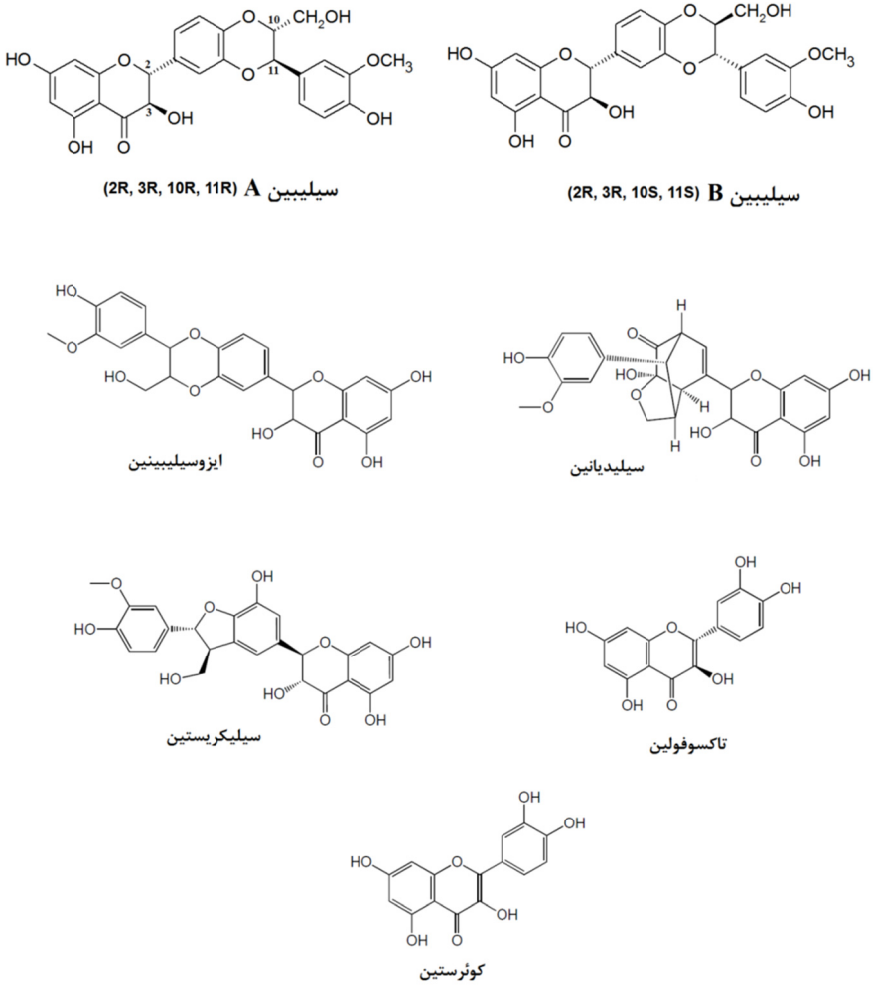
مطالعات بسیاری به توصیف مکانیسم و مسیرهای پیام‌رسان سلولی دخیل در اثرات ضدسرطان سیلیبینین و شمار دیگری نیز به بررسی تفکیکی اجزای سیلیمارین و تغییرات ساختمانی آنها جهت رسیدن به مؤثرترین مولکول در این زمینه پرداخته‌اند (۹). اثرات امیدبخش مهارکننده تومور سیلیبینین در رده‌های مختلف سلولی، مطالعات حیوانی، به‌کارگیری توأم سیلیبینین و دیگر داروهای شیمی‌درمانی و سرانجام کارآزمایی‌های بالینی مهم موضوع بحث این مقاله مروری است.

سیلیمارین و اثرات بیولوژیکی اجزای آن

به‌طورکلی، سیلیمارین تام شامل ایزومرهای شیمیایی از دسته فلاونولیگنان‌ها است که مهم‌ترین آنها شامل هفت ترکیب سیلیبینین، ایزوسیلیبین، دهیدروسیلیبینین، سیلی‌دیانین، سیلی‌کریستین، تاکسوفولین و کوئرستین می‌باشند (۱۰). در میان این ایزومرها، سیلیبینین (که گاهی سیلیبین نیز نامیده می‌شود) بیشترین، مهم‌ترین و فعال‌ترین جزء فراورده بوده که حدود ۶۰ تا ۷۰ درصد آن را تشکیل می‌دهد که خود شامل دو فلاونولیگنان دیاسترئوایزومریک به نسبت ۱:۱ می‌باشد: سیلیبین A (2R, 3R, 10R, 11R) و سیلیبین B (2R, 3R, 10S, 11S) (۷،۶). ساختار مولکولی اجزای اصلی تشکیل‌دهنده سیلیمارین در شکل ۱ به نمایش درآمده است.

در طب جدید، شواهد متعددی مبنی بر اثرات محافظتی سیلیبینین در طیف وسیعی از اختلالات کبدی شامل هپاتیت، کبد چرب، آسیب کبدی توسط موادی مانند تتراکلرید کربن و الکل و حتی سیروز، اختلالات تحلیل نورون‌ها و سمیت عصبی، دیابت شیرین، سمیت کلیوی و شمار زیادی از سرطان بافت‌های مختلف منتشرشده است (۱۱). مکانیسم‌های مطرح‌شده برای عمده اثرات درمانی ذکرشده شامل

Archive of SID
www.SID.ir



شکل ۱- ساختار شیمیایی فلاونوئیدهای اصلی تشکیل‌دهنده سیلیمارین (۶و۷)

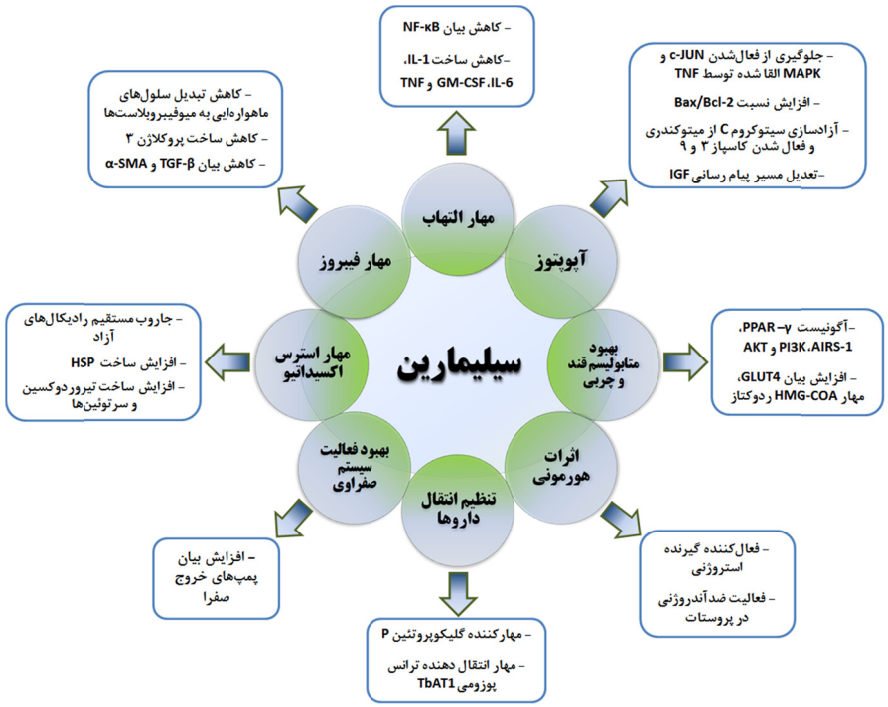
اثرات آنتی‌اکسیدانی، جاروب‌کننده رادیکال‌های آزاد و القای تولید گلوتاتیون، مهار چرخه پراکسیداسیون لیپیدها خصوصاً حامل‌های کلسترول، اثرات محافظتی و القای تکثیر و تمایز در سلول‌های مغز استخوان، بهبود عملکرد سلول‌های اندوتلیال با مهار ساخت دی‌متیل آرژنین غیرمتقارن و اثرات ضدالتهابی قدرتمند با مکانیسم‌های مختلف می‌باشند (۱۲،۱۱).

خلاصه‌ای از اثرات زیستی مجموعه فلاونوئیدهای سیلیمارین و مکانیسم مولکولی آنها در شکل ۲ به نمایش درآمده است.

تعدادی از مشتقات سنتزی سیلیبینین جهت بهبود خواص درمانی، خاصیت چربی‌دوستی و اثرات آنتی‌اکسیدانی و جاروب کننده رادیکال آزاد آن مورد ارزیابی قرارگرفته‌اند که برخی از آنها کارایی بیشتری از سیلیبینین اولیه داشته‌اند. برای مثال، ۲ و ۳-دهیدرسیلیبینین واجد خصلت آنتی‌اکسیدانی و ضدتوموری وابسته به TNF-α و ۲ و ۳-دهیدروسیلیبینین جاروب کننده رادیکال آزاد بهتری در مقایسه با سیلیبینین راسمیک بوده‌اند (۱۲،۱۳).

مطالعه ساختمان - اثر سیلیبینین و همچنین سنتز آنالوگ های دیگر آن در راستای رسیدن به ترکیبات جدید با خواص بیولوژیک موردنظر و ارتقایافته در حال انجام است. در سال ۲۰۱۳، Agarwal C و همکاران گروه‌های هیدروکسیل شماره ۷ و ۲۳ را به‌عنوان بهترین موقعیت جهت قراردادن استخلاف‌های شیمیایی مختلف در این مولکول معرفی کردند (۱۴). به‌عنوان مثال قراردادن استخلاف گالات در موقعیت‌های مذکور خصلت ضد رگ‌زایی این ترکیب را به نحو قابل‌توجهی ارتقا بخشید. قراردادن استخلاف متیل یا بنزیل نیز در این ناحیه علاوه بر افزایش حلالیت آن در آب، عملکرد

www.SID.ir



شکل ۲- نمایی از اثرات بیولوژیک گوناگون مجموعه فلاونوئیدهای سیلیمارین و مکانیسم مولکولی آنهاافزایش یا کاهش فعالیت، بیان و ساخت ماکرومولکول‌های مختلف ازجمله TNF-α (فاکتور نکروز تومور آلفا)، IL 1/6 (اینترلوکین ۱ و ۶)، GM-CSF (فاکتور محرک کلونی ماکروفاژ-گرانولوسیت)، IFN-γ (اینترفرون گاما)، MAPK (پروتئین‌کیناز فعال شونده با میتوژن)، Bax (پروتئین شبیه به bcl-2)، Bcl-2 (لنفوم سلول B نوع ۲)، IGF (فاکتور رشد شبه انسولینی)، α-SMA (اکتین عضلات صاف نوع آلفا)، TGF-β (فاکتور رشد تبدیل کردن)، HSP (پروتئین شوک گرما)، PPAR-γ (گیرنده فعال‌شونده با تکثیرگر پراکسی‌زوم گاما)، PI3K (فسفاتیدیل اینوزیتول ۴و۵- دی‌فسفات ۳- کیناز)، AKT (پروتئین‌کیناز B)، HMG-CoA (۳- هیدروکسی ۳- متیل گلوتاریل کوآنزیم A)، GLUT4 (انتقال‌دهنده گلوکز نوع ۴) در مجاورت سیلیمارین دستخوش تغییر می‌شوند (۶)

P-گلایکوپروتئین ها بر روی این ترکیب را نیز خنثی ساخت (۱۴).

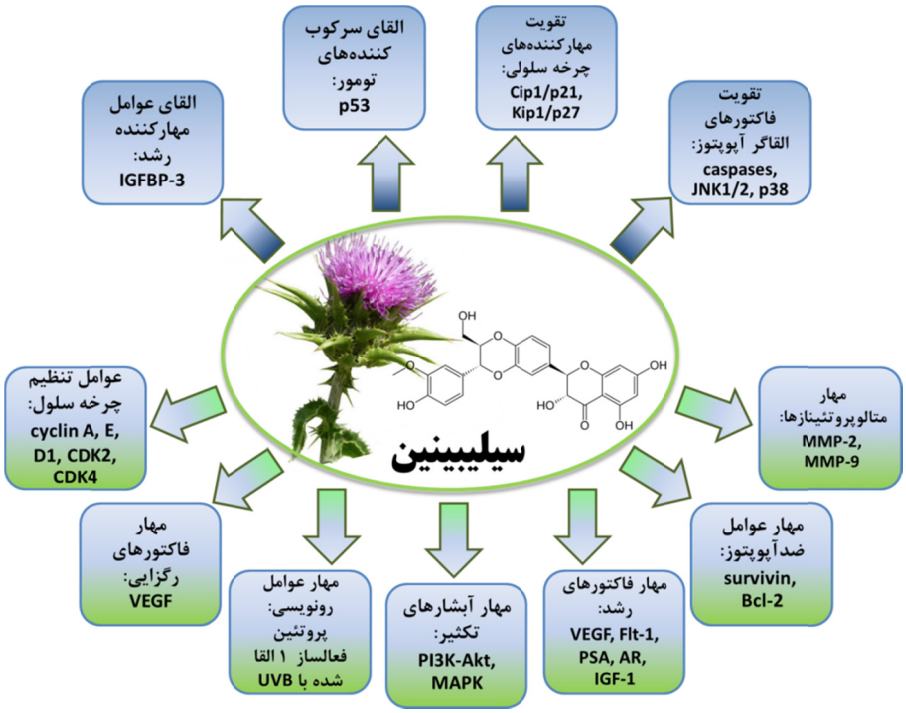
مشتقات طبیعی سیلیبینین که به‌همراه آن در مجموعه سیلیمارین حضور دارند نیز اثرات ضدتوموری متفاوتی از خود نشان داده‌اند. حدود دو ماه تغذیه موش‌های مبتلابه سرطان پروستات DU145 با ایزوسیلیبینین اثرات کاهش‌دهنده حجم تومور بهتر و ماندگارتری در مقایسه با موش‌هایی که به همان میزان سیلیمارین یا حتی سیلیبینین دریافت کرده بودند نشان داد. همچنین ایزومرهای راست‌گرد و چپ‌گرد سیلیبینین در رده سلولی سرطان پروستات PC-3 سرکوب‌کننده چرخه سلولی بهتری در مقایسه با سیلی‌کریستین و سیلی‌دیانین بوده‌اند (۱۵). در مطالعه Wallace S، سیلی‌کریستین و سیلیبینین توانایی بیشتری در مهار اکسیداسیون LDL در مقایسه با سیلی‌دیانین و ایزوسیلیبینین داشتند (۱۶).

در اغلب مطالعات تفاوت قابل‌توجهی میان اثرات بیولوژیک دو ایزومر فضایی سیلیبینین یعنی سیلیبین A و سیلیبین B مشاهده نشده است. ما نشان دادیم که سیلیبین B در مقایسه با سیلیبین A القاکننده سمیت سلولی قوی‌تری در سلول‌های Hep G_2 کارسینومای کبدی بوده و استریفیه‌شدن آن با گالیک‌اسید تاحدوی ارتقادهنده این خصلت می‌باشد (۱۷). به‌طور کلی، سیلیبینین به‌عنوان فعال‌ترین جزء و نماینده فلاونوئیدهای سیلیمارین درنظر گرفته شده و با ملاحظاتی، فاز I و II کارآزمایی بالینی سرطان پروستات را با موفقیت پشت سر گذاشته است (۱۸).

مکانیسم‌های مهم مولکولی دخیل در بروز اثرات ضدتوموری سیلیبینین

ماکرومولکول‌های مختلفی به‌عنوان اهداف سیلیبینین در پیشبرد اثرات ضدتوموری سیلیبینین معرفی شده‌اند. القای عوامل سرکوب‌کننده تومور که اجراگر و محرک آپوپتوز هستند نظیر کاسپازهای

www.SID.ir



شکل ۳- خلاصه‌ای از مکانیسم‌های مولکولی اثرات ضدتوموری سیلیبینین. سیلیبینین به‌طور مستقیم با مهار فاکتورهای پیش برنده بقاء، تکثیر و تقسیم سلولی مثل متالوپروتئینازها (MMP)، پروتئین‌های ضدآپوپتوز مثل Bcl-2، فاکتورهای رشد مثل Flt، VEGF، AR، PSA و IGF، کنترل‌کننده‌های تقسیم سلولی مثل PI3K، Akt، MAPK و عوامل تنظیم چرخه سلول مثل خانواده CDK؛ همچنین تقویت القاگرهای آپوپتوز مثل JNK (c-Jun N-terminal kinases)، خانواده Cip و Kip و عوامل مهارکننده رشد مثل IGFBP اثرات ضدتوموری خود را اجرا می‌کند (۱۰).

آغازگر (نه و هشت) و عملگر (سه)، p38، p53 و JNK1/2 و مهار بیان یا فعالیت فاکتورهای مهارکننده آپوپتوز نظیر survivin و Bcl-2 در مطالعات مختلف سلولی موردتوجه بوده‌اند (۲۰،۱۹،۱۴).

به نظر می‌رسد مهار پروتئین‌کیناز B (Akt) خصوصاً در فاز G_1، نقش کلیدی در زنجیره سرکوب تکثیر و تقسیم سلولی توسط سیلیبینین بر عهده داشته باشد (۲۲،۲۱). افزایش سطوح سرامید تام سلولی به‌عنوان یک پیام‌رسان ثانویه مهم در وقوع آپوپتوز و سرکوب Akt به‌عنوان راهکاری مهم در اشاعه سمیت سلولی و وقوع آپوپتوز معرفی شده است (۱۷،۲۳). ما نشان دادیم که راهکار اساسی مشتقات سیلیبینین و بسیاری دیگر از فلاونوئیدها و آلکالوئیدهای دیگر جهت تقویت آپوپتوز القاشده توسط سرامید (CMA) افزایش فعالیت آنزیم‌های سازنده و مهار فعالیت سامانه‌های آنزیمی حذف‌کننده سرامید از سیتوپلاسم است (۲۶-۲۴).

مهار بیان ژن یا گیرنده فاکتورهای رشد راهکار دیگر سرکوب تکثیر سلول‌های توموری توسط سیلیبینین است. سرکوب فسفوریلاسیون سوبسترای ۱ گیرنده انسولین (IRS-1)، مهار گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) و جلوگیری از اِن-گلایکوزیله شدن فیبروبلاست‌های تیمار شده با فاکتور رشد مشتق از پلاکت (PDGF) توسط سیلیبینین دیده شده است (۲۹-۲۷).

کنترل فعالیت متالوپروتئینازها یعنی آنزیم‌هایی که برای عملکرد کاتابولیکی خود نیاز به فلزات سنگین دارند و نقش محوری در تمایز و تکامل بافتی ایفا می‌کنند، راهکار تنظیمی دیگر سیلیبینین در چرخه سلولی است (۳۰). افزایش بیان متالوپروتئیناز ۳ (stromelysine1) که در فرایند ترمیم بافتی مؤثر است و کاهش بیان متالوپروتئیناز ۲ (از فاکتورهای مؤثر در تهاجم سلول‌های سرطان ریه و معده) و ۹ (از عوامل مهاجرت سلولی در سرطان سینه و تیروئید) توسط سیلیبینین موضوع بحث مطالعات مختلف در این زمینه بوده است (۳۳-۳۱).

فعال‌شدن برخی فاکتورهای رونویسی نظیر E2F1 و protein-1 فعال‌شونده توسط پرتوی UVB عامل تبدیل سلول‌های سالم به سرطانی بوده است. مطالعات صورت

Archive
www.SID.ir

گرفته توسط Gu M و همچنین Mallikarjuna G و همکاران نشان دادند که سیلیبینین با کاهش بیان این فاکتورها به‌عنوان سدی محافظ در جلوگیری از بروز نئوپلاسم نقش دارد (۳۴،۳۵). سایکلین‌ها (Cyclins) و کینازهای وابسته به آنها (CDKs)، خانواده دیگری از پروتئین‌های تنظیمی متأثر از سیلیبینین در پیشبرد اثرات ضدتوموری آن هستند. غلظت سلولی سایکلین‌ها در مراحل مختلف چرخه سلولی متغیر بوده و بیان هر سایکلین در هر قسمت از این چرخه از طریق کیناز وابسته به خود، میانجی‌گر وقایع آن بخش (نظیر تشکیل میکروتوبول‌ها، تغییر شکل کروماتین و ...) خواهد بود (۳۶). تعدیل فعالیت سایکلین‌ها یا تقویت مهارکننده‌های طبیعی آنها در جهت توقف چرخه سلولی و وقوع آپوپتوز، برآیند عملکرد سیلیبینین زیستی بر این عوامل است که در ادامه مثال‌هایی از آنها ذکر خواهد شد. خلاصه‌ای از مکانیسم‌های مولکولی اثرات ضدتوموری سیلیبینین در شکل ۳ به نمایش درآمده است.

سرطان پوست

اثرات سیلیبینین در مطالعات مختلف بر رده‌ها و انواع مختلف بدخیمی‌های پوست ازجمله کراتوز آکتینیک (Actinic Keratosis)، سرطان اپیدرموئید (Epidermoid Cancer)، کارسینومای سلول بازال (Basal Cell Carcinoma) و سلول سنگفرشی (Squamous Cell Carcinoma) مورد ارزیابی قرارگرفته است (۳۷). شکل ۴ خلاصه‌ای از راهکارهای سلولی سیلیبینین در مهار مسیرهای منتهی به سرطان پوست را به نمایش گذاشته است.

سیلیبینین به‌عنوان یک ترکیب بازدارنده مناسب جهت پیشگیری از آسیب القاشده توسط پرتوهای UVA و B و القای کارسینوژنز توسط آنها با مکانیسم‌های مختلف ازجمله تنظیم چرخه سلولی و میتوژن، القای آپوپتوز و اُتوفاژیا و تعدیل فعالیت NF-κB و پاسخ ایمنی، معرفی شده است (۳۸). تجویز خوراکی سیلیبینین، سرکوب‌کننده تومور حاصل از کراتوز آکتینیک در موش‌های Sencar از مسیر MAPK و القای آپوپتوز بوده است (۳۹،۴۰). نشان داده‌شده است که در رده سلول‌های A431 سرطان اپیدرموئید پوست که بیان‌کننده بیش‌ازحد گیرنده EGF (فاکتور رشد اپیدرمی) هستند، تیمار با سیلیبینین به شکل وابسته به دوز متوقف‌کننده چرخه سلولی در فاز G_2، مهارکننده سنتز DNA، جلوگیری‌کننده از فعال‌شدن گیرنده EGF با لیگاند مربوطه، ممانعت کننده از فعالیت پایه گیرنده مذکور به‌عنوان یک گیرنده تیروزین کینازی و همچنین عامل فعال‌کننده کاسپازها است (۳۹).

اضافه‌شدن سیلیمارین به رژیم غذایی موش‌های مبتلابه پاپیلومای پوست با مهار رشد تومور، کاهش شاخص تقسیم سلولی و افزایش آپوپتوز همراه بوده است (۳۸). Singh RP و همکاران اثرات مهاری سیلیبینین بر تقسیم سلولی و القای آپوپتوز بر رده سلول‌های کارسینومای اپیدرموئید را به کاهش فعالیت کیناز تنظیم‌کننده خارج سلولی (ERK) و تعدیل فعالیت c-Jun N-terminal kinases (JNK) و p38 نسبت دادند (۳۷). در موش‌های SKH-1 به‌عنوان رایج‌ترین مدل در مطالعه سرطان پوست القاشده با UVB نیز سیلیبینین با تعدیل آبشار فعال‌سازی MAPK و Akt نقشی محافظتی از خود نشان داده است (۳۵).

سیلیبینین با کاهش بیان تنظیم‌گرهای چرخه سلولی مثل سایکلین‌ها و گلایکوپروتئین‌های خانواده کینازهای وابسته به سایکلین ازجمله cyclin A، cyclin E، cyclin D_1، CDK_2 و CDK4 و افزایش بیان مهارکننده‌های چرخه سلولی مثل Cip1/p21 و Kip1/p27 اثرات پیشگیری‌کننده قابل قبولی در سرطان غیر ملانومای القاشده با UVB از خود نشان داده است (۳۴،۳۵).

فعال‌سازی مسیرهای پیش آپوپتوزی شامل افزایش فعالیت کاسپاز ۳، ۷ و ۹، تعدیل القای پروتئین فعال‌کننده ۱، القای p53 و تغییر بیان پروتئین‌های پیش آپوپتوزی (Bax، Bad و Bak) و ضدآپوپتوزی (Bcl-xL) خانواده Bcl2 و رهاسازی سیتوکروم C به عنوان راهکارهای سیلیبینین در پیشبرد مرگ برنامه‌ریزی‌شده در رده‌های سلولی مختلف سرطان پوست و متعاقب آسیب شدید به DNA معرفی شده اند (۳۵،۳۸).

بااین‌حال نشان داده‌شده است که سیلیبینین در برخی موارد می‌تواند با القای اُتوفاژیا، تداخل با گیرنده

Archive of SID
www.SID.ir

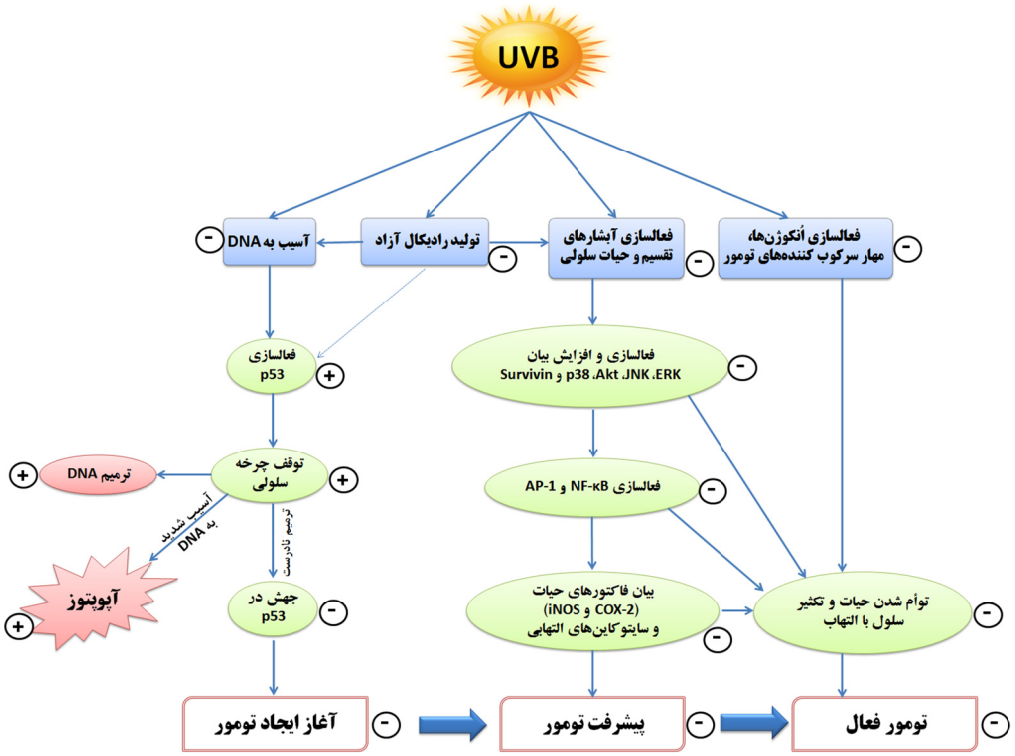
برخی فاکتورهای رشد مثل IGF-1، مهار فعال‌شدن کاسپاز ۸ (با جلوگیری از شکستن پیش‌ساز آن) و خودتنظیمی منفی گیرنده‌های مرگ ازجمله FADD، سلول‌های پوست را از آپوپتوز القاشده توسط UVB نجات دهد (۴۱،۴۲).

سرطان ریه

سیلیبینین اثرات وابسته به زمان و دوز امیدوارکننده‌ای، هم در سرطان سلول کوچک و هم غیرسلول کوچک ریه از خود نشان داده است. در رده سلول‌های A-549 ریه سیلیبینین با مهار خانواده متالوپروتئینازها و از کار انداختن فعال‌کننده پلاسمینوژن نوع یوروکیناز، هردو آبشار PI3K-Akt و MAPK را مهار می‌کند (۴۳). در موش‌های مبتلابه سرطان ریه القاشده با یورتان (Urethane)، سیلیبینین با کاهش تقسیم سلولی، تعدیل بیان سایکلین و سرکوب عواملی نظیر فاکتور رشد آنژیوژنیک VEGF (فاکتور رشد اندوتلیوم عروق)، COX (سیکلواُکسیژناز) و iNOS (نیتریک اکسید سنتاز قابل القا) مانع پیشرفت و رشد تومور می‌شود (۴۴). به نظر می‌رسد فعالیت مهاری سیلیبینین بر iNOS از طریق اثرات ضدالتهابی آن و مهار سایتوکاین‌هایی همچون اینترلوکین-۱ و TNFα ناشی شود (۴۵).

سرطان مثانه

مطالعات متعدد اثرات سودمندی از سیلیبینین در کنترل، درمان و حتی پاسخ بهتر سرطان مثانه به رادیوتراپی نشان داده‌اند (۴۶). Survivin، یکی از مهم‌ترین اعضای خانواده مهارکننده‌های آپوپتوز (IAP) است که بیان آن در این تومور دچار اختلال می‌شود. Tyagi AK و همکاران نشان دادند که مواجهه سلول‌های پاپیلومای رده RT4 با سیلیبینین، منجر به کاهش mRNA و پروتئین survivin می‌گردد (۲۰). آنها همچنین نشان دادند که سیلیبینین یک القاکننده آپوپتوز قوی با افزایش فعالیت کاسپاز ۳ و ۹ و شکستن PARP در این سلول‌ها است. مطالعه بعدی روی همان رده سلولی نشان داد که القای کاسپاز ۲ و p53 توسط سیلیبینین منجر به افزایش نفوذپذیری میتوکندری، رهاسازی سیتوکروم C و شکستن کیناز وابسته با سایکلین Cip1/p21 می‌گردد (۱۹).



شکل ۴- خلاصه‌ای از اهداف سلولی – مولکولی که سیلیبینین با تقویت (+) و یا مهار (–) آنها مانع از آغاز ایجاد و پیشرفت تومورهای پوست القاشده توسط UVB می‌شود.

www.SID.ir

سرطان کلیه

در مطالعات سلولی و حیوانی مختلف، سیلیبینین مهارکننده کارسینومای سلول کلیه (RCC) بوده است. مواجهه سیلیبینین با سلول‌های رده SN12K1 کارسینومای کلیه در غلظت‌های کم (۲ تا ۴۰ میکرومولار) کاهش سنتز DNA و غلظت‌های بالاتر (۸۰ تا ۲۰۰ میکرومولار) القای آپوپتوز را به همراه داشته است (۴۷).

IGFBP-3 نقشی کلیدی در اثرات ضدتوموری سیلیبینین ایفا می‌کند، زیرا با خنثی شدن، آن اثر مهاری سیلیبینین بر RCC نیز تا حد زیادی از بین می‌رود. درحالی‌که سیلیبینین کاهش‌دهنده میزان بیان این فاکتور در RCC است، شخص شده است که عملکرد سیلیبینین در تومور پروستات با مهار عملکرد IGFBP-3 صورت می‌پذیرد که نشان‌دهنده مکانیسم عمل متفاوت آن در تومورهای مختلف است. مهار IGF-I توسط سیلیبینین نیز متعاقباً سرکوب IGFBP-3 را به همراه خواهد داشت که به عنوان راهکاری دیگر مورد بررسی قرار گرفته است (۴۸).

مصرف سیلیبینین با غلظت ۰/۱ درصد در غذای موش، کاهش‌دهنده وزن و حجم تومور RCC کاشته شده با اثر بر IGFBP-3 بوده و در دوزهای بالاتر، اثرات درمانی کاراتر با مکانیسم‌هایی مستقل از این مسیر مشاهده شده است (۴۸).

سرطان سینه

نتایج مطالعات صورت گرفته در مورد اثرات سیلیبینین در سرطان سینه تا حدی ضدونقیض بوده است. برخی مطالعات حاکی از مهار رشد و سنتز DNA سلول‌های سرطان سینه به شکل وابسته به زمان توسط سیلیبینین هستند (۴۹). به‌کارگیری هم‌زمان عوامل شیمی‌درمانی رایج در درمان این تومور (دوکسوروبیسین، کربوپلاتین و سیس‌پلاتین) همراه با سیلیبینین چه در رده سلول‌های وابسته به استروژن و چه سلول‌های غیر وابسته به استروژن منجر به هم‌افزایی سازنده اثرات ضدتوموری این عوامل گردیده است. نشان داده شده است که سیلیبینین در سلول‌های متاستاتیک و مهاجم MCF-7، با افزایش ترشح متالوپروتئیناز ۹ و کاهش رونویسی که با سرکوب پروتئین فعال‌کننده ۱ از مسیر MAPK القاشده است، پیش برنده اثرات ضدتوموری خود می‌باشد (۵۰،۵۱).

در مقابل، برخی مطالعات حاکی از فقدان اثر یا حتی اثرات محرک سیلیبینین بر سرطان سینه بودند. به نظر می‌رسد اثرات شبه استروژنی سیلیبینین محرک تکثیر سلول‌های کارسینومای سینه باشد. Verschoyle RD و همکاران نشان دادند که دریافت دوزهای پایین سیلیبینین به‌صورت خوراکی در جوندگان، محرک و دریافت دوزهای بالا سرکوبگر سلول‌های آدنوکارسینومای سینه در مدل واجد آنتی‌ژن ترانس‌ژنیک SV40T است (۵۲).

سرطان کولون

گزارش‌شده است که سیلیبینین بیان مهارکننده‌های کیناز وابسته به سایکلین را افزایش داده و ازاین‌رو اشاعه دهنده توقف چرخه سلولی و القای آپوپتوز در سلول‌های توموری کلون است. از طرف دیگر، سیلیبینین موجب توقف فعالیت راه‌انداز سایکلین Cdk (فعال‌کننده برخی رده‌های سرطان کلون) شده است (۵۳،۵۴). همچنین تقویت مسیرهای منتهی به اتوفاژیا نیز در رده‌های مختلف سلول‌های کارسینومای کلون موردتوجه قرارگرفته است (۵۵).

فعالیت ضدآنژیوژنز سیلیبینین در سلول‌های LoVo تومور کولون قابل‌ملاحظه بوده است و مهار گیرنده Flt-1 در سلول‌های اندوتلیوم EA.Hy926 توسط سیلیبینین که منجر به کاهش تقسیم سلولی در بستر عروقی شده می‌شود نیز مورد توجه بوده است (۵۶).

سرطان پروستات

مطالعات متعدد حاکی از اثرات امیدوارکننده سیلیبینین در مهار بدخیمی‌های پروستات اند (۵۷). Zi X و همکاران نشان دادند که مواجهه رده سلول‌های PC-3 سرطان پروستات با سیلیبینین، منجر به افزایش بیان پروتئین مهاری IGFBP-3 و سرکوب فعالیت فاکتور رشد شبه انسولینی IGF-I می‌گردد (۵۸). مطالعات دیگر در شرایط *in vivo* نیز نشان دادند که حضور سیلیبینین در رژیم غذایی موش‌های مبتلابه تومور پروستات (چه نوع وابسته به آندروژن و چه نوع غیروابسته به آندروژن) با افزایش سطوح پلاسمایی

Archive of SID

www.SID.ir

IGFBP-3 منجر به کاهش وزن و حجم تومور القاشده در این جوندگان می‌شود (۵۹،۶۰).

بااین‌حال در مطالعات بعدی مشخص شد که تومورهای واجد گیرنده‌های آندروژنیک فعال، سرکوب وابسته به چرخه سلولی (خصوصاً در فاز G_1) بیشتری از سیلیبینین در مقایسه با تومورهای غیروابسته به آندروژن نظیر DU145 متحمل می‌شوند (۶۱). به نظر می‌رسد سیلیبینین مهارکننده مسیرهای پیام‌رسانی گیرنده‌های آندروژنیک و فاکتورهای رونویسی فعال‌شونده توسط آن در سلول‌های واجد آنتی‌ژن اختصاصی پروستات (PSA)، کالیکرئین گرانولار انسانی (hK2) و ایمونوفیلین FKBP51 باشد (۶۲).

مطالعه بالینی صورت گرفته در دانشگاه کلرادو (فاز دو) بر بیماران دچار سرطان پروستات که دریافت‌کننده دوز بالای خوراکی فیتوزوم سیلیبینین (۱۳ گرم روزانه) بودند نشان داد اگرچه سطح خونی این ترکیب پس از تجویز، به‌سرعت بالا می‌رود و اغلب عوارض جانبی ایجادشده قابل‌تحمل هستند ولی درنهایت در بافت هدف یعنی پروستات غلظت درمانی مناسبی ایجاد نمی‌شود (۶۳).

سرطان کبد

به‌تازگی اثر مهاری سیلیبینین بر تکثیر DNA ویروس هپاتیت B به‌عنوان یکی از عوامل مهم زمینه‌ساز بروز کارسینومای سلول کبد (HCC) موردمطالعه قرارگرفته است (۶۴). علاوه بر این نشان داده شده است که رده سلولی Hep B_3 کارسینومای کبد که واجد p53 جهش یافته و هپاتیت B مثبت است در مقایسه با رده Hep G_2 سرطان کبد که واجد p53 نرمال و هپاتیت B منفی است، نسبت به اثرات سیلیبینین حساس‌تراند (۶۵).

سیلیبینین از طریق القای مسیر پیام‌رسانی Kip1/p27 و مهار سایکلین D_1، D_3 و E و همچنین کیناز وابسته به سایکلین، سرکوبگر رده‌های مختلف تومور هپاتوسلولار بوده است (۶۶). القای سمیت سلولی و فعال‌سازی مسیرهای منتهی به وقوع آپوپتوز به‌عنوان مکانیسم‌های دیگر اثرات ضدتوموری سیلیبینین معرفی شده‌اند. ما نشان داده‌ایم که سیلیبینین از طریق القای سامانه‌های آنزیمی سنتزکننده و مهار آنزیم‌های حذف‌کننده سرامید، تجمع دهنده قدرتمند سرامید تام داخل سلولی بوده و از این طریق تقویت‌کننده وقوع آپوپتوز وابسته به سرامید در HCC است (۱۷).

بااین‌حال، مطالعه بالینی صورت گرفته (فاز یک) در دانشگاه کلمبیا بر بیماران دچار HCC پیشرفته که دریافت‌کننده حداقل ۲ گرم سیلیبینین به‌صورت روزانه بودند نشان داد که علی‌رغم توانایی این ترکیب در بهبود برخی شاخص‌های التهابی کبد، ادامه درمان نتوانسته است مرگ‌ومیر بیماران را به‌صورت قابل‌توجهی کاهش دهد (۶۷).

به‌کارگیری توأم سیلیبینین با دیگر داروهای شیمی‌درمانی

با توجه به طیف وسیع اثرات ضدتوموری سیلیبینین، مثال‌های فراوانی از عملکرد آن در تقویت اثرات ضدتوموری دیگر داروهای شیمی‌درمانی موجود است. مطالعات صورت گرفته به ترتیب در دانشگاه علوم پزشکی تبریز و همچنین دانشگاه علوم زیستی جیلین چین بر روی رده سلول‌های سرطانی آندومتر Hela و معده SGC-7901 نشان دادند که به‌کارگیری توأم پکلی‌تاکسل و سیلیبینین در غلظت‌های نزدیک IC50 آنها با یکدیگر، اثر هم‌افزایی در افزایش سمیت سلولی از طریق افزایش بیان Bcl-2 و گیرنده مرگ Fas در سطح سلول خواهد داشت (۶۸،۶۹). مطالعه صورت گرفته توسط Singh RP و همکاران نشان داد که مصرف توأم سیلیبینین با دوکسوروبیسین در کارسینومای سلول کوچک ریه زنوگرافت A549، با افزایش آپوپتوز در سلول‌های توموری، منجر به افزایش پاسخ درمانی و همین‌طور کاهش بسیاری از عوارض جانبی ناشی از مصرف دوکسوروبیسین (به‌تنهایی) می‌گردد (۷۰). اضافه شدن سیلیبینین به سلول‌های T47D سرطان سینه تیمارشده با کریزین (Chrysin) یا متفورمین نیز از طریق سرکوب بیان سایکلین D_1 تقویت‌کننده اثرات ضدتوموری و مهار تکثیر سلولی توسط کریزین و یا متفورمین بوده است (۷۱،۷۲).

پیشنهادهایی جهت انجام مطالعات آینده بر روی سیلیبینین در درمان سرطان

درحالی‌که در مطالعات سلولی و حیوانی متعدد

Archive of SID
www.SID.ir

تلاش‌های زیادی برای بررسی مسیرهای پیام‌رسان زیستی سیلیبینین در اشاعه اثرات ضدتوموری صورت پذیرفته است، مطالعات بالینی لازم و کارآمد جهت تعیین خصوصیات فارماکوکینتیک و مناسب‌ترین دوز آن در سرطان‌های مختلف و میزان اثربخشی آن به همراه دیگر رژیم‌های پیشگیری و درمانی سرطان، همچنان ضروری به نظر می‌رسد. در نظر گرفتن مشخصات ژنتیکی و پلی‌مورفیسم در کنار انواع مسیرهای بیولوژیکی متأثر از سیلیبینین و مشتقات آن در بهینه‌سازی نتایج بالینی نقش پررنگی خواهد داشت.

نتیجه‌گیری

به‌کارگیری سیلیبینین به‌عنوان جزء اصلی سیلیمارین در مهار تومورهای مختلف اثرات امیدوارکننده‌ای نشان داده است. این فلاونوئید طبیعی و مشتقات آن با اثرات القاگر آپوپتوز، تقویت عوامل سرکوب کننده‌های تومور و متوقف کننده چرخه سلولی و مهار فاکتورهای رشد، عوامل رونویسی و میانجی‌گرهای اشاعه دهنده تکثیر و تقسیم سلولی تومورها، اثرات ضدنئوپلاسم خود را پیش می‌برد. استفاده از سیلیبینین در رده‌های مختلف سلول‌های سرطانی شامل پوست، ریه، کبد، سینه، کلون، مثانه و ... در شرایط *in vivo* و *in vitro* در مطالعات مختلف مورد توجه بوده ولی باید در نظر داشت که مصرف این ترکیب به‌عنوان دارو جهت پیشگیری و درمان بیماری‌ها، نیاز به آزمایش‌های بالینی تکمیلی دارد.

References

1. Rawat D, Shrivastava S, Naik RA, Chhonker SK, Mehrotra A, Koiri RK. An overview of natural plant products in the treatment of hepatocellular carcinoma. Anticancer Agents Med Chem; 2018. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29866017
2. Amawi H, Ashby CR Jr, Tiwari AK. Cancer chemoprevention through dietary flavonoids: What's limiting? Chin J Cancer; 2017. 19: 50.
3. Mosihuzzaman M. Herbal medicine in healthcare--an overview. Nat Prod Commun; 2012. 7: 807-12.
4. Radjabian T, Fallah Huseini H. Anti-Hyperlipidemic and Anti-Atherosclerotic Activities of Silymarins from Cultivated and Wild Plants of Silybum marianum L. with Different Content of Flavonolignans. IJPT; 2010. 9: 63-67.
5. Das SK, Mukherejee S, Vasudevan DM. Medical properties of milk thistle with special reference to silymarinn an overview. Nat Prod Rad; 2008. 7: 182-92.
6. Loguercio C, Festi D. Silybin and the liver: From basic research to clinical practice. World J Gastroentero; 2011. 17: 2288-301.
7. Bijak M, Silybin, a major bioactive component of milk thistle (silybum marianum L. Gaernt.)-chemistry, bioavailability, and metabolism. Molecules; 2017. 10: 22.
8. Fan L, Ma Y, Liu Y, Zheng D, Huang G. Silymarin induces cell cycle arrest and apoptosis in ovarian cancer cells. Eur J Pharmacol; 2014. 743: 79-88.
9. Morris J, Fang Y, De Mukhopdhyay K, Wargovich MJ. Natural Agents Used in Chemoprevention of Aerodigestive and GI Cancers. Curr Pharmacol Rep; 2016. 2:11-20.
10. Cheung CW, Gibbons N, Johnson DW, Nicol DL. Silibinin--A Promising New Treatment for Cancer. Anticancer Agents Med Chem; 2010. 10: 186-95.
11. Gazak R, Walterova D, Kren V. Silybin and silymarin--new and emerging applications in medicine. Curr Med Chem; 2007. 14: 315-38.
12. Huber A, Thongphasuk P, Erben G, Lehmann WD, Tuma S, Stremmel W, et al. Significantly greater antioxidant anticancer activities of 2,3-dehydrosilybin than silybin. Biochim Biophys Acta; 2008. 1780: 837-47.
13. Thongphasuk P, Stremmel W, Chamulitrat W. Potent direct or TNF-alpha-promoted anticancer effects of 2,3-dehydrosilybin: comparison study with silybin. Chemotherapy; 2008. 54: 23-30.
14. Agarwal C, Wadhwa R, Deep G, Biedermann D, Gažák R, Křen V, et al. Anti-cancer efficacy of silybin derivatives -- a structure-activity relationship. PLoS One; 2013. 8: e60074.
15. Deep, G, Raina K, Singh RP, Oberlies NH, Kroll DJ, Agarwal R. Isosilibinin inhibits advanced human prostate cancer growth in athymic nude mice: comparison with silymarin and silibinin. Int J Cancer; 2008. 123: 2750-58.
16. Wallace S, Vaughn K, Stewart BW, Viswanathan T, Clausen E, Nagarajan S, et al. Milk thistle extracts inhibit the oxidation of low-density lipoprotein (LDL) and subsequent scavengerreceptor-dependent monocyte adhesion. J Agric Food Chem; 2008. 56: 3966-72.
17. Mashhadi Akbar Boojar M, Hassanipour M, Ejtemaei Mehr S, Mashhadi Akbar Boojar M, Dehpour AR. New aspects of Silibinin stereoisomers and their 3-O-galloyl derivatives on cytotoxicity and ceramide metabolism in Hep G2 hepatocarcinoma cell line. Iran J Pharm Res; 2016. 15: 421-33.

Archive of SID

www.SID.ir

18. Deep G, Agarwal R. Antimetastatic efficacy of silibinin: molecular mechanisms and therapeutic potential against cancer. Cancer Metastasis Rev; 2010. 29: 447-63.
19. Tyagi A, Singh RP, Agarwal C, Agarwal R. Silibinin activates p53-caspase 2 pathway and causes caspase-mediated cleavage of Cip1/p21 in apoptosis induction in bladder transitional-cell papilloma RT4 cells: evidence for a regulatory loop between p53 and caspase 2. Carcinogenesis; 2006. 27: 2269-80.
20. Tyagi AK, Agarwal C, Singh RP, Shroyer KR, Glode LM, Agarwal R. Silibinin down-regulates survivin protein and mRNA expression and causes caspases activation and apoptosis in human bladder transitional-cell papilloma RT4 cells. Biochem Biophys Res Commun; 2003. 312: 1178-84.
21. Zhang X, Liu J, Zhang P, Dai L, Wu Z, Wang L, et al. Silibinin induces G1 arrest, apoptosis and JNK/SAPK upregulation in SW1990 human pancreatic cancer cells. Oncol Lett; 2018. 15: 9868-76.
22. Zhong X, Zhu Y, Lu Q, Zhang J, Ge Z, Zheng S. Silymarin causes caspases activation and apoptosis in K562 leukemia cells through inactivation of Akt pathway. Toxicology; 2006. 227: 211-6.
23. Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M, Golmohammad S, NikkhahYazdi M. Ceramide generation as a novel biological mechanism for chemo-preventive and cytotoxic effects of hesperidin on HT-144 melanoma cells. Beni-Suef University Journal of Basic and Applied Sciences; IN Press 2018.
24. Njarpour N, Mashhadi Akbar Boojar M. A comparative study on the effects of rosmarinic acid and carnosic acid on the cell viability, ceramide metabolism and antioxidant enzyme responses in the Hep-G2 cancer cell line. Nova Biologica Reperta; 2016. 3: 61-8. (Persian)
25. Jarahzadeh Z, Mashhadi Akbar Boojar M. A Comparative Study on the Effects of Hesperidine and Hesperetin on Cell Survival, Ceramide Metabolism, and Paraoxonase Enzyme Response in MDA-MB - 231 Cancer Cells. [MSc dissertation]. Tehran, Kharazmi University, 2015.
26. Zendegan V, Mashhadi Akbar Boojar M. A Comparative study on the effects of menthol and limonene on cell survival, ceramide metabolism and antioxidant enzymes responses in HRT-18 cancer cells. [MSc dissertation]. Tehran, Kharazmi University, 2015.
27. Hou X, Du H, Quan X, Shi L, Zhang Q, Wu Y, et al. Silibinin inhibits NSCLC metastasis by targeting the EGFR/LOX pathway. Front Pharmacol; 2018. 9: 21.
28. Qi L, Singh RP, Lu Y, Agarwal R, Harrison GS, Franzusoff A, et al. Epidermal growth factor receptor mediates silibinin-induced cytotoxicity in a rat glioma cell line. Cancer Biol Ther; 2003. 2: 526-31.
29. Chen YH, Chen CL, Lu DW, Liang CM, Tai MC, Chen JT. Silibinin inhibits platelet-derived growth factor-driven cell proliferation via downregulation of n-glycosylation in human tenon's fibroblasts in a proteasome-dependent manner. PLoS One; 2016. 11: e0168765.
30. Tabandeh MR, Oryan A, Mohhammad-Alipour A, Tabatabaei-Naieni A. Silibinin regulates matrix metalloproteinase 3 (stromelysine1) gene expression, hexoseamines and collagen production during rat skin wound healing. Phytother Res; 2013. 27: 1149-53.
31. Lu S, Zhang Z, Chen M, Li C, Liu L, Li Y. Silibinin inhibits the migration and invasion of human gastric cancer SGC7901 cells by downregulating MMP-2 and MMP-9 expression via the p38MAPK signaling pathway. Oncol Lett; 2017. 14: 7577-82.
32. Oh SJ, Jung SP, Han J, Kim S, Kim JS, Nam SJ, et al. Silibinin inhibits TPA-induced cell migration and MMP-9 expression in thyroid and breast cancer cells. Oncol Rep; 2013. 29: 1343-8.
33. Chu SC, Chiou HL, Chen PN, Yang SF, Hsieh YS. Silibinin inhibits the invasion of human lung cancer cells via decreased productions of urokinase-plasminogen activator and matrix metalloproteinase-2. Mol Carcinog; 2004. 40: 143-9.
34. Gu M, Singh RP, Dhanalakshmi S, Mohan S, Agarwal R. Differential effect of silibinin on E2F transcription factors and associated biological events in chronically UVB-exposed skin versus tumors in SKH-1 hairless mice. Mol Cancer Ther; 2006. 5: 2121-9.
35. Mallikarjuna G, Dhanalakshmi S, Singh RP, Agarwal C, Agarwal R. Silibinin protects against photocarcinogenesis via modulation of cell cycle regulators, mitogen-activated protein kinases, and Akt signalling. Cancer Res; 2004. 64: 6349-56.
36. Malumbres M. Cyclin-dependent kinases. Genome Biol; 2014. 15: 122.
37. Singh RP, Agarwal R. Mechanisms and preclinical efficacy of silibinin in preventing skin cancer. Eur J Cancer; 2005. 41: 1969-79.
38. Kumar R, Deep G, Agarwal R. An overview of ultraviolet B radiation-induced skin cancer chemoprevention by silibinin. Curr Pharmacol Rep; 2015. 1: 206-15.
39. Mohan S, Dhanalakshmi S, Mallikarfuna GU. Silibinin modulates UVB-induced apoptosis via mitochondrial proteins, caspases activation, and mitogen-activated protein kinase signaling in human epidermoid carcinoma A431 cells. Biochem Biophys Res Commun; 2004. 320: 183-9.
40. Singh RP, Tyagi AK, Zhao J, Agarwal R. Silymarin inhibits growth and causes regression of established skin tumors in SENCAR mice via modulation of mitogen-activated protein kinases and

Archive of SID
www.SID.ir

induction of apoptosis. Carcinogenesis; 2002. 23: 499-510.

41. Liu W, Otkur W, Li L, Wang Q, He H, Ye Y, et al. Autophagy induced by silibinin protects human epidermoid carcinoma A431 cells from UVB-induced apoptosis. J Photochem Photobiol; B 2013. 123: 23-31.

42. Liu W, Otkur W, Li L, Wang Q, He H, Zang L, et al. Interference of silibinin with IGF-1R signalling pathways protects human epidermoid carcinoma A431 cells from UVB-induced apoptosis. Biochemical and biophysical research communications; 2013. 432: 314-9.

43. Chen PN, Hsieh YS, Chiou HL, Chu SC. Silibinin inhibits cell invasion through inactivation of both PI3K-Akt and MAPK signalling pathways. Chem Biol Interact; 2005. 156: 141-50.

44. Singh RP, Deep G, Chittezhath M, Kaur M, Dwyer-Niel, LD, Malkinson AM, et al. Effect of silibinin on the growth and progression of primary lung tumors in mice. J Natl Cancer Inst; 2006. 98: 846-55.

45. Chittezhath M, Deep G, Singh RP, Agarwal C, Agarwal R. Silibinin inhibits cytokine-induced signaling cascades and down-regulates inducible nitric oxide synthase in human lung carcinoma A549 cells. Mol Cancer Ther; 2008. 7: 1817-26.

46. Prack Mc Cormick B, Langle Y, Belgorosky D, Vanzulli S, Balarino N, Sandes E, et al. Flavonoid silybin improves the response to radiotherapy in invasive bladder cancer. J Cell Biochem; 2018. 119: 5402-12.

47. Cheung CW, Vesey DA, Nicol DL, Johnson DW. Silibinin inhibits renal cell carcinoma via mechanisms that are independent of insulin-like growth factor-binding protein 3. BJU Int; 2007. 99: 454-60.

48. Cheung CW, Taylor PJ, Kirkpatrick CM, Vesey DA, Gobe GC, Winterford C, et al. Therapeutic value of orally administered silibinin in renal cell carcinoma: manipulation of insulin-like growth factor binding protein-3 levels. BJU Int; 2007. 100: 438-44.

49. Bhatia N, Zhao J, Wolf DM, Agarwal R. Inhibition of human carcinoma cell growth and DNA synthesis by silibinin, an active constituent of milk thistle: comparison with silymarin. Cancer Lett; 1999. 147: 77-84.

50. Lee SO, Jeong YJ, Im HG, Kim CH, Chang YC, Lee IS. Silibinin suppresses MA-induced MMP-9 expression by blocking the AP-1 activation via MAPK signalling pathways in MCF-7 human breast carcinoma cells. Biochem Biophys Res Commun; 2007. 354: 165-71.

51. Tyagi AK, Agarwal C, Chan DC, Agarwal R. Synergistic anti-cancer effects of silibinin with conventional cytotoxic agents doxorubicin, cisplatin and carboplatin against human breast carcinoma MCF-7 and MDA-MB468 cells. Oncol Rep; 2004. 11: 493-9.

52. Verschoyle RD, Brown K, Steward WP, Gescher AJ. Consumption of silibinin, a flavonolignan from milk thistle, and mammary cancer development in the C3(1) SV40 T,t antigen transgenic multiple mammary adenocarcinoma (TAg) mouse. Cancer Chemother Pharmacol; 2008. 62: 369-72.

53. Agarwal C, Singh RP, Dhanalakshmi S, Tyagi AK, Tecklenburg M, Sclafani RA, et al. Silibinin upregulates the expression of cyclin-dependent kinase inhibitors and causes cell cycle arrest and apoptosis in human colon carcinoma HT-29 cells. Oncogene; 2003. 22: 8271-82.

54. Hogan FS, Krishnegowda NK, Mikhailova M, Kahlenberg MS. Flavonoid, silibinin, inhibits proliferation and promotes cellcycle arrest of human colon cancer. J Surg Res; 2007. 143: 58-65.

55. Kauntz H, Bousserouel S, Gossé F, Raul F. Silibinin triggers apoptotic signaling pathways and autophagic survival response in human colon adenocarcinoma cells and their derived metastatic cells. Apoptosis; 2011. 16: 1042-53.

56. Yang SH, Lin JK, Huang CJ, Chen WS, Li SY, Chiu JH. Silibinin inhibits angiogenesis via Flt-1, but not KDR, receptor upregulation. J Surg Res; 2005. 128: 140-6.

57. Ting H, Deep G, Agarwal R. Molecular mechanisms of silibinin-mediated cancer chemoprevention with major emphasis on prostate cancer. AAPS J; 2013. 15: 707-16.

58. Zi X, Zhang J, Agarwal R, Pollak M. Silibinin up-regulates insulin-like growth factor-binding protein 3 expression and inhibits proliferation of androgen-independent prostate cancer cells. Cancer Res; 2000. 60: 5617-20.

59. Singh RP, Dhanalakshmi S, Tyagi AK, Chan DC, Agarwal C, Agarwal R. Dietary feeding of silibinin inhibits advance human prostate carcinoma growth in athymic nude mice and increases plasma insulin-like growth factor-binding protein-3 levels. Cancer Res; 2002. 62: 3063-9.

60. Singh RP, Deep G, Blouin MJ, Pollak MN, Agarwal R. Silibinin suppresses in vivo growth of human prostate carcinoma PC-3 tumor xenograft. Carcinogenesis; 2007. 28: 2567-74.

61. Roy S, Kaur M, Agarwal C, Tecklenburg M, Sclafani RA, Agarwal R. p21 and p27 induction by silibinin is essential for its cell cycle arrest effect in prostate carcinoma cells. Mol Cancer Ther; 2007. 6: 2696-707.

62. Zhu W, Zhang JS, Young CY. Silymarin inhibits function of the androgen receptor by reducing nuclear localization of the receptor in the human prostate cancer cell line LNCaP. Carcinogenesis; 2001. 22: 1399-403.

63. Flaig TW, Glodé M, Gustafson D, van Bokhoven A, Tao Y, Wilson S, et al. A study of high-

Archive of SID

www.SID.ir

dose oral silybin-phytosome followed by prostatectomy in patients with localized prostate cancer. Prostate; 2010. 70: 848-55.

64. Umetsu T, Inoue J, Kogure T, Kakazu E, Ninomiya M, Iwata T, et al. Inhibitory effect of silibinin on hepatitis B virus entry. Biochem Biophys Rep; 2018. 14: 20-5.

65. Varghese L, Agarwal C, Tyagi A, Singh RP, Agarwal R. Silibinin efficacy against human hepatocellular carcinoma. Clin Cancer Res; 2005. 11: 8441-8.

66. Lah JJ, Cui W, Hu KQ. Effects and mechanisms of silibinin on human hepatoma cell lines. World J Gastroenterol; 2007. 13: 5299-305.

67. Siegel AB, Narayan R, Rodriguez R, Goyal A, Jacobson JS, Kelly K, et al. A phase I dose-finding study of silybin phosphatidylcholine (milk thistle) in patients with advanced hepatocellular carcinoma. Integr Cancer Ther; 2014; .13: 46-53.

68. Basiri A, Pashaiasl M. The Toxic Effect of Silibinin and Paclitaxel Combination on Endometrial Cancer Cell Line. J Ardabil Univ Med Sci; 2016. 16: 323-330. (Persian)

69. Zhang Y, Ge Y, Ping X, Yu M, Lou D, Shi W. Synergistic apoptotic effects of silibinin in enhancing paclitaxel toxicity in human gastric cancer cell lines. Mol Med Rep; 2018. 18: 1835-41.

70. Singh RP, Mallikarjuna GU, Sharma G, Dhanalakshmi S, Tyagi AK, Chan DC, et al. Oral silibinin inhibits lung tumor growth in athymic nude mice and forms a novel chemocombination with doxorubicin targeting nuclear factor kappaB-mediated inducible chemoresistance. Clin Cancer Res; 2004. 10: 8641-7.

71. Javan Maasomi Z, Pilehvar Soltanahmadi Y, Dadashpour M, Alipour Sh, Abolhasani S, Zarghami N. Synergistic anticancer effects of silibinin and chrysin in T47D breast cancer cells. Asian Pac J Cancer Prev; 2017. 18: 1283-7.

72. Chatran M, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Dadashpour M, Faramarzi L, Rasouli S, Jafari-Gharabaghlou D, et al. Synergistic anti-proliferative effects of metformin and silibinin combination on T47D breast cancer cells via hTERT and cyclin D1 inhibition. Drug Res (Stuttg); 2018. Available from: https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/29920623.

Archive of SID

www.SID.ir