Archive Of SID

مجله علوم تغذیه و صنایع غذایی ایران
سال هفتم، ضمیمه شماره ۴، زمستان ۱۳۹۱، صفحات ۱۰-۱

بررسی اثرات ضدسرطانی فلاونوئیدها بر مبنای مسیر انتقال پیام PI3K/Akt

رقیه شهبازی[۱]، سید حسین داودی[۲]، سعیده اسمعیلی[۳]

۱- کمیته تحقیقات دانشجویان، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران
۲- نویسنده مسئول: استادیار گروه تغذیه بالینی و رژیم درمانی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی. پست الکترونیکی: hdavoodi2002@yahoo.com
۳- کارشناس ارشد علوم و صنایع غذایی، گروه علوم و صنایع غذایی، انستیتو تحقیقات تغذیه‌ای و صنایع غذایی کشور، دانشکده علوم تغذیه و صنایع غذایی، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی

چکیده

در سال‌های اخیر، فلاونوئیدها به عنوان گروهی از ترکیبات پلی‌فنولی، به دلیل اثرات سودمند بر سلامتی مورد توجه پژوهشگران قرار گرفته‌اند. مطالعات متعددی نشان می‌دهند که اثرات ضدسرطانی فلاونوئیدها از طریق مهار مسیر انتقال پیام PI3K/Akt می‌باشد. تنظیم نبودن این مسیر به شروع پاسخ‌های متعددی مانند: رشد، تکثیر، بقا و تحرک سلولی و در نهایت پیشرفت تومور منجر می‌شود. در این مطالعه‌ی مروری، اثرات ضدسرطانی فلاونوئیدها بر مبنای مسیر انتقال پیام PI3K/Akt بررسی شده است.

بازنگری مطالعات مختلف نقش ضدسرطانی فلاونوئیدها از طریق سرکوب فعالیت آنزیم PI3k و سپس مهار فعالیت Akt تأیید می‌کند. عدم فعالیت این مسیر به مهار سایر مسیرهای انتقال پیام از جمله مسیرهای mTOR و NF-κB منجر می‌شود. مهار فعالیت mTOR و NF-κB باعث کاهش رشد، تکثیر، تهاجم سلولی و متاستاز می‌شود. از سوی دیگر، آپوپتوز به دلیل تنظیم افزایشی پروتئین‌های پروآپوپتوتیک و تنظیم کاهشی پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوتیک افزایش می‌یابد. هم‌چنین، کاهش فعالیت مسیر PI3K/Akt در سلول‌های اندوتلیال، آنژیوژنز را مهار می‌کند.

فلاونوئیدها به عنوان ترکیبات فعالِ ضدسرطان، از طریق تنظیم کاهشی مسیر PI3k/ Akt می‌توانند در پیشگیری و درمان سرطان مؤثر باشند. بنابراین می‌توان استفاده از فلاونوئیدها را به عنوان درمان همراه با سایر عوامل دارویی پیشنهاد کرد. بدیهی است که بررسی‌های تکمیلی در سطوح سلولی و مدل‌های حیوانی هم‌چنان مورد نیاز است

واژگان کلیدی: فلاونوئیدها، مسیر انتقال پیام PI3K/Akt، پرولیفراسیون، متاستاز، آپوپتوز، آنژیوژنز

مقدمه

از دیدگاه زیست شناختی سلولی و مولکولی، سرطان یک فرایند بلندمدت است که به علت نقایص ملکولی در فعالیت سلولی ایجاد شده و موجب تغییرات مشابه در ژن‌های سلولی می‌شود. این بیماری مجموعه ای از وقایع ژنتیکی و عوامل مرتبط با محیط و شیوه زندگی می‌باشد (۲، ۱). سرطان بعد از بیماری‌های قلبی به عنوان دومین علت مرگ و میر در اکثر کشورهای جهان به شمار می‌رود. تصور می‌شود تا سال ۲۰۱۵ میلادی حدود ۱۳٪ از کل مرگ و میرها در جهان مرتبط با انواع سرطان باشد. در ایران بعد از بیماریهای قلبی ـ عروقی و تصادفات، سرطان سومین علت مرگ و میر می‌باشد (۳).

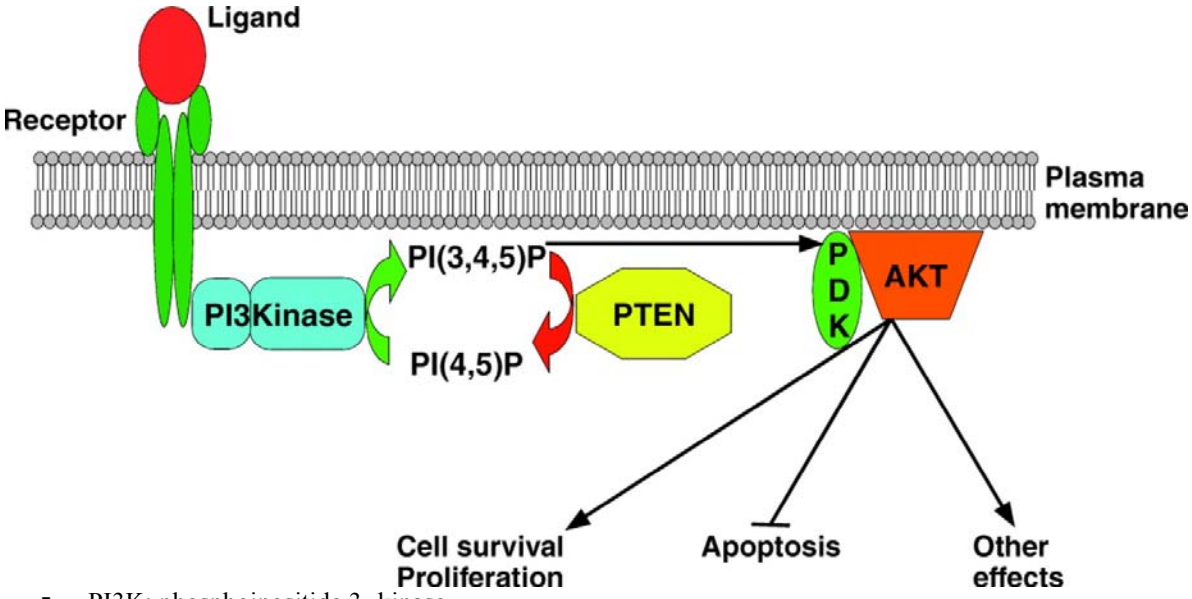
اخیراً توجه زیادی به نقش مداخلات تغذیه‌ای در پیشگیری و درمان سرطان شده است. در این میان فلاونوئیدها از جایگاه ویژه‌ای برخوردارند. تاکنون بیش از ۴۰۰۰ هزار فلاونوئید شناسایی شده است. فلاونوئیدها ترکیبات زیست فعالی هستند که به مقدار فراوانی در میوه‌ها، سبزی‌ها، دانه‌ها، مغزها و نوشیدنی‌هایی نظیر چای یافت می‌شوند و علاوه بر اثرات آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد پرفشاری خون و ضد آلرژی دارای خاصیت ضد سرطانی نیز می‌باشند (۸-۴) و با تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانی و سم‌زدایی بدن و حذف کارسینوژن‌ها و رادیکال‌های آزاد اندوژن و اگزوژن از شروع سرطان پیشگیری می‌کنند. بعلاوه مطالعات مختلف بیانگر اهمیت این ترکیبات در مهار پیشرفت سرطان است (۹، ۶).

با وجود بررسی‌های مکرر، مکانیسم دقیق عملکرد ضد سرطانی فلاونوئیدها شناسایی نشده است. این ترکیبات پلی‌فنولی می‌توانند با تأثیر بر مسیرهای مختلف انتقال پیام از جمله مسیر phosphoinositide 3 -kinase (PI 3-k) و

www.SID.ir

Archive Of SID

Akt (protein kinase B) و در نتیجه اثر بر فرایندهای تکثیر و تمایزسلولی، آپوپتوز، آنژیوژنز و متاستاز عمل کنند (۱۳-۱۰). مسیر PI_3 Kinase/AkT در کنترل همزمان متابولیسم و نیز رشد و تکثیر سلولی در سلول‌های سالم و بدخیم دخالت دارد. در بسیاری از انواع سرطان‌ها اجزای این مسیر دچار افزایش میزان یا عملکرد شده اند و این امر یکی از مهم‌ترین دلایل افزایش بقا و کاهش مرگ سلول‌های سرطانی است (۱۶-۱۴). فعال شدن برخی از گیرنده‌های سطح سلول از جمله گیرنده‌های تیروزین کینازی یا گیرنده‌های متصل با G پروتئین‌ها در اثر اتصال لیگاندهایی نظیر فاکتورهای رشد و انسولین، منجر به فسفریلاسیون و فعال‌سازی آنزیم PI 3-k و متعاقباً فسفریلاسیون و فعال‌سازی Akt به عنوان یک کیناز مرکزی در این مسیر می‌شود (۱۶، ۱۴). Akt فعال منجر به فسفریلاسیون برخی ترکیبات موجود در مسیرهای تنظیمی تکثیر، تمایز و بقای سلولی از قبیل پروتئین‌های آپوپتوتیک و فاکتورهای رونویسی شده که نهایتاً این امر منجر به مهار آپوپتوز و افزایش تکثیر، رشد و بقای سلولی می‌شود (۱۷، ۱۴). هدف این مطالعه مروری تعیین اثرات ضد سرطانی فلاونوئیدها از طریق اثر آنها بر روی رشد و تکثیر سلولی، متاستاز، آپوپتوز و آنژیوژنز بر مبنای مسیر انتقال پیام PI3k /Akt می‌باشد. شکل ۱ مسیر انتقال پیام PI3K/ Akt را نشان می‌دهد.



- PI3K: phosphoinositide 3 -kinase
- PIP:Phosphatidyl inositol phosphate
- PTEN: Phosphatase and tensin homolog (a major tumor-suppressor protein)
- PDK : phosphoinositide-dependant kinase

شکل ۱. مسیر انتقال پیام PI3K/ Akt.

www.SID.ir

Archive Of SID

فـــاکتور هســـته‌ای کاپـــا- B (NF-κB , Nuclear factor kappa B)

ازجمله ترکیباتی که توسط مسیر انتقال پیام PI3K/Akt فعـــال مـــی‌شـــود فـــاکتور رونویســـی هســـته‌ای کاپـــا- B (NF-κB) می‌باشد. این فاکتور رونویسی هسته‌ای به صـورت هترودیمـــری متشـــکل از پـــروتئین‌هـــای p50- p65 در سیتوپلاسم سلول‌هـا قـرار دارد و پـس از فعـال شـدن، وارد هسته شده منجر بـه تغییـر بیـان برخـی ژن‌هـا مـی‌گـردد. کمـپلکس آنزیمـی IKK (IKKs) kinase Inhibitor of kappa-B از جمله ترکیباتی می‌باشد که توسـط Akt فسـفریله شـده و منجر به فعال شدن NF-κB می‌شود. ژن‌هایی که توسط این فاکتور رونویسی فعال مـی‌شـوند در تنظـیم سـیکل سـلولی، تکثیر سلولی، بقای سـلول، التهـاب و متاسـتاز نقـش دارنـد. افزایش فعالیت این فاکتور در سـلول‌هـای سـرطانی یکـی از مهمترین مکانیسم‌های مقاومت سلول‌ها نسبت به درمان‌های دارویی یا اشعه یونیزان می‌باشد (۲۲-۱۸).

کمپلکس پروتئینـــی mTOR (Mammalian target of rapamycin)

کمپلکس پروتئینی mTOR با فعالیت کینازی در تنظیم رشد و تکثیر سلولی، بقای سلولی، رونویسی و سنتز پروتئین نقش دارد. افزایش بیان و فعالیت این کمپلکس در بسیاری از انواع سرطان‌ها مشاهده شده است. یکی از مسـیرهـای فعـال شـدن ایـن کمـپلکس آنزیمـی فسفریلاسـیون آن توسـط phospho-Akt در اثـر فعالیـت مسـیر PI3K/Akt مـی‌باشـد (۲۴، ۲۳).

پروتئین‌های آپوپتوتیک BAX (Bcl-2–associated X protein) و Caspases

پـــروتئین BAX پـــروتئین پروآپوپتوتیـــک از خـــانواده پروتئین‌های Bcl-2 می‌باشد که در پیشبرد آپوپتوز از طریـق مسیر میتوکندریایی نقش مهمی دارد. این پروتئین می‌توانـد از طریق فعال شدن آبشـار پروتئینـی Caspases نقـش ایفـا کند. پروتئین‌هـای Caspase آنـزیم‌هـای پروتئـاز از خـانواده پروتئازهای سیستئینی هسـتند کـه نقـش کلیـدی در رونـد آپوپتوز و التهاب دارند. فسفریلاسیون این پروتئین‌ها در پـی فعال شدن مسیر PI3K/Akt باعث مهار آنهـا مـی‌شـود (۲۶، ۲۵، ۱۶).

اثرات ضد سرطانی فلاونوئیدها

اثر فلاونوئیدها بر تکثیر سلول‌های سـرطانی: مطالعـات متعددی بیانگر اثر مهاری فلاونوئیدهای مختلف بر روی رشد و تکثیـر سـلول‌هـای سـرطانی مـی‌باشـد. در برخـی از ایـن مطالعات ارتباط بین ساختار مولکـولی فلاونوئیـدهـا و اثـرات آنها در مهار رشد و تکثیر سلولی گزارش شده است. Agullo و همکـاران در مطالعـه‌ای بـه بررسـی ارتبـاط بـین سـاختار مولکولی ۱۴فلاونوئید متعلق به طبقات مختلف و نقش آنهـا در مهـار رشـد و تکثیـر سـلولی از طریـق مهـار آنـزیم Phosphatidylinositol 3- Kinase در سـلول‌هـای بـدخیم A431، (گروهی از سلول‌های سرطانی که درآن گیرنده‌هـای فاکتور رشد اپیدرمی بیش از حد بیان می‌شـوند) پرداختنـد. میزان فعالیت آنزیم فوق در سلول‌های مورد نظـر در شـرایط تیمار و عدم تیمار با فلاونوئیدها توسـط روش‌هـای HPLC و Thin layer chromatography (TLC) سنجیده شد. در ایـن مطالعه بیشترین اثر مهاری بر آنزیم PI3K به ترتیب مـرتبط بـا طبقـه Flavonols شـامل Myricetin، Morin، Fisetin، Kampferol،Quersetin ، Galangin و طبقـــه Flavones شامل Disometin، Luteolin، Apigenin، Chrysin بود، در حالی که فلاونوئیـدهای Catechin، Hesperetin، Genistein فاقد اثرات مهاری بودند. فلاونوئید Myricetin بیشـترین اثـر مهاری را روی آنزیم PI3K نشان داد. به علاوه فلاونوئیـدهای طبقـات Flavonols و Flavones باعـث مهـار گیرنـده‌هـای فاکتور رشد اپیدرمی نیز شـدند. نتـایج ایـن مطالعـه بیـانگر ارتباط بـین سـاختار فلاونوئیـدها و مهـار آنـزیم PI3K و در نتیجه مهار تکثیر سلولی می‌باشـد، بـه طـوری کـه بـه نظـر می‌رسد جایگاه و تعداد استخلاف‌های گروه‌های هیدروکسیل در حلقه B و پیوند دوگانه بین کربن‌های C_2-C_3 بر عملکـرد فلاونوئیدها اثر گذار است (۲۷).

در مطالعه‌ای که توسط Golati و همکارانش انجـام شـد، اثرات بیوفلاونوئید کورستین بـر تکثیـر و بقـای سـلول‌هـای سـرطان سـینه رده سـلولی HCC1937، سـلول‌هـای فاقـد PTEN، مورد بررسی قرار گرفت. PTEN یک عامل سرکوبگر تومور می‌باشد که با مهار فسفریلاسیون PI3K و متعاقـب آن مهـار فسفریلاسـیون Akt باعـث مهـار مسـیر انتقـال پیـام PI3K/Akt و در نتیجه کاهش رشد، تکثیر و بقای سلول‌های سرطانی می‌شود. در این مطالعه سـلول‌هـای HCC1937 بـه صورت وابسته به زمان تحت تیمار با فلاونوئید کورستین قرار

www.SID.ir

Archive Of SID

گرفتند. میزان تکثیر سلولی پس از ۲۴ ساعت با استفاده از روش MTT assay ارزیابی شد. میزان فسفریلاسیون Akt (Phospho-Akt) با روش ایمونوبلات اندازه‌گیری شد. نتایج مطالعه نشان داد کورستین در دزهای فارماکولوژیک باعث مهار مسیر PI3K/Akt و کاهش تکثیر سلولی در سلول‌های سرطانی سینه می‌شود (۲۸).

Khan و همکارانش به بررسی اثرات فلاونوئید فیستین (تترا هیدروکسی فلاون) بر رشد و تکثیر سلو لهای سرطانی ریه در رده سلولیA549 پرداختند. در سرطان ریه، افزایش فسفریلاسیون و فعالیت کمپلکس پروتئینی mToR مشاهده شده است که این امر، با افزایش فعالیت بیش از حد مسیر انتقال پیام PI3K/Akt مرتبط می‌باشد. بنابراین مهار مسیر mToRو PI3K/Akt می‌تواند عامل ارزشمندی در درمان سرطان ریه باشد. نتایج این مطالعه نشان داد فیستین باعث کاهش بیان پروتئین PI3K، کاهش فسفریلاسیون Akt و mToR می‌شود. هم‌چنین در سلول‌های تیمار شده با فیستین مهار وابسته به دز اجزای کمپلکس انتقال پیام mToR شامل Rictor, Raptor, GβL و PRAS40 مشاهده شد. به این ترتیب فیستین مانع رشد و تکثیر سلولی و تشکیل کلونی در سلول‌هایA549 می‌شود (۲۹).

در مطالعه‌ای که بر روی سلول‌های سرطان سینه (MDA-MB-231) و ریه (A549) انجام شد، مشخص شد افزودن اپی گالو کاتچین گالات (EGCG)، عمده‌ترین پلی‌فنول چای سبز، به محیط کشت سلول‌های سرطانی سینه و ریه، رشد و تکثیر این سلول ها را کاهش می‌دهد. در این مطالعه مشخص شد، EGCG به عنوان مهارکننده رقابتی AKT به جایگاه فعالPI3K و mToR متصل شده و مانع از اتصال ATP به این جایگاه و باعث مهار فسفریلاسیون Akt و کاهش تکثیر سلولی می‌شود (۳۰).

اثر فلاونوئیدها بر متاستاز

مطالعات نشان داده‌اند فاکتور رشد هپاتوسیت، Hepatocyte growth factor (HGF)، و رسپتور آن نقش کلیدی در تحریک رشد و تهاجم سلول‌های سرطانی بر عهده دارند. در همین راستا مطالعاتی به منظور بررسی اثرات ضد متاستازی فلاونوئیدها از طریق مهار HGF و گیرنده آن صورت گرفته است. در مطالعه‌ای که توسط Lee و همکاران صورت گرفت، نقش مهاری ۴ فلاونوئید genistein، naringenin، apigenin و kaempferol بر رشد تهاجمی سلول‌های سرطان سینه، رده MDA-MB-231 و متاستاز القا شده در این رده سلولی از طریق تعامل بین HGF و گیرنده آن بررسی شد. در این مطالعه apigenin بیشترین نقش مهارکنندگی را در برابر تهاجم و مهاجرت سلولی القاء شده توسط HGF، نشان داد. نقش apigenin در مهار مسیر انتقال پیام القا شده توسط HGF از طریق آنالیز immunoblotting صورت گرفت. نتایج این آنالیز نشان دهنده مهار فسفریلاسیون Akt و مهار مسیر PI3K/Akt بود. علاوه بر این apigenin توانست متاستاز القا شده توسط HGF را در موش‌های مبتلا به تومور مهار کند. یافته‌های این مطالعه نقش ضد متاستازی فلاونوئید apigenin را از طریق مهار مسیر PI3K/Akt تأیید می‌کند (۳۱).

Lee و همکارانش در مطالعه‌ی دیگر که بر روی سلول‌های سرطان معده انجام دادند، به بررسی اثرات مهاری فلاونوئید Nobiletin، فلاون استخراج شده از مرکبات، بر چسبندگی سلولی، مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطانی و مهار متاستاز در سلول‌های AGS (سلول‌هایی با قابلیت متاستاتیک بالا) پرداختند. نتایج مطالعه مهار متاستاز را در این سلول‌ها نشان داد. Nobiletin می‌تواند فعالسازی kinase focal adhesion (FAK) و PI3K/Akt را مهار کرده و مانع از فعالیت فاکتور رونویسی هسته‌ای NF-κB و اتصال آن به عناصر پاسخ دهنده به NF-κB شده در نتیجه فعالیت متالو پروتئیناز ماتریکس ۲ (MMP-2) و متالو پروتئیناز ماتریکس۹ (MMP-9)(پروتئین‌های کلیدی در پیشبرد متاستاز) را مهار کند. بنابراین Nobiletin بطور قابل ملاحظه ای باعث مهار تهاجم و مهاجرت سلول‌های کارسینومای معده می‌شود (۳۲).

در همین راستا Chien و همکاران در مطالعه‌ای اثرات فلاونوئید فیستین را بر توانایی چسبندگی، مهاجرت، تهاجم و متاستاز سلول‌های سرطان پروستات رده PC3 (سلول‌هایی با قابلیت متاستازی بالا) مورد بررسی قرار دادند. در این مطالعه مشاهده شد، فیستین به صورت وابسته به دز می‌تواند باعث کاهش توان متاستازی سلول‌های PC3 از طریق مهار مسیر انتقال پیام PI3K/Akt و در پی آن کاهش بیان و فعالیت MMP-2 و MMP-9 می‌شود. بعلاوه فیستین به طور معناداری منجر به مهار سطوح هسته‌ای NF-κB و توانایی اتصال آن می‌شود (۳۳).

در مطالعه دیگر، اثرات آنتی متاستاتیک پلی فنول‌های Blueberryدر شرایط in vitro وin vivo مورد آزمایش قرار گرفت. در این مطالعه ۳ رده سلولی سرطان سینه شامل رده

www.SID.ir

Archive Of SID

سلول‌های سینه HCC1937، HCC38و MDA-MB-231 تحت تیمار با عصاره پلی فنول‌های Blueberry در دزهای مختلف قرار گرفتند. یافته‌های مطالعه حاکی از اثر عصاره Blueberry در کاهش پرولیفراسیون در هر ۳ رده سلولی تحت تیمار با Blueberry بود. بعلاوه Blueberry باعث کاهش قابلیت متاستاتیک رده MDA-MB-231 از طریق مهار مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطانی شد. بررسی‌های مولکولی به روش western blotting بیانگر کاهش فعالیت MMP-2 و MMP-9 و نیز افزایش سطح مهارکننده بافتی متالو پروتئیناز۱ در رده MDA-MB-231 بود. هم‌چنین عصاره Blueberry باعث مهار فعال شدن مسیرهای انتقال پیام PI3K/Akt و NF-κB در این رده سلولی شد. از طرفی یافته‌های حاصل از بررسی‌های in vivo روی موش‌های مبتلا به تومور (MDA-MB-231 xenograft model) بیانگر اثر Blueberry در کاهش پرولیفراسیون و وزن تومور در موش‌های تحت تیمار با عصاره Blueberry بود. آنالیزهای ایمونو هیستو کمیکال نشانگر کاهش فعالیت پروتئین‌های Akt و NF-κB p65 در موش‌ها بود. بنابراین نتایج این مطالعه اثر پلی فنول‌های Blueberry را در کاهش پرولیفراسیون و متاستاز از طریق مهار مسیر /PI3K/Akt NF-κBتأیید می‌کند (۳۴).

اثر فلاونوئیدها بر آپوپتوز

کورستین یکی از فراوانترین فلاونوئیدهای رژیمی می‌باشد که به وفور در میوه‌ها و سبزیجات یافت می‌شود. مطالعات مختلفی به بررسی نقش ضد سرطانی این فلاونوئید به عنوان یک عامل ضد سرطان پرداخته اند. از جمله Sun و همکارانش اثرات ضد سرطانی کورستین را درسلول‌های سرطان غدد بزاقی رده سلولی ACC-2 و ACC-M مورد بررسی قرار داده اند. مشخص شده است که مسیر انتقال پیام PI3K/Akt/IKK-α/NF-κB در سلول‌های ACC بیش از حد فعال بوده که باعث اختلال در روند آپوپتوز می‌شود. نتایج MTT assay حاکی از نقش کورستین در کاهش قابلیت زیستی هر دو رده سلولی به صورت وابسته به دز و زمان بود. هم‌چنین تیمار سلول‌ها با کورستین به صورت معناداری باعث افزایش آپوپتوز در این سلول‌ها شد. آنالیزهای مولکولی نشان دادند تیمار سلول‌ها با کورستین از طریق مسیر میتوکندریایی مرتبط با تنظیم کاهشی فعالیت مسیر PI3K/Akt/IKK-α/NF-κB باعث القای آپوپتوز می‌شود. در واقع کورستین مانع از فسفریلاسیون Akt و IKK-a و نیز مانع از جابجایی هسته ای و فعالیت فاکتور رونویسی NF-κB می‌شود. هم‌چنین اثر کورستین بر روی فعالیت پروتئین‌های caspase، بعنوان پروتئین‌های کلیدی در تنظیم آپوپتوز نیز بررسی شد که یافته‌های حاصل نشان دهنده افزایش فعالیت caspase-3و caspase-9 در هر دو رده سلولی بود. به این ترتیب کورستین از طریق مهار مسیر PI3K/Akt/IKK-α/NF-κB، نقش مهمی در پیشبرد آپوپتوز ایفا می‌کند (۳۵).

مطالعات مختلف تأیید کننده اثرات ضد سرطانی فلاونوئید Naringenin (یکی از فراوانترین فلاونوئیدهای موجود در مرکبات) در شرایط in vitro می‌باشند. اخیراً مطالعاتی در راستای تعیین مکانیسم مولکولی عملکرد ضد سرطانی Naringenin صورت گرفته است. در مطالعه‌ای که بر روی سلول‌های سرطان خون (leukemic THP-1 cells) صورت گرفت، Naringenin بطور وابسته به دز باعث مهار رشد سلول‌های سرطانی شد. هم‌چنین تیمار با Naringenin باعث افزایش قطعه قطعه شدن DNA، افزایش تشکیل اجسام آپوپتوتیک و پروتئین‌های آپوپتوتیک و نیز افزایش مرگ سلولی شد. افزایش آپوپتوز در ارتباط با تنظیم افزایشی Bax، تنظیم کاهشی Bcl-2 (پروتئین آنتی آپوپتوتیک) و افزایش فعالیت پروتئین‌های caspase بود. از طرفی تحریک آپوپتوز با مهار فعالیت مسیر PI3K/Akt نیز مرتبط بود. بنابراین تصور می‌شود اثرات پروآپوپتوتیک Naringenin از طریق مسیر میتوکندریایی مرتبط با افزایش عملکرد آنزیم های caspase و مهار فعالیت PI3K/Akt صورت می‌گیرد (۳۶).

در مطالعه‌ای که بر روی سلول‌های سرطان ریه انجام شد، رده سلولی A549 تحت تیمار با ترکیب -5,4') dihydroxy flavanone-7-yl) phosphate (dEdHF-7-p diethyl، مشتق شده از فلاونوئید Naringenin، قرار گرفتند. در این مطالعه dEdHF-7-p منجر به مهار مسیر PI3K/Ak و تنظیم کاهشی فاکتور آنتی آپوپتوتیک Bcl-2 و تنظیم افزایشی Bax بعنوان فاکتور القا کننده آپوپتوز و نیز افزایش فعالیت مسیر caspases-3/-8/-9 شد (۳۷).

در مطالعه‌ای Gong و همکارانش به بررسی نقش ایزو فلاونوئید جنیستئین، فلاونوئید عمده لوبیای سویا، در القای آپوپتوز و ارتباط آن با مسیر NF-κB و Akt در سلول‌های سرطان سینه رده MDA-MB-231 پرداختند. نتایج بیانگر افزایش میزان آپوپتوز در سلول‌های تیمار شده با جنیستئین به صورت وابسته به دز و زمان بود. جنیستئن با تنظیم کاهشی Akt و NF-κB منجر به کاهش رشد سلولی و

www.SID.ir

Archive Of SID

افزایش آپوپتوز در این سلول‌ها شد. در واقع جنیستئین باعث کاهش بیان Akt۱ و فرم فسفریله Akt۱ می‌شود و مهار مسیر Akt منجر به کاهش فعالیت NF-κB و توانایی اتصال آن به DNA می‌شود (۳۸).

اثرفلاونوئیدها بر آنژیوژنز

اگرچه تاکنون مطالعات کمی در زمینه اثر فلاونوئیدهای گوناگون در مهار آنژیوژنز صورت گرفته است ولی مطالعات موجود حاکی از نقش فلاونوئیدها در مهار آنژیوژنز و جلوگیری از رشد و توسعه تومور می‌باشند. Chen و همکاران در مطالعه‌ای که بر روی موش‌های مبتلا به سرطان پانکراس انجام دادند، اثرات فلاونوئید Hispidulin، فلاونوئید موجود در خانواده گیاهان دارویی Artemisia vestita ، را بر آنژیوژنز و رشد تومور پانکراس آزمایش کردند. نتایج نشان داد تغذیه موش‌های مبتلا به تومور با Hispidulin (۲۰mg/kg به مدت ۳۵ روز) باعث کاهش اندازه، وزن و رشد تومور می‌شود. همین طور اثر Hispidulin در کاهش رشد تومور از طریق مهار آنژیوژنز نیز مورد آزمایش قرار گرفت. کثرت عروق خونی در موش‌های تحت تیمار با فلاونوئید نسبت به گروه کنترل به طور قابل ملاحظه ای کمتر بود که نشان می‌داد اثر Hispidulin در کاهش رشد تومور می‌تواند در اثر مهار آنژیوژنز باشد. از طرفی میزان ترشح فاکتور رشد اندوتلیال عروق، vascular endothelial growth factor (VEGF)، در تومور نیز اندازه گیری شد که میزان ترشح این فاکتور در گروه تحت تیمار با فلاونوئید بسیار کمتر از گروه کنترل بود. در واقع Hispidulin با مهار ترشح VEGF مانع از حرکت و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و تشکیل ساختارهای مویرگی در سلول‌های اندوتلیال که توسط VEGF میانجی گری می‌شود، شده بود. آنالیزهای مولکولی نشان داد Hispidulin مانع فسفریلاسیون و فعال شدن گیرنده‌های VEGF (VEGFR2) می‌شود. Hispidulin با اثر بر VEGFR2و ممانعت از اتصال VEGF منجر به عدم فعالیت مسیر PI3K/Akt و در نتیجه مهار mTOR می‌شود. بنابراین بخشی از اثرات آنتی آنژیوژنیک Hispidulin از طریق مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR صورت می‌گیرد (۳۹).

در مطالعه دیگری مشخص شد فلاونوئید apigenin بیان و فعالیت hypoxia-inducible factor 1α (HIF-1α) و VEGF را که فاکتورهای کلیدی در رشد تومور و پیشبرد آنژیوژنز هستند، در سلول‌های سرطان تخمدان و موش‌های مبتلا به تومور مهار می‌کند و از فعال شدن مسیر PI3K/AKT/p70S6K1 به عنوان یکی از مسیرهای مهم در تنظیم رشد تومور و آنژیوژنز جلوگیری می‌کند (۴۲-۴۰).

نتیجه گیری

روش‌های نوین درمان سرطان بر مهار مسیرهای انتقال پیام مرتبط با رشد و بقای سلولی در سلول‌های سرطانی تمرکز دارند. فلاونوئیدها به عنوان عوامل Chemopreventive اثرگذار بر این مسیرها مورد توجه قرار گرفته‌اند. بطور کلی مرور مطالعات موجود، تائید کننده نقش فلاونوئیدها در کند کردن روند پیشرفت سرطان می‌باشد. شواهد موجود نشان می‌دهند مهار مسیر انتقال پیام PI3K/Akt یکی از مهمترین مکانیسم‌های اثر فلاونوئیدها می‌باشد. مطالعات مولکولی نشان داده‌اند مهار فعالیت آنزیم PI3K منجر به مهار فسفریلاسیون Akt (کاهش فرم فعال Akt) و در پی آن مهار فسفریلاسیون mTOR و کاهش فعالیت NF-KB می‌شود که در نهایت این امر باعث مهار رونویسی و سنتز پروتئین‌های پیش برنده سیکل سلولی و افزایش بیان پروتئین‌های پروآپوپتوتیک شده که کاهش تکثیر و رشد سلولی و افزایش مرگ سلولی را در پی دارد.

در مجموع با توجه به اینکه مصرف فلاونوئیدها غیرسمی و غیر آلرژیک می‌باشد، استفاده از این ترکیبات طبیعی برای افزایش کارایی درمان سرطان از اهمیت بالایی برخوردار می‌باشد. با توجه به نتایج مطالعات که حاکی از اثرات مفید فلاونوئیدها در مهار پیشرفت سرطان بوده، بنابراین می‌توان استفاده از فلاونوئیدها را به عنوان درمان همراه با سایر عوامل دارویی پیشنهاد کرد. اما توصیه قطعی نیاز به بررسی‌های تکمیلی در سطوح سلولی و مدل‌های حیوانی است.

سپاسگزاری

این مقاله از پایان‌نامه دانشجویی دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی استخراج شده‌است. بدینوسیله از کمیته‌ی تحقیقات دانشجویی به دلیل حمایت های مالی تشکر می‌شود.

www.SID.ir

Archive Of SID

- **References**

1. Hajian K, Firouzjahi AR, Kia MT. Pattern of Age Distribution of Different Cancers in Babol in 2001. Pazhuhesh Dar Pezeshki. 2003; 27(3): 27-33.[In persian]

2. Van Lier EA, Van Kranen HJ, Van Vliet JA, Rahamat-Langendoen JC. Estimated number of new cancer cases attributable to infection in the Netherlands in 2003. Cancer lett. 2008;272(2):226-31.

3. Kosha A, Farahbakhsh M, Hakimi S, Abdollahi L, Golzari M, Seif M. Epidemiology of cancer in west Azarbaijan in 2007. Med J Tabriz Univ Med Sci. 2010;32(4):74-79.[In persian]

4. Mathew A, Peters U, Chatterjee N, Kulldorff M, Sinha R. Fat, fiber, fruits, vegetables, and risk of colorectal adenomas. Int J Cancer. 2004;108(2):287-92.

5. Birt D F, Hendrich S, Wang W. Dietary agents in cancer prevention: flavonoids and isoflavonoids. Pharmacol Therapeut. 2001;90: 157– 177.

6. Pan MH, Ghai G, Ho CT. Food bioactives, apoptosis, and cancer. Mol Nutr Food Res. 2008;52(1):43-52.

7. Ramos S. Effects of dietary flavonoids on apoptotic pathways related to cancer chemoprevention. J Nutr biochem. 2007;18(7):427-42.

8. Middleton E, Jr., Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. Pharmacol Rev. 2000;52(4):673-751.

9-Kale A, Gawande S and Kotwal S. Cancer Phytotherapeutics: Role for Flavonoids at the Cellular Level. Phytother Res. 2008; 22: 567-577.

10. Ramos S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: dietary polyphenols and signalling pathways. Mol nutr food res. 2008;52(5):507-26.

11. Gamet-Payrastre L, Manenti S, Gratacap MP, Tulliez J, Chap H, Payrastre B. Flavonoids and the inhibition of PKC and PI 3-kinase. Gen Pharmacol. 1999;32(3):279-86.

12. West K A, Castillo S S, Dennis A P. Activation of the PI3K/Akt pathway and chemotherapeutic resistance. Drug Resist Updates. 2002; 5:234–248.

13. Williams R J, Spencer J P. E, Rice-Evans C. Flavonoids: antioxidants or signalling molecules. Free Radical Biol Med. 2004:36(7); 838 – 849.

14. Osaki M, Oshimura M, Ito H. PI3K-Akt pathway: its functions and alterations in human cancer. Apoptosis. 2004;9(6):667-76.

15. Chang F, Lee J, Navolanic P, Steelman L, Shelton J, Blalock W, et al. Involvement of PI3K/Akt pathway in cell cycle progression, apoptosis and neoplastic transformation: a target for cancer chemotherapy. Leukemia. 2003;17(3):590-603.

16. Vivanco I, Sawyers CL. The phosphatidylinositol 3-Kinase AKT pathway in human cancer. Nat Rev Cancer. 2002;2(7):489-501.

17. Vara JÁF, Casado E, de Castro J, Cejas P, Belda-Iniesta C, González-Barón M. PI3K/Akt signalling pathway and cancer. Cancer treat rev. 2004;30(2):193-204.

18. Greten FR, Karin M. The IKK/NF-kappaB activation pathway-a target for prevention and treatment of cancer. Cancer Lett. 2004;206(2):193-9.

19. Lee CH, Jeon YT, Kim SH, Song YS. NF-κB as a potential molecular target for cancer therapy. Biofactors. 2007;29(1):19-35.

20. Manna SK, Aggarwal RS, Sethi G, Aggarwal BB, Ramesh GT. Morin (3,5,7,2',4'-Pentahydroxyflavone) abolishes nuclear factor-kappaB activation induced by various carcinogens and inflammatory stimuli, leading to suppression of nuclear factor-kappaB-regulated gene expression and up-regulation of apoptosis. Clin Cancer Res. 2007;13(7):2290-7.

21. Ghorbani A, Nazari M, Jeddi-Tehrani M, Zand H. The citrus flavonoid hesperidin induces p53 and inhibits NF-kappaB activation in order to trigger apoptosis in NALM-6 cells: involvement of PPARgamma-dependent mechanism. Eur J Nutr. 2012;51(1):39-46.

www.SID.ir

Archive Of SID

22. Braun T, Carvalho G, Fabre C, Grosjean J, Fenaux P, Kroemer G. Targeting NF-kappaB in hematologic malignancies. Cell Death Differ. 2006;13(5):748-58.

23. Easton J, Houghton P. mTOR and cancer therapy. Oncogene. 2006;25(48):6436-46.

24. Memmott R.M, Dennis P.A. Akt-dependent and -independent mechanisms of mTOR regulation in cancer. Cellular Signal. 2009;21(5): 656–664.

25. Cardone MH, Roy N, Stennicke HR, Salvesen GS, Franke TF, Stanbridge E, et al. Regulation of cell death protease caspase-9 by phosphorylation. Science. 1998;282(5392):1318-21.

26. Shehata M.F. Rel/Nuclear factor-kappa B apoptosis pathways in human cervical cancer cells. Cancer Cell Int. 2005;5(1):10.

27. Agullo G, Gamet-Payrastre L, Manenti S, Viala C, Rémésy C, Chap H, et al. Relationship between flavonoid structure and inhibition of phosphatidylinositol 3-kinase: a comparison with tyrosine kinase and protein kinase C inhibition. Biochem Pharmacol. 1997;53(11):1649-57.

28. Gulati N, Laudet B, Zohrabian VM, Murali R, Jhanwar-Uniyal M. The antiproliferative effect of Quercetin in cancer cells is mediated via inhibition of the PI3K-Akt/PKB pathway. Anticancer Res. 2006; 26(2A):1177-81.

29. Suh Y, Afaq F, Khan N, Johnson JJ, Khusro FH, Mukhtar H. Fisetin induces autophagic cell death through suppression of mTOR signaling path way in prostate cancer cells. Carcinogenesis. 2010;31 (8): 1424-33.

30. Van Aller G S, Carson J D, Tang W, Peng H, Zhao L, Robert A. Copeland R A, et al. Epigallocatechin gallate (EGCG), a major component of green tea, is a dual phosphoinositide-3- kinase/mTOR inhibitor. Biochem Biophys Res Commun. 2011;406(2):194-9.

31. Lee WJ, Chen WK, Wang CJ, Lin WL, Tseng TH. Apigenin inhibits HGF-promoted invasive growth and metastasis involving blocking PI3K/Akt pathway and beta 4 integrin function in MDA-MB-231 breast cancer cells. Toxicol Appl Pharmacol. 2008; 226(2):178-91.

32. Lee YC, Cheng TH, Lee JS, Chen JH, Liao YC, Fong Y, Wu CH, Shih YW. Nobiletin, a citrus flavonoid, suppresses invasion and migration involving FAK/PI3K/Akt and small GTPase signals in human gastric adenocarcinoma AGS cells. Mol Cell Biochem. 2011;347(1-2):103-15.

33. Chien CS, Shen KH, Huang JS, Ko SC, Shih YW. Antimetastatic potential of fisetin involves inactivation of the PI3K/Akt and JNK signaling pathways with downregulation of MMP-2/9 expressions in prostate cancer PC-3 cells. Mol Cell Biochem. 2010 ;333(1-2):169–180.

34. Adams LS, Phung S, Yee N, Seeram NP, Li L, Chen S. Blueberry phytochemicals inhibit growth and metastatic potential of MDA-MB-231 breast cancer cells through modulation of the phosphatidylinositol 3-kinase pathway. Cancer Res. 2010;70(9):3594-605.

35. Sun ZJ, Chen G, Hu X, Zhang W, Liu Y, Zhu LX, Zhou Q, Zhao YF. Activation of PI3K/Akt/IKK-alpha/NF-kappaB signaling pathway is required for the apoptosis-evasion in human salivary adenoid cystic carcinoma: its inhibition by quercetin. Apoptosis. 2010 ;15(7):850-63.

36. Park JH, Jin CY, Lee BK, Kim GY, Choi YH, Jeong YK. Naringenin induces apoptosis through downregulation of Akt and caspase-3 activation in human leukemia THP-1 cells. Food Chem Toxicol. 2008;46(12):3684-90.

37. Kim Y H, Kim H, Bak Y, Kang J W, Lee D H, Kim M S, et al. Naringenin derivative diethyl (5,4′-dihydroxy flavanone-7-yl) phosphate inhibits cell growth and induces apoptosis in A549 human lung cancer cells. J KOREAN SOC APPL BI . 2012, 55 (1): 75-82.

38. Gong L, Li Y, Nedeljkovic-Kurepa A, Sarkar FH. Inactivation of NF-kappaB by genistein is mediated via Akt signaling pathway in breast cancer cells. Oncogene. 2003;22(30):4702-9.

39. He L, Wu Y, Lin L, Wang J, Wu Y, Chen Y, et al. Hispidulin, a small flavonoid molecule, suppresses the angiogenesis and growth of human pancreatic cancer by targeting vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated PI3K/Akt/mTOR signaling pathway. Cancer Sci. 2011;102(1):219-25.

www.SID.ir

Archive Of SID

40. Fang J, Xia C, Cao Z, Zheng JZ, Reed E, Jiang BH. Apigenin inhibits VEGF and HIF-1 expression via PI3K/AKT/p70S6K1 and HDM2/p53 pathways. FASEB J. 2005;19(3):342-53.

41. Fang J, Zhou Q, Liu LZ, Xia C, Hu X, Shi X, et al. Apigenin inhibits tumor angiogenesis through decreasing HIF-1alpha and VEGF expression . Carcinogenesis. 2007;28(4):858-64.

42. Liu LZ, Fang J, Zhou Q, Hu X, Shi X, Jiang BH. Apigenin inhibits expression of vascular endothelial growth factor and angiogenesis in human lung cancer cells: implication of chemoprevention of lung cancer. Mol Pharmacol. 2005;68(3):635-43.

www.SID.ir

Archive Of SID

The anticancer effects of flavonoids: involvment of PI3K/ Akt signaling pathway

Shahbazi R[1], Davoodi H*[2], Esmaeili S[3]

1- Students` Research Committee, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition Sciences and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

*2- *Corresponding author: Assistant Prof. Dept. of Clinical Nutrition and Dietetic, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran. Email: hdavoodi2002@yahoo.com*

3- M.Sc of Food Science and Technology, Dept. of Food Science and Technology, National Nutrition and Food Technology Research Institute, Faculty of Nutrition and Food Technology, Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran.

Abstract

Flavonoids as a group of polyphenolic compounds, have recently gained considerable attention because of their potential beneficial effects on human health. A number of studies have indicated chemopreventive effects of flavonoids on cancer cells via suppression of PI3K/Akt pathway. Deregulation of PI3-Kinase/Akt pathway trigger a cascade of responses, from cell growth and proliferation to survival and motility, that drive tumor progression. In this article the anti carcinogenic features of flavonoids through involvement of PI3K/Akt pathway have been reviewed.

Pubmed, Sciencedirect, Springer and Google scholar databases were searched in order to achieve the desired articles. Cellular and animal studies that have been conducted from 1995 till 2012 were recruited in this investigation.

Researches indicate the anticancer effects of flavonoids through suppression of PI3k activity and subsequent inhibition of Akt activity. Inactivation of this pathway leads to subsequent inhibition of other signaling pathway such as mTOR and NF-κB. The suppression of mTOR and NF-κB cause to decrease of proliferation and cell growth as well as inhibit cell invasion and metastasise. Apoptosis Also increase via upregulation of proapoptotic proteins and downregulation of antiapoptotic proteins. Furthermore, repression of PI3K/ Akt pathway in endothelial cells blocks angiogenesis.

Taken together, flavonoids as potent chemopreventive agents, through downregulation of PI3k/Akt signaling pathway, can possess effective role in cancer prevention and treatment. So, application of flavonoids as supplementary treatment with medicine therapy is suggested, but more researches in cellular and animal model are necessary.

Keywords: Flavonoids, PI3k / Akt pathway, Apoptosis, Angiogenesis, Proliferation, Metastasis

www.SID.ir