اثر ضد سرطانی عصاره ی آبی گل محمدی بر روی کارسینوما سلول سنگفرشی دهان

دکتر حسانه شاکری مبصر[۱]، دکتر ساره فرهادی[۲]، دکتر مریم جولهر[۲*]
۱-دندانپزشک
۲-استادیار گروه آسیب شناسی دهان، فک و صورت، دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی، تهران، ایران

وصول مقاله: ۱۴۰۰/۸/۲۴ اصلاح نهایی: ۱۴۰۰/۱۲/۲۰ پذیرش مقاله: ۱۴۰۱/۱/۲۰

Anticancer effect of aqueous extract of Persia rose on Oral squamous cell carcinoma

Hesaneh Shakeri mobasser[1], Sareh Farhadi[2], Maryam Jolehar[2*]
[1]Dentist
[2]Assistant professor, Dept of Oral & Maxillofacial Pathology, Faculty of Dentistry, Tehran Medical Sciences, Islamic Azad University, Tehran, Iran.

Received: Nov 2021 Accepted: March 2022

Background and Aim: Conventional cancer treatments usually have complex complications. Also, the resistance of cancer cells to treatments is a special point that indicates the need for alternative therapies such as the use of herbal compounds. The aim of this study was to evaluate the anticancer effect of aqueous extract of Persia rose on oral cancer cell line.

Material and Methods: In this experimental study, the toxicity effect of aqueous extract of Persia rose with different concentrations over 48 hours and repeated 5 times on the viability of human oral carcinoma cells (NCBI cell line No # C152) and Normal gingival fibroblast cells (HF2FF cell line) were examined by MTT method and finally, the optical density of the solution obtained at 570 nm was read by Elisa Reader. The results were evaluated using Two Way ANOVA test and Tukey POST HOC test was used to compare concentrations.

Results: The results showed that the aqueous extract of Persia rose had a negative effect on the viability of cancer cell line compared to the control group and reduced the viability of cancer cells. This effect was inversely related to increasing the extract concentration. However, this effect did not show a statistically significant difference ($p> 0.05$). Decreased viability in normal gingival fibroblasts was also observed due to the use of different concentrations of the extract ($p> 0.05$). Two-way ANOVA test showed that the interaction between the independent variable (extract concentration) and the dependent variable (cell viability) was not significant depending on the independent variable (cancer cell type or healthy) ($p> 0.8$).

Conclusion: It seems Persia rose extract cause reduction of cancer cells and normal gingival fibroblasts viability.

Key words: Rosaceae, toxicity, oral neoplasm

***Corresponding Author**: joleharm@gmail.com
J Res Dent Sci. 2022; 19(3): 185-193

نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مریم جولهر تلفن: ۲۲۵۶۴۵۷۱ داخلی ۱۴۷ پست الکترونیک:joleharm@gmail.com

خلاصه:

سابقه و هدف: درمانهای متداول سرطان، معمولا عوارض پیچیده ای دارند. هم چنین مقاومت سلولهای سرطانی به درمانها نکته ویژه ای است که نیاز به درمانهای آلترناتیو منجمله استفاده از ترکیبات گیاهی را مشخص می کند. هدف این مطالعه بررسی اثر ضدسرطانی عصاره آبی گیاه گل محمدی بر روی سل لاین سرطان دهان بوده است.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی ، اثر سمیت عصاره آبی گل محمدی با غلظتهای مختلف طی مدت زمان ۴۸ ساعت و با تکرار آزمایش ۵ بار، بر زیست پذیری سلولهای کارسینوما دهان انسان (سل لاین NCBI No#C152) و سلولهای نرمال فیبروبلاست لثه (سل لاین **HF2FF**)، با روش MTT بررسی و در نهایت، جذب نوری (Optical density) محلول بدست آمده در طول موج ۵۷۰ نانومتر با دستگاهElisa Reader خوانده شد و نهایتا نرخ مهار رشد سلولها (درصد) بدست آمد. نتایج حاصله با استفاده از آزمون Two Way ANOVA ارزیابی شد و برای مقایسه غلظتها از آزمون POST HOC Tukey استفاده شد.

یافته ها: نتایج نشان داد که عصاره آبی گل محمدی بر روی زیست پذیری رده سلول های سرطانی نسبت به گروه کنترل منفی تاثیر داشته و باعث کاهش زیست پذیری سلولهای سرطانی شده است. این اثر با افزایش غلظت عصاره نسبت معکوس داشته است. گرچه این اثر از نظر آماری تفاوت معناداری نشان نداده است. (P>۰/۰۵). همچنین کاهش میزان زیست پذیری در سلولهای فیبروبلاست نرمال لثه در اثر استفاده از غلظتهای مختلف عصاره نیز مشاهده شد (P>۰/۰۵). آزمون two way Anova نشان داد Interaction یا اثر متقابل بین متغیر مستقل (غلظت عصاره) و متغیر وابسته (زیست پذیری سلولها) بسته به متغیر مستقل (نوع سلول سرطانی و یا سالم) معنا دار نیست. (P>۰/۸)

نتیجه گیری: به نظر می رسد عصاره گل محمدی موجب کاهش زیست پذیری سلول های سرطانی و سلول های فیبروبلاست نرمال لثه می گردد.

کلمات کلیدی: رزاسه، سمیت، نئوپلاسم دهان

مقدمه:

سرطان دهان هشتمین سرطان شایع آقایان و پانزدهمین سرطان شایع در میان خانم هاست.[۱] بیش از ۹۰ درصد سرطان های دهان از نوع اسکواموس سل کارسینوما هستند.[۲] از آنجایی که میزان بقای ۵ ساله ارتباط مستقیمی با staging بیماری در هنگام تشخیص دارد، اقدامات پیشگیرانه و درمان های مداخله ای زودهنگام باعث کاهش و حتی توقف پیشرفت بیماری می شود.[۳] درمان استاندارد سرطان، شامل ترکیبی از جراحی یا شیمی درمانی و رادیوتراپی می باشد که هرکدام به نوبه ی خود دارای عوارض و مشکلاتی هستند. عوارض رادیوتراپی شامل خشکی دهان، حساسیت مخاط و دندان ها، پوسیدگی های وسیع دندانی و مشکل در حین بلع می باشد. عوارض شیمی درمانی شامل سوزش دهان یا گلو، کاهش وزن، ترومبوسیتوپنی، عفونت، تهوع و استفراغ، بی اشتهایی، اسهال و یبوست بوده و بیمارانی که در مراحل پیشرفته تر بیماری، جراحی می شوند، ممکن است دچار اختلال در تکلم، بلع، جویدن و یا تغییر شکل صورت شوند.[۴] در نتیجه به علت وسعت عوارض این درمانهای همه معمول، امروزه در اغلب کشور های جهان از طب سنتی به خصوص طب گیاهی به جهت در برداشتن حداقل عوارض و یا عدم وجود عوارض- تحقیقاتی برای بررسی اثر ضدسرطانی آنها برای پیشگیری و درمان انجام می شود.[۵] فرآورده های طبیعی به ویژه گیاهان دارای پتانسیل بالایی برای ساخت ترکیبات دارویی می باشند. بسیاری از داروهای ضد سرطانی که سنتز شده اند از جمله taxanها، وینکاآلکالوئید ها، پودوفیلوتوکسین ها و کمپتوتسین ها و ... از ترکیبات گیاهی مشتق شده اند و برای درمان سرطان های مختلف متاستاتیک و غیر متاستاتیک استفاده می شوند.[۶] گل محمدی با نام علمی .Rosa damascene mill L از خانواده ی رزاسه می باشد. نام انگلیسی آن پرشیا رز (Persia rose)است و عموما به داماسک رز (Damask rose) معروف می باشد. این گیاه، هیبریدی از .Rosa gallica L و Rosa moschata Herrm است.[۷] ترکیبات مختلفی شامل ترپنها، گلیکوزید ها، فلاونید ها و آنتوسیانینها از گل ها، گلبرگ ها و میوه های گل محمدی جدا شده است. گیاه گل محمدی حاوی کربوکسیلیک اسید، ترپن، میرسن، ویتامین C و ترکیبات فنولی است.[۸] ترکیبات آنتی‌اکسیدانتی مثل فنولیک‌اسیدها، پلی‌فنولها و فلاونوئیدها، رادیکالهای آزاد را جمع آوری می‌کنند و مانع از بروز فرآیندهای اکسیداتیو که منجر به آسیب به ژنوم و بروز جهش می‌شوند، می‌گردند. فلاونوئیدها به طور عمده‌ای

فرآیندهای ایمنی و سلولی مرتبط با گسترش و پیشرفت سرطان را تحت تأثیر قرار می‌دهند. این ترکیبات انواع وقایع بیولوژیکی مرتبط با گسترش و پیشرفت سرطان مثل تکثیر سلولی، آپوپتوز، تمایز سلولی و ایجاد رگهای جدید را مانع می‌شوند.[۹] اثرات آنتی اکسیدانت و واکنش با سیستمهای پیام رسان درون سلولی به عنوان مکانیسمهای واسطه اثرات ضد سرطانی ترکیبات مهم پلی فنول همانند کوئرستین و کامپفرول پیشنهاد شده‌اند[۹]. تعدادی از آنتی اکسیدانتهای پلی فنولیک با سیستم تولید کننده نیتریک اکسید سینتاز (NOS)واکنش می‌دهند. نیتریک اکسید (NO)می‌تواند آپوپتوز را در بعضی سلولها شروع کند، در حالی که در برخی از سلولها مانع آپوپتوز می‌شود NO. با القای تمایز و کاهش گسترش متاستاتیک رده‌های مختلف سلولهای سرطانی، مانع تکثیر سلولی می‌شود [۱۰] در بین مراحل چرخه سلولی، مرحله G1 محل اصلی کنترل تکثیر سلول جانوری است و تفاوت مهم بین سلولهای طبیعی و تومورهای بدخیم بستگی به این مرحله دارد. لذا هر ترکیبی که بتواند عبور از مرحله G1 به S را مانع شود می تواند کاندیدای بالقوه ای در کنترل رشد تومورهای سرطانی باشد. کوئرستین و کامپفرول از فعالیت آنزیمهای توپوایزومراز (آنزیمهایی که مشکلات ساختاری DNA را در خلال همانندسازی، رونویسی و نوترکیبی ژنی با ایجاد برش های موقت تک رشته ای یا دو رشته ای در آن برطرف می کنند) جلوگیری می‌کند.[۶]

گزارشهای دیگری نشان دادند که کوئرستین، فعالیت ضد سرطانی خود را با القای آپوپتوز که ناشی از توقف چرخه سلولی است، بروز می‌دهد.[۱۱] به نظر می‌رسد که سلولهای بدخیم برای کنار زدن توقف چرخه سلولی وابسته به کوئرستین، ناتوان هستند. کوئرستین، گیرنده عامل رشد اپیدرمی (EGFR) و همچنین کیناز چسبندگی کانونی (FAK)، که هر دوی این پروتئینها برای رشد و تکثیر سلولهای سرطانی به ویژه سرطانهای اپی‌تلیال (کارسینوما) لازم بوده و فعالیت غیرعادی دارند، را مهار می کند.[۱۱] همچنین، می‌تواند بیان سایر فاکتورهای رونویسی از جمله خانواده فاکتورهای رونویسی NF-kBرا کم کند NF-kB .بیان بسیاری از ژنها که نقش اساسی در تنظیم پاسخهای ایمنی و التهابی و محافظت سلولها از آپوپتوز دارند را القاء می‌کند. گزارشهای متعدد نشان می‌دهد که NF-kB توسط مواد مشتق شده گیاهی از جمله کوئرستین تنظیم می شود که می‌تواند به طور بالقوه بیماریهای ناشی از فعال سازی کنترل نشده NF-kB را بهبود ببخشد.[۱۲]

یکی دیگر از ترکیبات گل محمدی جرانیول است که در مطالعاتی اثرات ضد تکثیر و بازدارندگی از چرخه سلولی و فعالیت CDK2(Cyclin-dependent kinase 2) در سلولهای سرطان پستان انسانی MCF-7 دارند.[۱۳]

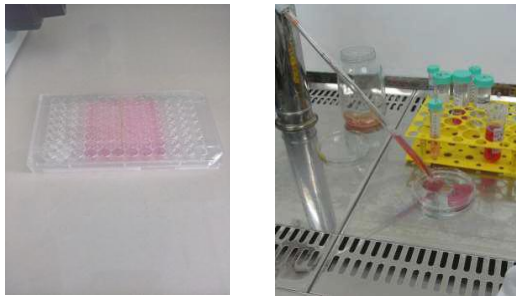
با توجه به خواص زیاد دارویی گل محمدی و وجود ترکیبات ذکر شده در آن و محدودیت قابل توجه مطالعات انجام شده بر روی اثرات ضد سرطانی (بخصوص سرطان دهان) این گیاه که بومی ایران می باشد، اثرات احتمالی ضد سرطانی این گیاه را بر روی سرطان دهان، در این مطالعه مورد بررسی قرار داده ایم.

مواد و روش ها:

کد اخلاق مربوط به این پروژه تحقیقاتی IR.IAU.DENTAL.REC.1399.132 ثبت شده در دانشکده دندانپزشکی دانشگاه علوم پزشکی آزاد اسلامی تهران می باشد. در این مطالعه تجربی، گلهای محمدی از شهر تهران (پژوهشکده گیاهان دارویی جهاد) جمع آوری شد. گلها تا زمان انتقال به آزمایشگاه در یخ خشک نگهداری و پس از انتقال به آزمایشگاه تا زمان استفاده در فریزر ۸۰ - درجه سانتیگراد نگهداری شدند. حدود ۴۰ گرم از گلبرگهای گل محمدی در هاون چینی و با کمک نیتروژن مایع آسیاب گردید. ۸۰ میلی لیتر آب مقطر به آن افزوده شد، سپس نمونه ها به مدت ۴۸ ساعت در شیکر با دمای ۴ درجه سانتی گراد و دور از نور، برای نفوذ حلال قرار داده شدند. پس از این مدت، نمونه ها به مدت ده دقیقه در دمای ۴ درجه سانتی گراد در دور ۱۲۰۰۰ برابر شتاب جاذبه زمین سانتریفیوژ شد. محلول رویی حاصل در دستگاه Freeze-drying استفاده شده در مرکز ملی ذخائر ژنتیکی و زیستی ایران به صورت پودر خشک گردید و برای

استفاده در مراحل بعدی آزمایش دور از نور و در فریزر ۲۰ - درجه سانتی گراد نگهداری شد.

رده سلولی سرطان دهان انسان (NCBI No#C152){ با عنوان رده سلولی KB ، از یک کارسینوم اپیدرموئید در دهان یک مرد بالغ قفقازی مشتق شده است} و سلولهای نرمال فیبروبلاست لثه (سل لاین HF2FF تهیه شده از لثه انسان Human Gum/HuGu) از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران تهیه گردید. کنترل منفی (محیط کشت دیمتیل سولفواکساید، DMSO) و کنترل مثبت که همان محیط کشت در گروه کنترل منفی اما با ۱۰ درصد غلظت می باشد، در این مطالعه جهت مقایسه با سایر گروه ها استفاده شد. کلیه مراحل کشت سلول در شرایط استریل و در زیر هود لامینار در اتاق کشت سلول انجام شد. سلولها (۵×۱۰۳ cells) در پلیت های ۹۶ تایی کشت داده شد.



شکل۱- انتقال سوسپانسیون سلولی به پلیت و آماده سازی پلیت ۹۶ تایی در آزمایشگاه

سپس با غلظت های متفاوت از عصاره گیاه طی ۲ روز treat شد.

آنالیز (۳-(۴,۵-**dimethylthiazol-2-yl**)-۲,۵-diphenyl-MTT 2H-tetrazolium bromide) با افزودن MTT ۵۰µL به پلیت ها و انکوباسیون برای ۴ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انجام شد. تعداد ۵۰۰۰ سلول از رده سلول سرطانی در چهار ردیف افقی از چاهکهای پلیت ۹۶ خانه کف صاف با ۵۰µL محیط، کشت داده شد و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور با همان شرایط نگهداری شدند. ردیف بالا، پایین، چپ و راست به عنوان بلانک بدون سلول خالی نگه داشته شد. سه غلظت از عصاره آبی (۰/۳، ۱/۸ و ۴/۲) برحسب میکروگرم در میلی لیتر در حجم نهایی حداکثر ۵ میکرولیتر، محیط کشت سلول بدون هیچ گونه غلظتی از عصاره (گروه کنترل منفی) و محیط کشت سلول با ۱۰٪ **DMSO** (دی متیل سولفوکسید) (گروه کنترل مثبت) روی هریک از ستونهای پلیت ۹۶ خانه به مدت ۴۸ ساعت اثر داده شد. [۱۴]

شکل۲- پلیت های ۹۶ تایی قبل(سمت راست) و بعد از افزودن ماده (سمت چپ)

سپس با Cell Proliferation Kit MTT طبق روش شرکت سازنده (Roche applied science ,Germany) آزمون MTT انجام شد. ابتدا ۵ میکرولیتر از معرف MTT به هر چاهک اضافه شد و پس از ۴ ساعت ۵۰ میکرولیتر حلال اضافه شد. پلیتها در روز بعد به روش اسپکتروفتومتری و با استفاده از Elisa Reader مدل ELX (شرکت بایوتک آمریکا) در طول موج 570nm ، جذب نوری (Optical density) محلولهای مختلف خوانده شد.

شکل۳- دستگاه ELIZA reader

در نهایت نرخ مهاری رشد (درصد) به صورت زیر محاسبه شد [۱۵]:

[1-(optical density of treatment cells/optical density of control cells) × 100]= growth inhibitory rate

نتایج حاصل از تست MTT توسط آزمون TWO WAY ANOVA آنالیز گشت و همچنین برای مقایسه ی غلظت ها از آزمون TUKEY POST HOC استفاده شد.

یافته ها:

در جدول-۱ مقادیر میانگین و انحراف معیار زیست پذیری سلولهای آورده شده است.

با توجه به جدول-۲، مشاهده می شود که عصاره آبی گل محمدی بر روی زیست پذیری سل لاین سرطانی نسبت به گروه کنترل منفی (۱۰۰٪ زیست پذیری) تاثیر داشته و باعث کاهش زیست پذیری سلولهای سرطانی شده است. این اثر با افزایش غلظت عصاره نسبت معکوس داشته است. گرچه لازم به ذکر است این اثر از نظر آماری تفاوت معناداری نشان نداده است.(P>۰/۰۵)

همچنین کاهش میزان زیست پذیری در سلولهای فیبروبلاست نرمال لثه در اثر استفاده از غلظتهای مختلف عصاره نیز مشاهده شد. (P>۰/۰۵)

جدول۱- میزان زیست پذیری سلولهای سرطانی و فیبروبلاستهای نرمال لثه در گروههای مختلف مورد بررسی

زیست پذیری سلولی گروههای مورد بررسی	سلول سرطانی (گروه مورد) انحراف معیار ±میانگین	فیبروبلاست نرمال لثه (گروه شاهد) انحراف معیار ±میانگین
غلظت ۴/۲ میلی گرم بر میلی لیتر	۹۱/۸۶ ± ۰/۶۶	۹۳/۵۴ ± ۱/۵۴
غلظت ۱/۸ میلی گرم بر میلی لیتر	۵۸/۲۵ ± ۳۰/۶۴	۵۹/۹۸ ± ۳۱/۴۴
غلظت ۰/۳ میلی گرم بر میلی لیتر	۵۴/۳۶ ± ۰/۸۸	۵۶/۴۳ ± ۰/۵۰
گروه کنترل منفی	۹۹/۹۶ ± ۰/۹۲	۹۹/۹۶ ± ۲
گروه کنترل مثبت	۱۱/۵۸ ± ۰/۴۳	۱۰/۵۶ ± ۰/۹۳

همانطور که در جدول۲ مشاهده می شود در گروه کنترل منفی که هیچ گونه عصاره ای استفاده نشد، درصد زیست پذیری سلولهای ۱۰۰٪ و OD از همه بیشتر است که نشانگر وجود سلولهای زنده است. از طرفی هر چه غلظت عصاره مصرفی بیشتر می گردد، درصد زیست پذیری سلولها کاهش و OD نیز کم می شود.

با استفاده از آزمون two way Anova نشان داده شد Interactionیا اثر متقابل بین متغیر مستقل غلظت عصاره و متغیر وابسته زیست پذیری سلولها بسته به متغیر مستقل نوع سلول سرطانی و یا سالم معنا دار نشده است.(P>۰/۸)

جدول ۲- درصد زیست پذیری (Viability) سلولهای سرطانی و فیبروبلاستهای نرمال لثه در غلظتهای مختلف مورد بررسی

گروههای مورد بررسی	سلولهای سرطانی (گروه مورد)		فیبروبلاست نرمال لثه (گروه شاهد)	
	Viability (%)	Optical density	Viability (%)	Optical density
غلظت ۴/۲ میلی گرم بر میلی لیتر	٪ ۵۴/۳۹	۰/۵۳	٪ ۵۶/۴۶	۰/۵۱
غلظت ۱/۸ میلی گرم بر میلی لیتر	٪ ۷۳/۶۰	۰/۷۲	٪ ۷۵/۷۲	۰/۶۸
غلظت ۰/۳ میلی گرم بر میلی لیتر	٪ ۹۱/۹۰	۰/۹۰	٪ ۹۳/۵۸	۰/۸۵
گروه کنترل منفی	٪ ۱۰۰	۰/۹۸	٪ ۱۰۰	۰/۹۰
گروه کنترل مثبت	٪ ۱۱/۸۳	۰/۱۱	٪ ۱۱/۳۴	۰/۱۰

* Optical density بدون واحد می باشد.

آزمون آماری Post Hoc به جهت مقایسه دو به دو غلظتهای عصاره در هر دو گروه سلولهای مورد و شاهد نشان داد که در تمامی مقایسه ها تفاوت آماری معناداری وجود داشته (P<۰/۰۵)، به جز غلظت ۴/۲ میلی گرم بر میلی لیتر با گروه کنترل منفی و غلظت ۱/۸ با ۰/۳ میلی گرم بر میلی لیتر (P>۰/۹) بدین معنا که زیست پذیری در گروه کنترل مثبت تفاوت معناداری با تمامی گروهها داشت. زیست پذیری سلولها در غلظت ۴/۲ میلی گرم بر میلی لیتر تفاوت معناداری با تمامی گروه ها به جز گروه کنترل منفی داشت. زیست پذیری سلولها در غلظت ۱/۸ میلی گرم بر میلی لیتر تفاوت معناداری با تمامی گروه ها به جز غلظت ۰/۳ میلی گرم بر میلی لیتر داشت.

بحث :

با توجه به عوارض جانبی نامناسب روش های درمانی مختلف، هزینه های بالای روش های درمانی معمول، شیوع فزاینده ی سرطان در کشورهای توسعه یافته و در حال توسعه، افزایش میزان مرگ و میر ناشی از سرطان، عدم تاثیر درمان ها به خصوص انواع پیشرفته ی سرطان و هم چنین مقاومت سلول های سرطانی به درمان های رایج، به نظر می رسد تدوین رویکرد های جدیدتری با راندمان بالاتر برای کنترل سرطان

ضروری باشد[۱۶-۱۸]. در این راستا علاقه ی علمی و تجاری قابل توجهی در ایجاد داروهای ضد سرطان جدید از منابع طبیعی وجود دارد و تحقیقات با هدف تولید داروهای ضدسرطان جدید به یک منطقه ی تحقیقاتی مهم تبدیل شده است[۱۶]. داروهای گیاهی یکی از محبوب ترین و کهن ترین روش های درمان بیماری هاست[۱۹]. آروماتراپی شامل استنشاق، جذب و یا مصرف عصاره های اساسی روغن ازگیاهان و گل ها برای مراقبت های پزشکی پیشگیرانه یا درمان فعال است.[۲۰] گیاهان طیف گسترده ای از ترکیبات شیمیایی را تولید می کنند که ظاهرا هیچ سهم مستقیمی در رشد و توسعه ی آن ها، یعنی متابولیت های ثانویه ندارند. ترین‌ها، ترکیبات حاوی نیتروژن و فنولیک، ۳ کلاس اصلی این ترکیبات با خواص بیولوژیک متنوع در گیاهان هستند که برای طیف گسترده ای از بیماری ها از جمله سرطان ها، اختلالات عصبی، التهاب مزمن و ضایعات به خصوص به دلیل دیابت، آترواسکلروز، بیماری های قلبی و عروقی و زخم ها استفاده می شوند[۱۶]. در اکثر مطالعات انجام شده مکانیسم روشنی از تاثیر گیاه ارائه نشده است. با این حال برخی از ترکیبات گیاهان احتمالا مسئول اثرات ضد سرطانی آن ها شناسایی شده اند، منجمله ترکیبات فنلی و آلکالوئید ها[۱۶].

آلکالوئید ها ترکیبات حاوی نیتروژن با منشا گیاهی هستند که غالبا دارای ساختار پیچیده و وزن مولکولی بالایی هستند و فعالیت فیزیولوژیکی را در انسان نشان می دهند. آلکالوئید ها با جلوگیری از تشکیل میکروتوبول ها باعث توقف چرخه ی سلولی در مرحله ی متافاز می شوند و از این رو می توانند از بروز سرطان جلوگیری کنند[۱۶].

استرس اکسیداتیو پدیده ای است که ممکن است باعث آسیب به فرایند های مختلف فیزیولوژیکی و بیوشیمیایی شود. تولید بیش از حد رادیکال های آزاد نیز ممکن است باعث استرس اکسیداتیو به مولکول های زیستی مانند DNA، لیپید و پروتئین ها شود[۲۱،۲۲].

این روند در نهایت ممکن است منجر به بسیاری از بیماری ها از جمله سرطان درانسان شود(۲۳،۲۴). بیشتر گیاهان دارویی با خاصیت ضد سرطانی به دلیل ترکیبات فنلی، فعالیت آنتی اکسیدانی دارند. ترکیبات فنولی با اثرگذاری بر فرایند های تکثیر سلولی (به عنوان مثال از طریق توقف چرخه ی سلولی G2/M و مهار توپوایزومراز ۲، آپوپتوز، آنژیوژنز و تاثیر در مسیر های PI3K و پروتئین کیناز B(AKT) اثرات ضد سرطانی نشان می دهند.[۱۶]

بنابراین گیاهان ممکن است حداقل تا حدودی با خنثی کردن رادیکال های آزاد اثرات ضد سرطانی خود را اعمال کنند و این خاصیت آنتی اکسیدانی ترکیبات فنولیک از جمله فلاونول و فلاونوئید ها به دلیل وجود گروه های هیدروکسیل است [۲۵-۲۸]. لذا گیاهان دارای خاصیت آنتی اکسیدانی، احتمالا دارای فعالیت ضد سرطانی هستند که باید بیشتر مورد بررسی قرار گیرند. از طرف دیگر توانایی القای آپوپتوز یک نشانگر مهم برای عوامل ضد توموری است. مطالعات نشان داده اند که اثر سمیت سلولی آلکالوئید ها و فنل ها بر تومور های مختلف از طریق آپوپتوز واسطه می شود.

از جمله گیاهان مورد بررسی در درمان سرطان ها، گل محمدی است. ترکیبات مختلفی از گل ها، گلبرگ ها و میوه های گل محمدی شامل ترپن ها، گلیکوزیدها، فلاونوئیدها و آنتوسیانین ها جدا شده است. این گیاه حاوی کربوکسیلیک اسید، میرسین، ویتامین C، کامپفرول، کوئرسین (یک ترکیب فنولیک در گیاه)، ژرانیول و کافور است [۲۹-۳۱].

خواص دارویی خانواده ی رزاسه عمدتا به فراوانی ترکیبات فنولی آن ها نسبت داده می شود.

ترکیبات فنولی خواص دارویی زیادی مثل آنتی اکسیدانت، از بین برنده ی رادیکال های آزاد، ضد التهاب، ضد جهش و ضد افسردگی دارند[۲۹]. اخیرا گزارش شده است که بخش غیرمحلول اسانس گل محمدی باعث کاهش تکثیر سلول سرطانی روده ی بزرگ انسان می شود[۲۰].

در مطالعه ی Meimandi و همکاران که بر روی سرطان معده بررسی انجام دادند، با انجام آزمایشات مختلف از جمله سنجش سمیت به روش MTT، سنجش میزان تکثیر به روش BrdU و سنجش مرگ آپوپتوزی به روش Tunel نشان داده

شد که هم عصاره ی آبی و هم عصاره ی اتانولی این گیاه ایجاد سمیت برای سلول نموده، مانع تکثیر آن می شود و مرگ آپوپتوزی را هم به راه می اندازد.

از طرفی سمیت و اثر ضد تکثیری هر دو عصاره در برخی غلظت ها از اثر داروی رایج ضد سرطان ۵-فلورویوراسیل هم بیشتر بوده است که می تواند به دلیل این باشد که چون عصاره حاوی چندین و شاید ده ها ماده ی مختلف است اثر تجمعی آن ها می تواند نسبت به اثر یک داروی منفرد بیشتر باشد. هم چنین غلظت به کار رفته از دارو و عصاره در میزان اثر آن ها می تواند تاثیر گذار باشد.[۱۴]

با توجه به نکات بالا و نتیجه ی به دست آمده در تحقیق ما که برای اولین بار اثر عصاره ی آبی گل محمدی بر روی سل لاین سرطان دهان بررسی شد، میتوان اثر کشندگی بر روی سلول های سرطان را توجیه کرد و البته اثر کشندگی بر روی سلول های نرمال و طبیعی نیز شاید به علت غلظت و یا به عبارتی دوزهای متفاوت استفاده شده بر روی سلول ها باشد.

از طرفی اجزای آنتی اکسیدانت گل محمدی مثل کوئرسین و کامپفرول با سیستم تولید کننده ی نیتریک اکسید سینتاز(NOS) واکنش می دهند. نیتریک اکساید (NO) می تواند آپوپتوز را در بعضی سلول ها شروع کند در حالی که در بعضی سلول ها مانع آپوپتوز می شود.

این پیچیدگی در اثر یا نتیجه میزان تولید NO و واکنش متقابل آن با مولکول هایی مثل یون های فلزی تیول، تیروزین و انواع اکسیژن واکنش گر است.[۱۰] همچنین در کشورهای مختلف، مولفه یا جز اصلی اسانس گل سرخ متفاوت ذکر شده است مثلا الکل فنیل اتیل به عنوان مولفه ی اصلی در پاکستان گزارش شده است.[۳۲] اما سیترونولول و ژرانیول اجزای اصلی اسانس در مرکز ایران است[۳۳]

یکی از مهم ترین عوامل تعیین کننده ی این ترکیبات شیمیایی، عضو گیاه مورد استفاده است.[۳۳]

به این عبارت که گلبرگ های گیاه حاوی اسید کربوکسیلیک، ترین، میرسن، ویتامین C، ژرانیول، سیترونولول و نورول هستند.[۳۴] گل های این گیاه همچنین منابع غنی از فلاونوئیدها هستند.[۳۵]

مورد تاثیرگذار دیگر روش استخراج اجزای موجود در گیاه است که وفور هر کدام از این اجزا در اسانس تهیه شده می تواند اثرات مختلفی بر روی سلول ها ایجاد کند. مجموعا شرایط اکولوژی، جغرافیایی و محیطی، ترکیب خاک، شرایط برداشت و ذخیره سازی و روش های تقطیر ممکن است بر ترکیب شیمیایی ماده بدست آمده از گل رز تاثیر بگذارد.

در آخر با توجه به یافته های به دست آمده از این مطالعه، عصاره ی آبی تولید شده علاوه بر اثر کشندگی بر سلول های سرطانی اثر کشندگی بر روی سلول های نرمال نیز داشت، مطالعات بیشتر جهت بررسی اثرات مفید و مضر این گیاه بر روی سلول ها توصیه می‌گردد.

گرچه عوارض جانبی احتمالی داروهای گیاهی در سال های اخیر مورد توجه قرار گرفته است و همانطور که در مطالعات مختلفی عنوان شده است، بیشتر اعضای بدن ممکن است تحت تاثیر داروها و سموم گیاهی قرار بگیرند.[۳۶-۳۹]

نتیجه گیری

به نظر می رسد عصاره گل محمدی موجب کاهش زیست پذیری سلول های سرطانی و سلول های فیبروبلاست نرمال لثه می گردد.

References:

1- Shiva A and Mousavi S.J. Epidemiologic Study of Oral and Paraoral Malignancies in Sari, Iran. J Mashhad Dent School, 2014; 38 (4): 337-346.

2- Jafari A, Gholizadeh N, Ramezani R, Emami Razavi H, Najafi Sh. Evaluation of Survival rate in patients with laryngeal cancer. J Dent Med. 2017;30(2):89-96.

3- Neville BW, Damm DD,Allen CM, Bouquot JE. Oral and Maxillofacial Pathology. 3rd ed. 2009.

4- da Silva SD, Ferlito A, Takes RP, Brakenhoff RH, Valentin MD, Woolgar JA, et al. Advances and applications of oral cancer basic research. Oral Oncol 2011;47(9):783–791.

5- Petersen PE. Oral cancer prevention and control–The approach of the World Health Organization. Oral Oncol 2009; 45: 454-460.

6- Kumar VK, Lalitha KG. In vitro study on α-amylase inhibitory activity of an Ayurvedic medicinal plant, Anacyclus pyrethrum DC root.Indian J Pharmacol 2014;46(3):350–351.

7- Moskaug JO, Carlsen H, Myhrstad M, Blomhoff R. Molecular imaging of the biological effects of quercetin and quercetin-rich foods.Mechanisms of ageing and development 2004; 125:315-324.

8- Ozkan G, Sagdiç O, Baydar NG, Baydar H. Antioxidant and Antibacterial Activities of Rosa Damascena Flower Extracts. Food Sci and Tech Int 2004; 10:277-281

9- Ciolino HP, Daschner PJ, Yeh GC .Dietary flavonols quercetin and kaempferol are ligands of the aryl hydrocarbon receptor that affect CYP1A1 transcription differentially. The Biochemical J 1999; 340 (Pt 3):715-722.

10- Schmitt CA, Dirsch VM. Modulation of endothelial nitric oxide by plant-derived products. Nitric oxide 2009; 21:77-91.

11- Richter M, Ebermann R, Marian B. Quercetin-induced apoptosis in colorectal tumor cells: possible role of EGF receptor signaling. Nutrition and cancer 1999; 34:88-99.

12- Potapovich AI, Lulli D, Fidanza P, Kostyuk VA, De Luca C, Pastore S, Korkina LG. Plant polyphenols differentially modulate inflammatory responses of human keratinocytes by interfering with activation of transcription factors NF kappaB and AhR and EGFR-ERK pathway. Toxicology and applied pharmacology 2011; 255:138-149.

13- Ulusoy S, Bosgelmez-Tinaz G, Secilmis- Canbay H. Tocopherol. Carotene, phenolic contents and antibacterial properties of rose essential oil, hydrosol and absolute. Current microbiology 2009; 59:554-558.

14- Meimandi K. and yaghoobi M.M. Effects of aqueous and ethanolic extract of Rosa damascena mill L. against human gastric Cancer cells.Iranian JBiology. 2015; 28 (2): 299-309.

15- Shen X, Zhang Y, Feng Y, Zhang L, Li J, Xie Y et al. Epigallocatechin-3-gallate inhibits cell growth, induces apoptosis and causes S phase arrest in hepatocellular carcinoma by suppressing the AKT

16- Agarwal N, Majee C, Chakraborthy G. Natural herbs as anticancer drugs. Int J PharmTech Res 2012; 4:1142-1153.

17- Cragg GM, Newman DJ. Natural products: a continuing source of novel drug leads. Biochimica et biophysica acta 2013; 1830 :3670-3695.

18- Newman DJ, Cragg GM. Natural products as sources of new drugs over the 30 years from 1981 to 2010. J natural products 2012;(75):311-335.

19- Nayebi N, Khalili N, Kamalinejad M, Emtiazy M. A systematic review of the efficacy and safety of Rosa damascena Mill With an overview on its phytopharmacological properties. Complementary Therapies in Med 2017;(34):129–140.

20- Rezaie M, Fayazfar S, Heydari S, Rezaee MB, Zamanian M, et al. Effects of essential oil of Rosa damascene on human colon cancer Cell line SW742.Gastroenterol hepatol bed bench 2013;6(1):25-31.

21- Baradaran A, Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Oxidative stress and hypertension: possibility of hypertension therapy with antioxidants. J Res Med Sci. 2014; 19:358-367.

22- Kafash N, Asadi M, Rafieian M. A review on phytochemistry and pharmacological effects of Prangos ferulacea. . Life Sci J. 2013; 10:360-367.

23- Bahmani M, Zargaran A, Rafieian M. Identification of medicinal plants of Urmia for treatment of gastrointestinal disorders. Rev Bras Farmacogn. 2014; 24:468-480.

24- Bahmani M, Rafieian M, Baradaran A, Rafieian S, Rafieian M. Nephrotoxicity and hepatotoxicity evaluation of Crocus sativus stigmas in neonates of nursing mice. J Nephropathol. 2014; 3:81-85.

25- Lam RY, Woo AY, Leung PS, Cheng CH. Antioxidant actions of phenolic compounds found in dietary plants on low-density lipoprotein and erythrocytes in vitro. J Am Coll Nutr. 2007;26: 233-242.

26- Pahari B, Chakraborty S, Chaudhuri S, Sengupta B, Sengupta PK. Binding and antioxidant properties of therapeutically important plant flavonoids in biomembranes: Insights from spectroscopic and quantum chemical studies. Chem Phys Lipids. 2012; 165:488-496.

27- Nasri H, Rafieian M. Tubular kidney protection by antioxidants. Iran J Public Health. 2013; 42:1194-1196.

28- Nasri H, Rafieian-Kopaei M. Protective effects of herbal antioxidants on diabetic kidney disease. J Res Med Sci. 2014;19: 82-83.
29- Boskabady MH, Shafei MN, Saberi Z, Amini S. Pharmacological effects of rosa damascena. Iranian journal of basic medical sciences. 2011; 14:295-307.
30- Kodouri Mr, Tabaei Aghdaei Sr. Evaluation of Flower Yield and Yield Components in Nine Rosa Damascena Mill, Accessions of Kerman Pro. Ir J Med and Aromatic Plants .2007; 23:100-110.
31- Mahmood N, Piacente S, Pizza C, Burke A, Khan AI, Hay AJ. The anti-HIV activity and mechanisms of action of pure compounds isolated from Rosa damascena. Biochemical and biophysical research communications. 1996; 229:73- 79.
32- Khan MA, Rehman S. Extraction and analysis of essential oil of Rosa species. Int J Agric Biol. 2005; 7:973-974.
33- Mahboubi M. Rosa damascena as holy ancient herb with novel applications. JTrad and Complementary Med 2016; (6):10-16.
34- Verma RS, Padalia RC, Chauhan A, Singh A ,Yadav AK. Volatile constituents of essential oil and rose water of Damask rose (*Rosa damascena* Mill) cultivars from north Indian hills. Nat. Prod. Res. 2011; 25: 1577- 1584.
35- Velioglu YS, Mazza G. Characterization of flavonoids in petals of *Rosa damascena* by HPLC and spectral analysis. J Agric Food Chem. 1991;39: 463-467.
36- Chitturi S, Farrell GC. Drug-induced liver disease. Curr Treat Options Gastroenterol. 2000;3: 457-462.
37- Lewis JH. Drug-induced liver disease. Med Clin North Am. 2000; 84: 1275-1311.
38- Izzedine H, Launay-Vacher V, Bourry E, Brocheriou I, Karie S, Deray G. Drug-induced glomerulopathies. Expert Opin Drug Saf. 2006;5: 95-106.
39- Derakhshanfar A, Bidadkosh A, Hashempour M. L methionine attenuates gentamicin nephrotoxicity in male Wistar rat: pathological and biochemical findings. Iranian J Vet Res. 2009;10: 323-328.