

## سیستم‌های دارورسانی نانو مبتنی بر ترکیبات فیتوشیمیایی برای درمان سرطان: حال و آینده

محبوبه زارع<sup>۱\*</sup>، نیلوفر اسدی<sup>۲</sup>، سمیه رهایی<sup>۳</sup>، محمود کیانی<sup>۱</sup>

۱-استادیار، دانشکده گیاهان دارویی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، مازندران، ایران

۲-دانشجوی کارشناسی، دانشکده گیاهان دارویی، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، مازندران، ایران

۳-استادیار، دانشکده زیست فناوری، دانشگاه تخصصی فناوری‌های نوین آمل، آمل، مازندران، ایران

Mahboobeh.zare93@gmail.com

دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۰۲

پذیرش: ۱۴۰۳/۰۸/۰۶

### چکیده

سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. این بیماری چند عاملی با چشم‌انداز مولکولی پیچیده و مسیرهای سلولی تغییر یافته مشخص می‌شود که منجر به رشد غیرطبیعی سلول می‌شود. یکی از راهبردهای اخیر برای مبارزه با سرطان استفاده از ترکیبات فیتوشیمیایی است. ترکیبات فیتوشیمیایی شامل فنول‌ها، آلکالوئیدها، ترپنوئیدها، کاروتنوئیدها، فیتواسترول‌ها، ساپونین‌ها و ترکیبات ارگانوسولفور هستند که نقش مهمی در پیشگیری و درمان سرطان دارند. استفاده دارویی از ترکیبات فیتوشیمیایی اغلب به دلیل فراهمی زیستی و حلالیت کم آنها محدود می‌باشد، زیرا آنها عمدتاً ترکیبات چربی دوست هستند. رویکرد نانوتکنولوژیکی فراهمی زیستی را بهبود می‌بخشد و حلالیت را افزایش می‌دهد. در بررسی حاضر، هدف این پژوهش خلاصه کردن چالش‌های ترکیبات فیتوشیمیایی در درمان سرطان و وضعیت نانوفرمولاسیون‌های مبتنی بر ترکیبات فیتوشیمیایی در بهبود پاسخ درمانی است.

**کلید واژگان:** ترکیبات فیتوشیمیایی، سرطان، دارو رسانی، نانو.

## ۱-مقدمه

علی‌رغم پیشرفت‌های فناوری قابل توجه در تشخیص و درمان بیماری‌های مختلف در چند دهه گذشته، سرطان سومین علت مرگ‌ومیر در سراسر جهان است. این بیماری می‌تواند ناشی از تکثیر غیرطبیعی هر یک از انواع مختلف سلول‌های بدن باشد. در نتیجه سرطان می‌تواند به اندام‌های مختلف آسیب رساند و در سطوح مختلف بافتی بروز کند. به همین دلیل سرطان به‌عنوان یک بیماری جدی تلقی می‌شود که سلامت تمامی جوامع بشری را تحت تاثیر قرار می‌دهد [۱]. اگرچه بیولوژی سرطان به‌طور کامل شناخته نشده است، مطالعات فعلی مسیرهای سلولی متعددی را ذکر می‌کنند که بر تکامل چند مرحله‌ای سلول‌های طبیعی تأثیر می‌گذارند و آنها را در طول عمر فرد به سلول‌های سرطانی تبدیل می‌کنند [۲]. فاکتورهای محیطی و ژنتیکی سبب ایجاد سرطان می‌شوند. محیط و سبک زندگی نظیر تغذیه و عادات غذایی نامناسب مانند مصرف نوشیدنی‌های گازدار، غذاهای ناسالم، مصرف بیش از حد الکل و سیگار عوامل محیطی موثر در ایجاد این بیماری می‌باشند [۳]. کشف و شناسایی ترکیبات شیمیایی طبیعی، سنتزی و یا بیولوژیکی جهت پیشگیری از سرطان به سرعت در حال رشد است. از سوی دیگر، چهار رویکرد کلی مختلف شامل شیمی درمانی، رادیوتراپی، ایمونوتراپی و جراحی به تنهایی یا به‌صورت ترکیبی برای درمان سرطان به کار گرفته می‌شود [۴]. اگرچه شیمی درمانی یکی از روش‌های اصلی درمان بیماران سرطانی است، اما اثرات سیتوتوکسیک داروهای سنتزی، واکنش‌های نامطلوب، مقاومت دارویی و اختصاصیت هدف برخی از داروها از عواملی است که باعث شکست آن می‌شود. بنابراین، علاقه به توسعه داروها برای حل مشکلات ذکر شده در بالا افزایش یافته است [۵]. اخیراً استفاده از ترکیبات طبیعی به‌دلیل رفتار

نسبتاً غیرسمی و اثرات پلئوتروپیک در تحقیقات سرطان

بسیار مورد توجه قرار گرفته است [۶].

گیاهان دارویی اثرات درمانی قابل توجهی بر بدن انسان دارند و سال‌های متمادی است که مورد استفاده قرار می‌گیرند و در حال حاضر نیز علاقه به استفاده از گیاهان دارویی در حال افزایش است. آنها به‌عنوان داروهای ضدسرطان، کاهش دهنده فشارخون، ضدزخم، ضداسپاسم، ضددرد و غیره مورد استفاده قرار می‌گیرند [۷]. گیاهان دارویی به‌علت وجود ترکیبات فیتوشیمیایی غنی‌ترین منبع زیستی برای تولید داروهای طبیعی هستند. ترکیبات فیتوشیمیایی ترکیبات زیست‌فعال مشتق شده از گیاه می‌باشند که از نظر ساختاری و اثرات بیوشیمیایی و فیزیولوژیکی تفاوت اساسی دارند [۷]. گیاهان، ترکیبات فیتوشیمیایی را برای محافظت از خود تولید می‌کنند. این ترکیبات، به‌تنهایی و یا به‌صورت ترکیبی، پتانسیل درمانی فوق‌العاده‌ای در پیشگیری و درمان سرطان‌های مختلف دارند [۸]. تقریباً ۶۰ درصد از داروهای ضدسرطان در استفاده بالینی و آزمایشات بالینی از گیاهان مشتق می‌شوند نظیر آکالوئید وینکا (وین‌بلاستین و وین‌کریستین)، اتوپوزید، پاکلیتاکسل (تاکسول)، کمپوتوسین، توپوتکان، ایرینوتکان، کورکومین، رسوراترول، جنیستین، آلیسین و لیکوپن. این داروهای ضدسرطان مشتق شده از گیاه به‌طور گسترده پذیرفته شده‌اند و به‌طور کلی از نظر سمیت نسبتاً بی‌خطر هستند [۹]. تاکنون در استفاده از ترکیبات فیتوشیمیایی به‌عنوان جایگزین‌های شیمی درمانی موفقیت قابل توجهی به‌دست‌آمده است، اما فعالیت زیستی آنها، به‌دلیل حلالیت کم در آب، پایداری ضعیف در برابر تخریب اکسایشی در طول ذخیره سازی و فراهمی‌زیستی پایین در طول هضم محدود می‌باشد [۱۰]. این محدودیت‌ها با فناوری نانو قابل حل است. استفاده از استراتژی نانوحامل‌ها برای افزایش فعالیت زیستی ترکیبات فیتوشیمیایی و همچنین برای بهبود تحویل و توزیع آنها

مفید می‌باشد. در این مقاله، کاربرد نانوحامل‌های مختلف برای بهبود عملکرد ترکیبات فیتوشیمیایی در پیشگیری و درمان شیمیایی سرطان را ارائه می‌دهیم.

## ۲- مروری بر ترکیبات فیتوشیمیایی

گیاهان دارای متابولیت‌های اولیه و ثانویه می‌باشند. تفاوت متابولیت‌های اولیه و ثانویه گیاهی در عملکرد و اگرای آنها است. متابولیت‌های اولیه گیاهی پروتئین‌ها، چربی‌ها و کربوهیدرات‌ها از جمله فیبر غذایی به متابولیسم و ساختار سلول گیاهی کمک می‌کنند. متابولیت‌های ثانویه گیاهی اجزای غذایی غیرمغذی هستند که برای تعامل گیاه با محیط آن ضروری می‌باشند. آنها برای دفاع در برابر حشرات، قارچ‌ها و سایر میکروارگانیسم‌ها تولید می‌شوند و به عنوان طعم دهنده، رنگدانه و همچنین محافظ در برابر نور فرابنفش عمل می‌کنند. از سوی دیگر تنظیم کننده‌های رشد نیز می‌باشند. متابولیت‌های ثانویه گیاهی، ترکیبات فیتوشیمیایی، ترکیبات شیمیایی کاملاً متنوعی هستند که در مقادیر بسیار کمی وجود دارند [۱۱].

در دهه‌های اخیر، این ترکیبات زیست فعال به دلیل فعالیت‌های بیولوژیکی خود، مانند اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد میکروبی مورد توجه دانشمندان قرار گرفته‌اند (شکل ۱).

مصرف این ترکیبات در رژیم غذایی منجر به افزایش سلامتی می‌شود و از بدن در برابر بیماری‌های مختلف نظیر سرطان، بیماری قلبی عروقی، دیابت، فشار خون بالا، التهاب، عفونت‌های میکروبی، ویروسی و انگلی، بیماری‌های روانی، شرایط اسپاسمی، زخم‌ها، پوکی استخوان و اختلالات عصبی و غیره محافظت می‌کند [۷]. ترکیبات فیتوشیمیایی مختلف نظیر ترکیبات فنولی، آلکالوئیدها، ترپنوئیدها، کاروتنوئیدها، فیتواسترول‌ها، ساپونین‌ها و ترکیبات ارگانوسولفور از جمله ترکیبات فیتوشیمیایی مهم با اثرات درمانی بالقوه هستند که نقش متفاوتی در سیستم بیولوژیکی دارند [۶ و ۷]. هر دسته از این ترکیبات شامل انواع ساختاری مختلف می‌باشند که در زیر به آنها اشاره شده است.



شکل ۱ ترکیبات فیتوشیمیایی مختلف دارای فعالیت بیولوژیکی (اقتباس از کومار و همکاران [۶c]).

## ۱-۲ ترکیبات فنولی

ترکیبات فنولی مشتقات فنول می باشند که به فرم‌های مختلف در گیاهان به وفور یافت می‌شوند. مواد موثره‌ای که اثرات درمانی بسیاری از گیاهان را تعیین می‌کنند. این ترکیبات شامل اسیدهای فنولی (اسیدهای هیدروکسی بنزویک و هیدروکسی سینامیک)، استیل‌بن‌ها، لیگنان‌ها، فلاونوئیدها (فلاونون‌ها، فلاون‌ها، فلاونول‌ها، کاتکول‌ها، آنتوسیانیدین‌ها، آنتراکینون‌ها و غیره) و تانن‌ها می‌باشند [۱۲].

## ۲-۲ آلکالوئید

ترکیبات فیتوشیمیایی آلکالوئیدی در گیاهان به‌عنوان متابولیت‌های ثانویه برای تسهیل بقای گیاهان در اکوسیستم تولید می‌شوند. آلکالوئیدهای گیاهی از زمان های قدیم در سراسر جهان به‌عنوان عوامل دارویی مورد استفاده قرار گرفته‌اند. امروزه از آلکالوئیدها به‌عنوان عوامل درمانی برای درمان برخی از بیماری‌ها مانند دیابت، بیماری‌های عصبی و سرطان استفاده می‌شود [۱۳]. آلکالوئیدها، هتروسیکل‌های نیتروژن‌دار می‌باشند که می‌توانند چند حلقه‌ای ساده و یا پیچیده باشند. بیش از ۱۰۰۰۰ آلکالوئید شناخته شده است که بسته به ساختار خود، مشتقاتی از پیرولیدین، پیریدین، پیپریدین، کینولین، ایزوکینولین، ایندول، تروپان، کینولیزیدین، پورین و غیره هستند [۱۲].

## ۲-۳ ترپنوئید

ترپنوئیدها که به نام ایزوپرنوئیدها نیز شناخته می‌شوند، بی‌شمارترین و از نظر ساختاری متنوع‌ترین محصولات طبیعی هستند که در بسیاری از گیاهان یافت می‌شوند. چندین مطالعه، در شرایط آزمایشگاهی، پیش بالینی و بالینی تأیید کرده‌اند که این دسته از ترکیبات طیف گسترده ای از خواص دارویی بسیار مهم را نشان می‌دهند [۱۴]. مجموعه متنوعی از ساختارها و عملکردهای ترپنوئیدی باعث افزایش علاقه به استفاده تجاری از آنها شده است که در نتیجه برخی از آنها با کاربردهای پزشکی معتبر به

عنوان دارو در بازار ثبت می‌شوند. واحد سازنده ترپنوئیدها ایزوپرن، ۲-متیل بوت-۳-دی ان ( $C_5H_8$ )، است که معمولاً از اتصال مرتب و سر به دم ایزوپرن ترپنوئیدها به‌دست می‌آیند. بنابراین، واحد ایزوپرن منفرد، ابتدایی‌ترین دسته‌ی ترپنوئیدها، همی‌ترپنوئیدها می‌باشد [۱۵]. بسته به تعداد گروه‌های ایزوپرنی، ترپنوئیدها به مونوترپن‌ها، سسکوئی‌ترپن‌ها، دی‌ترپن‌ها، تتراترپن‌ها و پلی‌ترپن‌ها تقسیم می‌شوند. این ترکیبات کاربردهای مختلفی دارند. برخی از پلی‌ترپن‌ها اجزای کمکی هستند (لاستیک). دی‌ترپن‌ها و تتراترپن‌ها علاوه بر خواص دارویی خود، اجزای سازنده ویتامین‌ها و پروویتامین‌ها می‌باشند که جزء اصلی محصولات غذایی هستند. تری‌ترپن‌ها نقش آگلیکون‌ها (ساپونین‌ها) را در ترکیب ساپونین‌های تری‌ترپن ایفا می‌کنند و به‌طور گسترده در عمل پزشکی استفاده می‌شوند [۱۲].

## ۲-۴ کاروتنوئید

کاروتنوئیدها با وجود خواص آنتی‌اکسیدانی، به‌عنوان ترکیبات ارتقاءدهنده سلامت در نظر گرفته می‌شوند. این ترکیبات با توجه به ساختار شیمیایی خود، به‌عنوان پلی‌ان‌های ایزوپرنوئیدی طبقه‌بندی می‌شوند که محلول در چربی هستند. کاروتنوئیدها رنگدانه‌های زرد متمایل به نارنجی هستند که توسط گیاهان و سایر موجودات زنده نظیر جلبک‌ها، باکتری‌ها و قارچ‌ها بیوسنتز می‌شوند. کاروتنوئیدهای گیاهی دارای زنجیره‌ی  $C_{40}$  متشکل از یک سیستم مزدوج حاوی ۳ تا ۱۱ پیوند دوگانه هستند که می‌توانند پیکربندی فضایی متفاوتی داشته باشند. کاروتنوئیدها به کاروتن‌های بدون اکسیژن و اکسی کاروتنوئیدهای (گزانتوفیل) حاوی اکسیژن تقسیم می‌شوند و با ساختار گروه‌های انتهایی خود بیش‌تر متمایز می‌شوند. نیاز ضروری گیاهان و سایر موجودات فتوسنتزی به کاروتنوئیدها برمی‌گردد به نقش حیاتی این رنگدانه‌ها در محافظت از دستگاه فتوسنتزی در برابر

اکسیداسیون نوری. همچنین، این ترکیبات به دلیل رنگ های روشن خود عمدتاً در بسیاری از گل‌ها و میوه‌ها تولید می‌شوند تا حیوانات را برای گرده‌افشانی و پراکندگی دانه‌ها جذب کنند [۱۶و۱].

## ۲-۵ فیتواسترول

استرول‌ها و استانول‌ها، ترکیبات زیست‌فعال بسیاری از مواد غذایی، به‌ویژه در مواد غذایی با منشأ گیاهی هستند. روغن‌های گیاهی غنی‌ترین منبع طبیعی استرول‌ها می‌باشند. فیتواسترول‌ها متعلق به خانواده تری‌ترپن‌ها هستند که شامل چهارحلقه و یک زنجیره‌ی جانبی متصل در موقعیت C-17 می‌باشند. ساختار این ترکیبات بسیار شبیه به کلسترول است و با توجه به وجود یا عدم وجود پیوند دوگانه در موقعیت  $\Delta^5$ ، این ترکیبات را می‌توان به‌عنوان استرول یا استانول طبقه‌بندی کرد. فیتواسترول‌ها دارای چندین ویژگی زیست‌فعال با پیامدهای مختلف بر سلامت انسان هستند، ازجمله فعالیت‌های ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی، ضدسرطان و کاهنده کلسترول [۱۷].

## ۲-۶ ساپونین

ساپونین‌ها، گلیکوزیدهایی هستند که اغلب توسط گیاهان تولید می‌شوند. این ترکیبات ساختارشان شامل آگلیکون استروئیدی یا تری‌ترپنئیدی و یک یا چند مولکول قندی می‌باشد. تنوع ساختاری آنها در خواص فیزیوشیمیایی و بیولوژیکی آنها منعکس شده است که منجر به کاربردهای سنتی (به‌عنوان صابون و نرم‌تن‌کش‌ها) و صنعتی (به‌عنوان عوامل فعال سطحی و کف‌کننده) آنها می‌شود. در حالی که، عصاره‌های گیاهی حاوی ساپونین‌ها به‌طور گسترده در مواد غذایی و سایر کاربردهای صنعتی استفاده شده است، ساپونین‌ها در غذاها به‌طور سنتی به‌عنوان "عوامل ضد تغذیه" در نظر گرفته می‌شوند و در برخی موارد استفاده از آنها به دلیل طعم تلخ آنها محدود شده است [۱۸].

## ۲-۷ ترکیبات ارگانوسولفور

ترکیبات ارگانوسولفور (OSCs) به‌طور گسترده در بدن انسان و محیط طبیعی وجود دارد. گیاهان متعددی حاوی سولفیدها، دی‌سولفیدها، سولفوکسیدها و سایر OSCها هستند که نقش مهمی در بو و طعم غذا دارند. برخی از ترکیبات ارگانوسولفورها می‌توانند در دوزهای بالا سمی باشند، اما در دوزهای پایین می‌توانند اثرات مفید و حتی درمانی داشته باشند. سولفوکسیدهای اصلی، مشتقات آنها، نه تنها می‌توانند به‌عنوان آنتی‌اکسیدان جهت به دام‌اندازی رادیکال‌های آزاد مستقیم عمل کنند، بلکه دارای اثرات غیرآنتی‌اکسیدانی مانند اثرات ضدپلاکتی، ضدالتهابی، تعدیل‌کننده‌ی ایمنی و ضدپیری هستند [۱۹]. این خواص OSCها در پیشگیری و درمان حالات پاتولوژیک مختلف مانند بیماری‌های قلبی عروقی، سرطان، اختلالات عصبی و دیابت مفید هستند [۲۰]. این ترکیبات همچنین فعالیت های ضدباکتری، ضدویروسی و غیره دارند [۲۱].

## ۳- هضم، متابولیسم و فراهمی‌زیستی ترکیبات فیتوشیمیایی

مشخص است که ترکیبات فیتوشیمیایی اصلی در داخل واکوئل‌های سلول‌های گیاهی قرار دارند؛ برای مثال ترکیبات فنولی با فیبر در دیواره‌ی سلولی کمپلکس تشکیل می‌دهند. این ترکیبات طبیعی باعث می‌شوند که ترکیبات فیتوشیمیایی توسط آنزیم‌ها دسترسی ضعیفی داشته باشند یا در طول هضم به سختی از ماتریس‌های گیاهی آزاد شوند. اکثر مواد دیواره‌ی سلولی توسط سیستم های آنزیمی انسان غیرقابل هضم هستند. علاوه بر این، برای مولکول‌های مهمی مانند ترکیبات فیتوشیمیایی نیز نفوذپذیری ضعیفی دارند. بنابراین، قابلیت هضم ترکیبات فیتوشیمیایی بسیار مورد توجه است، به‌ویژه برای نشان دادن اینکه چگونه ترکیبات فیتوشیمیایی می‌توانند بر سلامت انسان تأثیر بگذارند [۲۲].

ترکیبات فیتوشیمیایی به دلیل تفاوت در جذب، توزیع و دفع، متابولیسم و دفع متنوعی را نشان می‌دهند. نمونه‌هایی

از منابع متنوع متابولیسم ترکیبات فیتوشیمیایی شامل متابولیسم فاز ۱ در کبد است که در آن هیدروکسیل‌دار شدن ترکیبات فیتوشیمیایی می‌تواند اتفاق بیفتد و در نتیجه محصولات اکسیداسیون ثانویه‌ی جدیدی ایجاد شود. مثال دیگر، متابولیسم توسط باکتری‌های روده است که در آن ترکیبات فیتوشیمیایی تحت کاهش، هیدروکسیل‌دار شدن و متیل‌زدایی قرار می‌گیرند که منجر به متابولیت‌های بیولوژیکی فعال‌تر می‌شود. به‌طور کلی، بیشتر ترکیبات فیتوشیمیایی به‌صورت گلیکوزیدها یا سایر ترکیبات مزدوج در غذای گیاهی وجود دارند که به این معنی است که هیدرولیز یک فرآیند ضروری برای جذب است. هیدرولیز می‌تواند توسط  $\beta$ -گلوکوزیدازهای باکتریایی روده، در روده‌ی بزرگ یا قسمت تحتانی روده‌ی کوچک و یا با  $\beta$ -گلوکوزیدازهای متصل به غشای مرزی انجام شود. پس از جذب، آگلیکون‌ها تحت متابولیسم گسترده در اپی‌تلیوم روده یا کبد توسط سولفوترانسفرازها (SULT) و UDP-گلوکورونوزیل ترانسفرازها (UGT) به گلوکورونیک اسید، گلوکاتینون یا سولفات متصل شده و می‌توانند در صفرا یا ادرار دفع شوند. اتصال ترکیباتی که مجدداً از طریق مجرای صفراوی دفع می‌شوند، از طریق  $\beta$ -گلوکورونیداز باکتریایی شکسته می‌شود و در آنجا از راه چرخه‌ی روده‌ای-کبدی بازجذب می‌شوند [۲۳-۲۵].

به گفته کاربونل کاپلا و همکاران (۲۰۱۴) اصطلاح «دسترسی زیستی ترکیبات» شامل هضم گوارشی (آزادسازی)، جذب، توزیع بافتی، متابولیسم و دفع است و در داخل بدن حیوانات یا انسان‌ها تعیین می‌شود [۲۶].

فراهمی‌زیستی خوراکی یک ترکیبات فیتوشیمیایی تحت تأثیر ترکیبات دیواره‌ی سلولی ماتریس‌های غذایی که از آنها سرچشمه می‌گیرند، پایداری آن در غذاها و همچنین تغییر شکل و جذب آن در طی عبور از روده انسان است. فراهمی‌زیستی ترکیبات فیتوشیمیایی به خواص مولکولی و فیزیکی‌شیمیایی آنها مانند جرم مولی، گروه‌های عاملی،

بارهای الکتریکی، قطبیت‌ها و واکنش‌پذیری شیمیایی بستگی دارد، زیرا این عوامل بر حلالیت، تقسیم‌بندی، پایداری، متابولیسم و جذب آنها تأثیر می‌گذارد. به‌عنوان مثال، برای پلی‌فنول‌ها، که یک کلاس اصلی از ترکیبات فیتوشیمیایی فعال‌زیستی هستند، ساختار مولکولی، حالت پلیمری، درجه گلیکوزیده بودن و ارتباط با مولکول‌های دیگر همگی عوامل اصلی مؤثر بر فراهمی‌زیستی آنها هستند. برخی از مهم‌ترین عوامل محدودکننده فراهمی‌زیستی ترکیبات فیتوشیمیایی به ویژگی‌های پایداری، حلالیت و جذب ضعیف آنها مرتبط است [۲۲ و ۲۷].

#### ۴- ترکیبات فیتوشیمیایی در پیشگیری و درمان سرطان

در حال حاضر، درمان‌های ضدسرطان مختلفی در کلینیک‌ها برای درمان سرطان موجود است. بااین‌حال، این درمان‌های مرسوم برای ازبین بردن کامل تومور به اندازه کافی کارآمد نیستند. ایمونوتراپی سرطان یکی از راه‌های درمانی متحول‌کننده انکولوژی است. پژوهش‌های اخیر بیان کرده‌اند که ترکیبات فیتوشیمیایی مختلف (پلی فنول‌ها، ترپنوئیدها و ترکیبات ارگانوسولفور) دارای اثرات تعدیل‌کننده ایمنی می‌باشند که با تعدیل فعالیت سلول‌های ایمنی یا ترشح سیتوکین، سیستم ایمنی را در ریزمحیط تومور تنظیم می‌کنند. ترکیبات فیتوشیمیایی قادر به سرکوب بازدارنده‌های ناظر ایمنی<sup>۱</sup> مانند PD1/PD-L1، مهار پلاریزاسیون ماکروفاژهای M2 و القای مرگ سلول‌های تومور با واسطه‌ی سلول T در سرطان‌های مختلف در مدل‌های درون‌تنی یا برون‌تنی هستند [۲۸].

در این زمینه، توسعه داروهای گیاهی تعدیل‌کننده ایمنی یا درمان ترکیبی ایمونوتراپی فعلی با ترکیبات فیتوشیمیایی برای درمان ممکن است به بهبود نتایج مداخله ایمنی-انکولوژیکی و افزایش تعداد بازماندگان در طولانی‌مدت کمک کند.

<sup>۱</sup> immune checkpoint

همچنین امروزه، داروهای شیمی درمانی مختلفی در کلینیک‌ها برای درمان سرطان استفاده می‌شوند. پاسخ ندادن سلول‌های تومور به شیمی درمانی ممکن است منجر به مقاومت دارویی شود. از سوی دیگر سمیت بیش از حد داروهای شیمی درمانی و عوارض جانبی آنها نگران کننده می‌باشد. اخیراً برای رفع این مشکلات به ترکیبات فیتوشیمیایی به عنوان عامل ضد سرطانی موثر با سمیت کم، توجه گسترده‌ای شده است. مشتقات زیست فعال گیاهی ممکن است با مقاومت دارویی مخالفت کنند و اثرات هم افزایی بر روی سلول‌های سرطانی مشاهده شود. اثرات هم افزایی بین ترکیبات فیتوشیمیایی و عوامل شیمی درمانی علاوه بر مخالفت با مقاومت دارویی می‌تواند منجر به افزایش خواص دارو و یا کاهش عوارض جانبی گردد [۲۸ و ۲۹]. منابع متعدد نشان می‌دهد که ترکیبات فیتوشیمیایی با داروهای ضد سرطانی معمولی هم افزایی می‌کنند تا به طور موثر سلول‌های تومور را از بین ببرند. درمان ترکیبی احتمالاً اثرات برجسته‌ای از نظر کاهش دوز، فاصله دوز و مهار مؤثر دارد [۳۰]. همچنین استفاده از ترکیبات فیتوشیمیایی به تنهایی برای جلوگیری و درمان سرطان‌های مختلف موثر واقع شده‌اند [۲۹]. لازم به ذکر است که ۲۰ تا ۳۰ درصد از عوامل شیمی درمانی های پرمصرف از گیاهان مشتق می‌شوند [۳۱]. برخی از ترکیبات فیتوشیمیایی قبلاً توسط FDA به عنوان عوامل ضد سرطان تأیید شده‌اند، برای مثال آلکالوئیدهای وینکا و پاکلیتاکسل شناخته شده ترین ترکیبات فیتوشیمیایی مورد استفاده بالینی هستند [۳۲]. انتظار می‌رود که ترکیبات فیتوشیمیایی داروهای ضد سرطانی امیدوارکننده‌ای با سمیت پایین باشند. در حال حاضر، تعداد زیادی از ترکیبات فیتوشیمیایی مانند پلی فنول‌ها، کاروتنوئیدها، ترپنوئیدها، آلکالوئیدها و ترکیبات آلی گوگرد دار به عنوان ترکیبات ضد سرطانی در کاربردهای پیش بالینی و بالینی پیشرو هستند [۳۳]. ترکیبات ضد سرطانی در قسمت‌های

مختلف گیاه مانند برگ، گل، میوه‌ها، ریشه، کلاله، پریکارپ، جنین، ریزوم، دانه‌ها، ساقه، جوانه‌ها و پوست وجود دارند و این مواد شیمیایی گیاهی به دلیل نقش خود در فارماکولوژی معروف هستند [۳۴]. مطالعات رابطه معکوس بین مصرف ترکیبات فیتوشیمیایی و میزان بروز سرطان را نشان دادند. به طوری که مصرف ترکیبات فیتوشیمیایی ممکن است خطر ابتلا به سرطان را کاهش دهند [۳۰]. ترکیبات فیتوشیمیایی دارای خواص آنتی اکسیدانی هستند که با سرکوب آسیب DNA ناشی از استرس اکسیداتیو، نقش پیشگیری کننده شیمیایی دارند. همچنین این ترکیبات با مکانیسم‌های مشخصی از طریق تنظیم مسیرهای انکوژنیک که در رشد و پیشرفت سرطان نقش دارند، فعالیت‌های ضد توموری را اعمال می‌کنند. آنها به طور انتخابی سلول‌های سرطانی در حال تکثیر سریع را می‌کشند، عوامل مولکولی با بیان غیرطبیعی را مورد هدف قرار می‌دهند، فاکتورهای رشد سلولی را تعدیل می‌کنند، باعث توقف چرخه سلولی می‌شوند، مقاومت شیمیایی، متاستاز و رگ زایی را مهار می‌کنند، سیستم ایمنی و تغییرات اپی ژنتیکی را تنظیم می‌کنند [۲۸]. بیش از ۸۰۰۰ ترکیب پلی فنولی از گونه‌های گیاهی تولید می‌شوند. این پلی فنل‌ها می‌توانند به عنوان ترکیبات فعال برای تولید داروهای جدید استفاده شوند که می‌توانند بسیار مؤثر باشند در حالی که سمیت کمی دارند. مطالعات متعدد نشان داده‌اند که برخی از پلی فنول‌های گیاهی دارای خواص ضد سرطانی مانند مهار تکثیر سلولی و رشد تومور، ضد رگ زایی، متاستاز و التهاب هستند و همچنین منجر به مرگ سلولی سلول سرطانی می‌شوند [۳۵]. آلکالوئیدها جزء دسته مهم و امیدبخش ترکیبات فیتوشیمیایی ضد سرطانی بوده‌اند. وین بلاستین، وینورلین، وین کریستین و ویندزین پیش از این با موفقیت به عنوان داروهای ضد سرطان ساخته شده‌اند. آلکالوئیدها با مهار آنزیم توپوایزومراز که با تکثیر DNA مرتبط است، نقش

امیدوارکننده‌ای را به عنوان عوامل ضدسرطان از خود نشان می‌دهند، منجر به القای مرگ سلولی سلول‌های سرطانی می‌شوند، و اهداف مختلف درون‌سلولی و مسیرهای سیگنالی را تعدیل می‌کنند. آکالوئیدهای گیاهی اثربخشی خود را در سرکوب انکوژن اثبات کرده‌اند بنابراین، آکالوئیدهای گیاهی پایه‌ای برای تولید داروهای ضدتومور می‌باشند [۳۶ و ۳۷]. ترپنوئیدها بزرگ‌ترین دسته از محصولات طبیعی را تشکیل می‌دهند و منبع غنی از ترکیبات کاندید برای کشف دارو هستند. تلاش‌های اخیر در تحقیق و توسعه داروهای ضدسرطان مشتق شده از محصولات طبیعی منجر به شناسایی انواع ترپنوئیدها شده است که بدون اعمال هیچ‌گونه سمیتی بر سلول‌های طبیعی از طریق مکانیسم‌های مختلف سلول‌های سرطانی را سرکوب و از تکثیر و متاستاز آنها جلوگیری می‌کنند. این ترپنوئیدها در مراحل مختلف رشد تومور عمل می‌کنند، شروع و ترویج سرطان‌زایی را مهار می‌کنند، مشتقات آنها در مراحل مختلف رشد تومور عمل می‌کنند، شروع و ارتقای سرطان‌زایی را مهار می‌کنند، تمایز و مرگ سلولی سلول‌های تومور را القا می‌کنند و رگ‌زایی، تهاجم و متاستاز تومور را از طریق تنظیم فاکتورهای مختلف رونویسی و رشد و همچنین مکانیسم‌های سیگنال‌دهی درون‌سلولی سرکوب می‌کنند [۳۸ و ۳۹]. کاروتنوئیدها کارایی بالایی در پیشگیری و درمان سرطان دارند و مکانیسم‌های ضدسرطانی آنها متفاوت است. در سال‌های اخیر چندین مطالعه نشان داده‌اند که کاروتنوئیدها ممکن است ویژگی‌های ضدسرطانی خود را از طریق مکانیسم‌های مختلفی مانند اثرات آنتی‌اکسیدانی و پرواکسیدانی، ضدالتهاب، ضد رگ‌زایی، تعدیل ایمنی، القای تمایز سلولی و ضدتکثیر (سیگنال‌دهی فاکتور رشد و توسعه چرخه‌سلولی) اعمال کنند [۱]. گزارش شده است که فیتواسترول‌ها اثرات محافظتی و درمانی در برابر انواع مختلف سرطان دارند [۴۰]. به نظر می‌رسد

فیتواسترول‌ها از طریق مکانیسم‌های متعددی از جمله مهار عوامل سرطان‌زا، جلوگیری از رشد سلول‌های سرطانی، رگ‌زایی، تهاجم و متاستاز، و از طریق القای مرگ سلولی سلول‌های سرطانی عمل می‌کنند. مصرف فیتواسترول همچنین ممکن است فعالیت آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی را افزایش دهد و در نتیجه استرس اکسیداتیو را کاهش دهد. علاوه بر تغییر ساختار و عملکرد غشای سلولی، فیتواسترول‌ها احتمالاً با کاهش سطح کلسترول خون، مرگ سلولی را افزایش می‌دهند. بیشتر مطالعات در مورد اثرات ضدسرطانی فیتواسترول‌ها، مطالعات آزمایشگاهی و حیوانی بوده است که نیاز به تایید در انسان دارد [۴۰-۴۲]. مطالعات متعددی نقش ساپونین‌ها را در سرطان و مکانیسم اعمال آنها از جمله توقف چرخه‌سلولی، فعالیت آنتی‌اکسیدانی، مهار تهاجم سلولی، القای مرگ سلولی و اتوفاژی گزارش کرده‌اند. با وجود تحقیقات گسترده و اثرات ضدسرطانی قابل توجه ساپونین‌ها، در حال حاضر هیچ داروی ضدسرطانی بر پایه ساپونین مورد تایید FDA وجود ندارد. این را می‌توان به تعدادی از محدودیت‌ها، از جمله سمیت و خواص فارماکوکینتیک (پایداری، حلالیت، نیمه عمر در گردش و فراهمی زیستی) ضعیف آنها نسبت داد [۹ و ۴۳]. شواهدی وجود دارد که نشان می‌دهد ترکیبات ارگانوسولفور می‌توانند از القا و رشد سلول‌های سرطان جلوگیری کنند [۴۴]. مکانیسم‌های مختلفی برای توضیح اثرات پیشگیری و درمان بیماری سرطان ترکیبات ارگانوسولفور پیشنهاد شده‌اند، این اثرات شامل مهار جهش‌زایی، تعدیل فعالیت‌های آنزیمی، مهار تشکیل ترکیب اضافی DNA، مهار رادیکال‌های آزاد می‌باشد. همچنین خاصیت ضدسرطانی آنها می‌تواند به دلیل خواص پیش مرگ سلولی و ضدتکثیر باشد. مطالعات نشان داده‌اند که مصرف سیر به دلیل وجود برخی ترکیبات از جمله دی‌آلیل سولفیدها می‌تواند بروز سرطان را کاهش دهد [۴۵ و ۴۶].

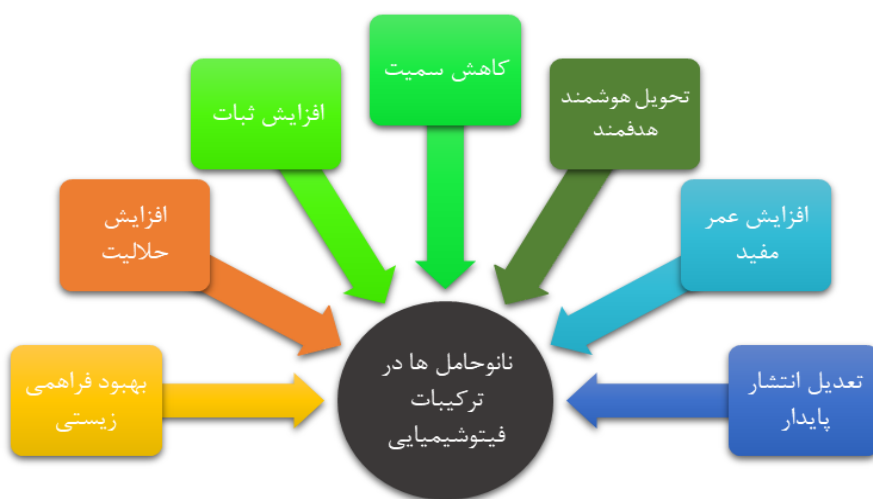
## ۵- نانو سیستم‌های دارورسانی ترکیبات فیتوشیمیایی در

### درمان سرطان

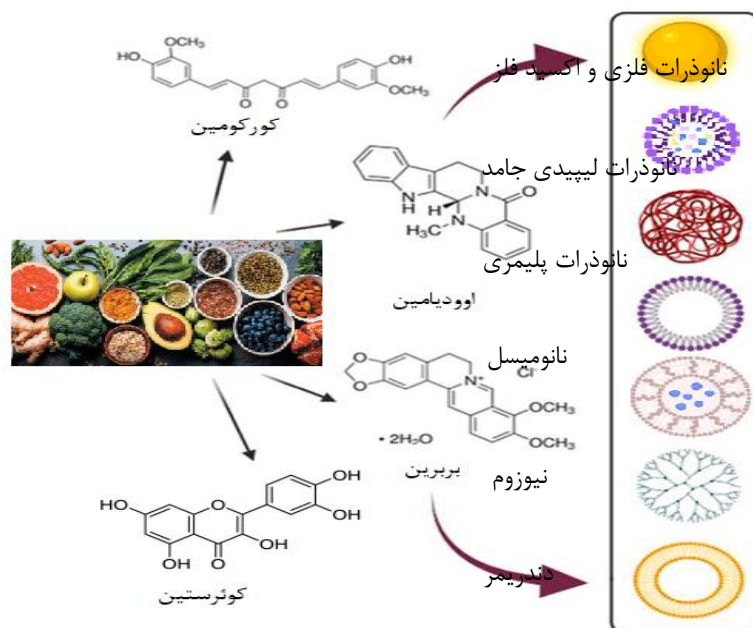
پزشکی بالینی محصولات دارویی فراوانی را برای درمان مورد استفاده قرار می‌دهد که با درک بیشتر مکانیسم‌های مولکولی بیماری‌ها، این فهرست به سرعت در حال افزایش است. با این حال، اقدام دارویی مطلوب به تنهایی در برابر بیماری برای رضایت جامعه پزشکی کافی نیست. علاوه بر این، اجتناب از اعمال نامطلوب دارویی بر روی بافت‌های طبیعی و نیز به حداقل رساندن عوارض جانبی درمان، به همان اندازه مهم است. از نظر بالینی، اثربخشی درمانی یک داروی ضدسرطان نه تنها به فعالیت ضدسرطانی ذاتی آن بستگی دارد، بلکه به فراهمی‌زیستی دارو در محل مورد نظر نیز بستگی دارد. بسیاری از داروها حلالیت آبی کمی دارند که منجر به کاهش فراهمی‌زیستی خوراکی آن ترکیب می‌شود. در توسعه درمان‌های جدید، توانایی ابداع یک فرمول دارویی مناسب برای تحویل از اهمیت بالایی برخوردار است. بنابراین، ابزارهای ارائه داروهای پیشگیری‌کننده شیمیایی برای پیشگیری و درمان

موثر سرطان حیاتی است. ظهور فناوری‌های جدید مانند توسعه سیستم‌های تحویل دارو، یک رویکرد امیدوارکننده برای غلبه بر فراهمی‌زیستی کم و سمیت داروهای ضدسرطان است (شکل ۲) [۴۷].

از سوی دیگر آگاهی بشر نسبت به سلامت روزبه‌روز در حال افزایش است، به‌طوری که در سال‌های اخیر، دستورالعمل‌های رژیم غذایی در سراسر جهان افزایش مصرف غذاهای گیاهی را برای ارتقا سلامت توصیه می‌کند [۷ و ۸]. با توجه به این موضوع و اثرات محافظتی مصرف گیاهان در برابر تعدادی از بیماری‌های مزمن، توجه به متابولیت‌های ثانویه گیاهی احیا شده است [۱۱]. ترکیبات فیتوشیمیایی به‌عنوان عوامل شیمی‌درمانی می‌توانند از سرطان جلوگیری کنند و در درمان آن موثر باشند. با این حال، ترکیبات فیتوشیمیایی یا در طول حمل و نقل متابولیزه و یا از بدن حذف می‌شوند. همچنین، به دلیل حلالیت و فراهمی‌زیستی پایین این ترکیبات استفاده از آنها را محدود کرده است. سیستم‌های تحویل نانو (شکل ۲) سعی در ارائه نوعی نتایج مثبت دارند.



شکل ۲ مزایای مختلف نانوحامل‌ها برای انتقال ترکیبات فیتوشیمیایی.



شکل ۳ ساختار برخی از ترکیبات فیتوشیمیایی و انواع نانوحامل‌ها برای انتقال آنها (اقتباس از سلانکی و همکاران [۵b]).  
لیپوزوم

اتصال غیراختصاصی و بهبود حلالیت، جذب سلولی، درونی سازی و توزیع دارو در بافت تومور می‌شوند. علاوه بر این، این کار با القای مرگ سلولی، توقف چرخه سلولی، مهار انتقال اپی‌تلیال-مزانیشیمی، متاستاز، رگ‌زایی، مقاومت دارویی و تنظیم اتوفازای و اصلاح اپی‌ژنتیک، کارایی ضدسرطانی داروی گیاهی را بهبود می‌بخشد [۲۸]. در این بررسی، برخی از روش‌های تحویل را که پیش از این با افزایش تحویل دارو به بافت هدف و یا افزایش فراهمی‌زیستی آن تا چند برابر تأثیر داشته است، مورد بحث قرار می‌دهیم (جدول ۱).

با توجه به منابع مختلف نانو مواد دارای طول ۱۰۰-۱ نانومتر حداقل در یک بعد هستند. بسته به مواد تشکیل دهنده، نانومواد را می‌توان به‌طور عمده به نانومواد آلی و نانومواد معدنی و نانومواد ترکیبی آلی-معدنی طبقه‌بندی کرد [۴۹ و ۵۰].

فناوری نانو با تکیه بر سیستم‌های تحویل داروی جدید می‌تواند با افزایش حلالیت ترکیبات فیتوشیمیایی در آب، افزایش پایداری فیزیکوشیمیایی و یا تسهیل جذب آنها بر این محدودیت غلبه کند و منجر به بهبود فراهمی‌زیستی شود [۴۷]. از سوی دیگر، برخی از ویژگی‌های ذاتی ترکیبات فیتوشیمیایی، پتانسیل درمانی آن را به‌عنوان عوامل تعدیل‌کننده ایمنی برای درمان سرطان، مهار می‌کند. بنابراین، نانوتکنولوژی می‌تواند ایمنی و کارایی ترکیبات فیتوشیمیایی تعدیل‌کننده سیستم ایمنی را بهبود بخشد [۲۸]. علاوه بر این، تحویل ترکیبات فیتوشیمیایی در سلول‌های سرطانی مقاوم به دارو باعث کاهش دوز و دفعات آن، و افزایش فاصله مصرف، بهبود پاسخ به شیمی‌درمانی، کاهش اثرات نامطلوب، کاهش تداخل ناخواسته، و احتمالاً مورد هدف قرار دادن سلول سرطانی می‌شود [۳۰].

به‌طور کلی، نانوحامل‌ها منجر به محافظت از ترکیبات فیتوشیمیایی در برابر تخریب، کاهش سمیت، کاهش

جدول ۱ ساختار و اثرات برخی از ترکیبات فیتوشیمیایی مورد مطالعه در برابر سرطان های مختلف

| مواد موثره گیاهی                | نانو حامل                                         | نتایج                                                                                                                    | مرجع |
|---------------------------------|---------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------|
| فرکشن ساپونین گیاه فندوق صابونی | کیتوزان                                           | دارای اثر سمیت بروی سلول‌های سرطانی پروستات و حنجره و غیر سمی برای سلول‌های طبیعی                                        | [۵۳] |
| کروسین                          | نانولیپوزوم‌های پوشش داده شده با پلی اتیلن گلیکول | بهبود فعالیت ضدتوموری کروسین در مواجهه با سلول‌های سرطانی کولن                                                           | [۵۴] |
| $\beta$ -سیتسترول               | نانوذرات آلزینات/کیتوسان-اسید فولیک               | دارای اثرآنتی‌اکسیدانی و ضدتوموری بر روی سرطان سینه                                                                      | [۵۵] |
| روتین                           | نانولیپوزوم‌های $\beta$ -سیتسترول                 | دارای اثر سمیت بر روی سلول‌های سرطان کبد                                                                                 | [۵۶] |
| روتین                           | ترانسفوزوم ترانسفوزوم های فسفولیپیدی              | دارای اثر سمیت بر روی ملانوسیت ها                                                                                        | [۵۷] |
| بربرین                          | فولرن                                             | افزایش سرکوب رشد تومور ریه نسبت به بربرین                                                                                | [۵۸] |
| اسید اولئانولیک                 | نانوذرات سیلیکا مزوپور                            | افزایش کارایی ضدتومور سیس-پلاتین بر روی سلول‌های سرطانی ریه                                                              | [۶۲] |
| بربرین                          | نانوذرات نقره                                     | کاهش حجم و وزن تومور با مهار تکثیر سلول‌های سرطانی سینه، بدون کاهش وزن بدن موش                                           | [۶۳] |
| سولفورافان                      | نانوذرات طلا                                      | افزایش سمیت سلولی سولفورافان و افزایش مهار/کاهش رشد تومور سرطان پوست، سینه، روده                                         | [۶۵] |
| اسید اولئانولیک                 | نانوذرات کربنات کلسیم با پوشش لیپیدی              | اثر هم‌افزایی سیس-پلاتین و اسید اولئانولیک در برابر سلول‌های سرطانی کبد افزایش یافت و کاهش سمیت کلیوی ناشی از سیس-پلاتین | [۶۱] |
| سیلیکارین                       | نانوذرات مغناطیسی-اکسید آهن مزدوج شده با کیتوزان  | دارای اثر سمیت بر روی سلول‌های سرطان سینه                                                                                | [۶۶] |
| کوئرستین                        | نانوذرات مغناطیسی-اکسید آهن مزدوج شده با کیتوزان  | دارای اثر سمیت بر روی سلول‌های سرطان سینه                                                                                | [۶۷] |

|          |                                                                                |                                           |      |
|----------|--------------------------------------------------------------------------------|-------------------------------------------|------|
| هسپریدین | نانوذرات مغناطیسی<br>اکسید آهن مزدوج شده با<br>کیتوزان                         | دارای اثر سمیت بر روی سلول‌های سرطان سینه | [۶۸] |
| پیپرین   | نانوذرات مغناطیسی<br>اکسید آهن مزدوج شده با<br>هیالورونیک اسید و فولیک<br>اسید | دارای اثر سمیت بر روی سلول‌های سرطان سینه | [۶۹] |

## ۵-۱ نانو مواد آلی

مواد آلی نظیر پلیمرهای طبیعی و یا سنتزی، لیپیدها و سورفکتانت می‌توانند به‌عنوان حامل برای ترکیبات زیست فعال برای بهبود کارایی و پایداری آنها استفاده می‌شوند. چندین نانوذره آلی توسط FDA برای درمان سرطان تایید شده‌اند و چندین نانوحامل دیگر تحت آزمایش بالینی هستند [۵۱]. کپسوله کردن ترکیبات فیتوشیمیایی یک فناوری در حال رشد با کاربردهای فراوان در صنایع دارویی و غذایی می‌باشد، که طی آن ترکیبات فیتوشیمیایی درون یک ماده بسته‌بندی می‌شوند تا کپسول‌ها را تشکیل دهند. کپسوله‌سازی برای محافظت از این ترکیبات در برابر محیط نامطلوب و همچنین برای رهاسازی کنترل شده در مکان‌های موردنظر استفاده شد. نانو کپسوله‌سازی برای توسعه فناوری تحویل دارویی پایدار و طولانی، تسهیل حمل‌ونقل، به حداقل رساندن تجزیه در مایعات بیولوژیکی، کاهش سمیت و بهبود خواص ترکیبات زیست‌فعال مورد استفاده قرار می‌گیرد [۴۹-۵۲]. کیتوزان یک بیوپلی‌مر شناخته شده است که کاربردهای زیادی در مهندسی بافت، ترمیم زخم و دارورسانی دارد. نانوحامل‌هایی که از کیتوزان زیست‌سازگار و یا سایر پلی‌مرهای زیست‌تخریب‌پذیر فرموله شده‌اند، یک رویکرد در حال تکامل برای تحویل ساپونین و هدف‌گیری تومور را تشکیل می‌دهند. در سال ۲۰۱۱ سانوج رجنولد و همکاران، نشان دادند که نانوساپونین می‌تواند یک عامل درمانی کارآمد برای سرطان باشد. در این پژوهش آنها ساپونین موجود در عصاره فندوق صابونی را استخراج

کردند و یک نانو فرمولاسیون برای ساپونین ضدسرطان با کیتوزان با رهایش بهبودیافته ارائه دادند. اندازه نانوذرات پایدار کیتوزان بارگذاری شده با ساپونین، تقریباً ۶۵ نانومتر بود. مطالعات حرارتی نشان داد که نانوساپونین پایداری حرارتی بیشتری نسبت به ساپونین به تنهایی دارد. همچنین، نانوساپونین سمیت خاصی بر روی سلول‌های سرطانی پروستات و حنجره (رده‌های سلولی PC3 و KB) نشان داده در حالی‌که برای سلول‌های طبیعی غیرسمی بودند [۵۳]. کروسین، یکی از کاروتنوئیدهای مستثنی محلول در آب، ترکیب فعال زیستی اصلی کلالة زعفران است که از طریق فعالیت آنتی‌اکسیدان‌های خود، استرس اکسیداتیو را در سلول‌ها سرکوب می‌کند. در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۳، از روش تبخیر حلال به همراه اکستروژن برای تهیه نانولیپوزوم‌های پوشش داده شده با پلی‌اتیلن گلیکول حاوی کروسین استفاده شد و سمیت سلولی برون‌تنی و درون‌تنی آنها در برابر سلول‌های سرطان کولون مورد بررسی قرار گرفت. مشخص شد که حفظ کروسین در لیپوزوم‌ها می‌تواند فعالیت ضدتوموری آن را بهبود بخشد [۵۴]. ترکیب  $\beta$ -سیستوسترول یک فیتواسترول اصلی مشتق شده از گیاه است که به وفور در روغن‌های گیاهی و میوه‌های خشک وجود دارد و به‌دلیل طیف گسترده‌ای از فعالیت، از جمله اثربخشی آن در کاهش جذب روده‌ای کلسترول، کاهش لیپوپروتئین با چگالی کم، توجه بیشتری را به خود جلب کرده است. بنابراین به‌عنوان محافظ قلب و عروق و سرکوب کننده رشد سرطان پیشنهاد می‌شود. در پژوهش انجام شده در سال

۲۰۲۲ نانوذرات آلژینات/کیتوسان-اسید فولیک  $\beta$ -سیتوسترول ( $\beta$ -SIT-Alg/Ch-NPs-FA) طراحی و سنتز شد و اثربخشی ضدتوموری آن در برابر سرطان سینه ارزیابی شد. پلیمر کیتوزان و آلژینات به‌طور هم‌افزایی برای محافظت از  $\beta$ -سیتوسترول در برابر اکسیداسیون، تجزیه آنزیمی و هیدرولیز و افزایش حلالیت آن عمل می‌کنند. ازسوی دیگر، اسیدفولیک (لیگاند برای گیرنده‌های فولات) برای افزایش هدفمندی حامل استفاده شد. سنجش سمیت و خواص آنتی‌اکسیدانی ترکیب سنتز شده در مقایسه با سوسپانسیون  $\beta$ -سیتوسترول، یک اثر ضدتوموری بسیار مهم را با افزایش ظرفیت آنتی‌اکسیدانی نشان داد [۵۵]. روتین یک ترکیب پلی فنول طبیعی با اثرات بیولوژیکی مفید مختلف مانند اثرات ضد سرطان، از جمله سرطان کبد است. با این حال، حلالیت ضعیف آن در آب دلیل فراهمی زیستی کم آن است. بسیاری از تلاش‌های مبتنی بر فناوری نانو به افزایش حلالیت و عملکرد بیولوژیکی روتین برای اهداف درمانی مختلف اختصاص یافته است. ابوسمره و همکاران در سال ۲۰۲۳ لیپوزوم‌های بارگذاری شده با روتین را برای درمان سرطان کبد تهیه کردند. در این پژوهش مشاهده شد که فرمول توسعه یافته به‌طور موثر حلالیت و فعالیت بیولوژیکی روتین را افزایش می‌دهد و در درمان سرطان کبد به‌طور موثر می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد. علاوه بر این، برای تهیه لیپوزوم‌های مطلوب، از  $\beta$ -سیتوسترول به عنوان جایگزینی برای کلسترول استفاده شد و از آن به عنوان «فیتو استریوزوم» نام بردند [۵۶]. ملانوم خطرناک ترین نوع سرطان پوست است که از ملانوسیت‌ها یا سلول‌های سازنده ملانین، رنگدانه‌ای که به پوست رنگ می‌دهد، شروع می‌شود. در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۲۴ وادر و همکاران بیان کردند که ترانسفرزوم روتین که متشکل از فسفولیپید و سدیم دی اکسی کولات است می‌تواند مهار سلولی بالاتری را در رده سلولی ملانوم پوست

موش نشان دهد و هیچ سمیت سلولی نسبت به سلول‌های طبیعی نداشته باشد. ترانسفرزوم یک استراتژی موثر نانو کپسوله سازی برای تحویل دارو از طریق پوست می‌باشد [۵۷]. مواد نانوکربنی از جمله فولرن C60 (به عنوان زیست‌سازگارترین ترکیبات مورد توجه قرار می‌گیرد. با توجه به ساختار کروی، اندازه نانو و آبگریزی بالا، C60 می‌تواند از غشای پلاسمایی لیپیدی عبور کند، در غشاهای درون سلولی قرار بگیرد و با مکان‌های فعال آنزیم‌ها تعامل داشته باشد. C60 در سیستم‌های بیولوژیکی به عنوان یک ازبین برنده قوی رادیکال‌های آزاد عمل می‌کند که منجر به خواص ضدالتهابی و حفاظتی آن می‌شود. توانایی C60 برای عامل‌دار شدن کووالانسی یا غیرکووالانسی با مولکول‌های فعال زیستی و مواد درمانی مختلف، این نانوساختار را به یک حامل دارویی امیدوارکننده تبدیل می‌کند. مطالعات نشان دادند که کمپلکس غیرکووالانسی دوکسوروبیسین و سیس-پلاتین با C60 می‌تواند اثر ضدسرطانی هردو دارو ضدسرطانی را در برابر سلول‌های سرطانی مختلف افزایش دهد [۵۸]. بربرین یک مشتق آلکالوئید ایزوکینولین است که بیشتر از ریشه، ساقه، پوست و ریزوم‌های زرشک *Coptis chinensis*، *Phellodendron amurense* و *Hydrastis canadensis* به دست می‌آید [۵۹]. این آلکالوئید گیاهی دارای فعالیت دارویی به‌طور کلی و قدرت ضدسرطانی بالا به‌طور خاص است. آنا گرینیک و همکاران (۲۰۲۱) به‌طور غیرکووالانسی بربرین را روی فولرن تثبیت کردند و فعالیت ضدسرطانی آن را در برابر سلول سرطان ریه (LLC) به صورت درون‌تنی در موش بررسی کردند. رشد تومور در گروهی که با نانوکمپلکس درمان شده بودند در پایان آزمایش تقریباً ۵۰ درصد سرکوب شد، در حالی که در گروه حامل تومور که با بربرین آزاد درمان شده بودند، هیچ اثر درمانی مشاهده نشد. این مطالعه نشان می‌دهد که

کمپلکس طبیعی آلکالوئید بربرین با C60 ممکن است یک استراتژی درمانی جدید در برابر سرطان ریه باشد [۵۸].

## ۵-۲ نانومواد معدنی

نانومواد معدنی مانند نانوذرات فلزی و اکسیدهای فلزی و غیرفلزی می‌توانند به‌عنوان حامل برای ترکیبات فیتوشیمیایی مختلف مورد استفاده قرار گیرند. به‌دلیل عملکرد خوب نانوذرات معدنی از جمله پایداری بالا، سازگاری با سایر ترکیبات (به‌عنوان مثال، پلیمرهای سنتزی) و آماده‌سازی و اصلاح آسان آنها تحقیقات بسیاری روی آنها صورت گرفته است [۶۰].

همان‌طور که در بالا ذکر گردید مقاومت چند دارویی شیمی‌درمانی یکی از نگرانی‌های مهم در درمان سرطان است. علی‌رغم اینکه سیس-پلاتین (CDDP) یکی از قوی‌ترین عوامل ضدسرطانی است، استفاده بالینی سیس-پلاتین به‌دلیل مقاومت اکتسابی و عوارض جانبی شدید از جمله سمیت کلیوی محدود است. اسید اولئانولیک (OA)،  $\beta$ -هیدروکسی‌اولئان-۱۲-۲۸-ویک اسید، یک تری‌ترپنوئید پنج حلقه‌ای طبیعی با اثرات ضدالتهابی و آنتی‌اکسیدانی می‌باشد که به‌طور گسترده در گیاهانی مانند جنسینگ ژاپنی، زالزالک، میخک، عناب و غیره یافت می‌شود. اسید اولئانولیک و مشتقات آن اثر ضدتوموری قوی بر روی رده‌های سلولی مختلف سرطانی دارند [۶۱] و [۶۲]. در مطالعه‌ای، سیس-پلاتین و اسید اولئانولیک در نانوذرات سیلیکا مزوپور (NSi) برای ساخت CDDP/OA-NSi و حل مقاومت سیس-پلاتین در درمان سرطان ریه سنتز شدند. سنجش سمیت سلولی بر روی سلول‌های سرطانی ریه (A549/DDP) مقاوم به سیس-پلاتین، نشان داد که سمیت سلولی CDDP/OA-NSi به‌طور قابل توجهی بالاتر از سیس-پلاتین آزاد و یا CDDP-NSi بود. مطالعه تجمع دارو درون‌سلولی نشان داد که غلظت سیس-پلاتین درون‌سلولی در گروه CDDP/OA-NSi نیز بالاتر از گروه‌های سیس-پلاتین

آزاد و CDDP-NSi بود. در مدل تومور زئوگرافت DDP/OA-NSi، A549/DDP بهترین اثر ضدسرطانی را نشان داد. به‌طور خلاصه، اسید اولئانولیک-سیس‌پلاتین-نانو سیلیکای مزوپوروس یک سیستم دارورسانی امیدوارکننده برای حل مقاومت دارویی در درمان سرطان ریه می‌باشد [۶۲]. استفاده از نانوذرات معدنی مختلف مانند اکسید آهن، نانوذرات نقره و طلا در مدیریت سرطان به خوبی تثبیت شده است. در این میان، استفاده از نانوذرات نقره به‌دلیل خواص عجیب شیمیایی، کاتالیزوری، مغناطیسی و بیولوژیکی به سرعت در حال افزایش است. این نانوذرات به‌دلیل فعالیت ضدسرطانی ذاتی خود برای سیستم‌های دارورسانی کارآمد استفاده می‌شوند. در مطالعه‌ای (۲۰۱۷) از نانوذرات نقره به‌عنوان حامل برای تحویل آلکالوئید گیاهی بربرین به سلول‌های سرطان سینه (MCF-7) استفاده شده است [۶۳]. این پژوهش که بر روی موش مدل تومور زئوگرافت انجام شد، نشان داد که نانوذرات نقره بارگیری شده با بربرین قادر به کاهش حجم و وزن تومور با مهار تکثیر سلول‌های MCF-7، بدون کاهش وزن بدن موش بودند. سولفورافان ایزوتیوسیاناتو-۴-۶-متیل سولفینیل) بوتان، از ترکیبات مهم دسته اورگانوسولفور که در چندین سبزیجات چلیپایی (کلم بروکلی، کلم بروکسل، گل کلم، ترب کوهی و آرگولا و ...) یافت می‌شود [۶۴]. در طول سال‌های گذشته، به دلیل اثرات ضدسرطان، در بین محققان سرطان‌شناسی بسیار محبوب است. سولفورافان برای محافظت از DNA با تعدیل آنزیم‌های متابولیزه‌کننده سرطان و همچنین مسدود کردن فعالیت جهش‌زها شناخته شده است [۶۵]. نانوذرات طلا دارای خواص منحصربه‌فردی مانند مساحت سطح بزرگ، قابلیت ترکیب شدن با مولکول‌های مختلف، پایداری بالا، زیست‌سازگاری عالی، سمیت کم و قابلیت کنترل آزادسازی دارو هستند. این نانوذرات به‌عنوان یک حامل مطلوب برای تحویل هدفمند مولکول‌های مختلف

در مکان خاص ظاهر شده‌اند. کریتی سونی و همکاران (۲۰۱۸)، نانوذرات طلا-سولفورافان را به عنوان یک نانوداروی بالقوه در برابر تومورها سنتز کردند و سمیت سلولی آن را روی سلول‌های سرطان پوست (B16-F10)، سینه (MCF-7) و روده (SW-620 و Caco-2) ارزیابی کردند. آزمایشات مصرف نانوذرات طلا-سولفورافان در شرایط درون‌تنی افزایش حفظ تومور در محل و همچنین مهار قابل توجه رشد تومور پیش از القاء و کاهش تومور پس از القا در مقایسه با مصرف سولفورافان را نشان داد. به‌طور کلی، نتایج نشان می‌دهند که سیستم نانوحامل منجر به افزایش سمیت سولفورافان و افزایش مهار/کاهش رشد تومور می‌شود [۶۵].

### ۵-۳ نانومواد ترکیبی آلی-معدنی

نانومواد ترکیبی آلی-معدنی حداقل از دو ترکیب مختلف آلی و معدنی برای تشکیل شبکه‌های داخلی و خارجی تهیه می‌شوند. این حامل‌ها به دلیل زیست‌تخریب‌پذیری، زیست‌سازگاری و قابلیت بارگذاری بالا، سمیت پایین، پایداری زیاد، فراهمی‌زیستی بهبود یافته، رهایش آهسته و تحویل ایمن، هدفمند و موثر برای درمان بیماری‌ها مورد توجه بیشتری قرار می‌گیرند [۱].

محمد وسیم خان و همکاران (۲۰۲۲)، سیستم تحویل داروی کربنات کلسیم حساس به pH برای تحویل همزمان سیس-پلاتین و اسید اولئانولیک، با افزایش کارایی ضدتومور و کاهش اثرات جانبی، را ارائه کرده است. در این پژوهش از روش میکروامولسیون برای تولید نانوذرات کربنات کلسیم سیس-پلاتین/اسید اولئانولیک با پوشش لیپیدی استفاده شد. سنجش‌های بیولوژیکی آزمایشگاهی اثر هم‌افزایی سیس-پلاتین و اسید اولئانولیک را در برابر سلول‌های سرطانی کبد (HepG2) تایید کرد. مطالعه فارماکوکینتیک درون‌تنی نشان داد که یک زمان گردش طولانی قابل توجه با غلظت درمانی ثابت برای هر دو دارو را می‌توان از طریق این سیستم تحویل دارو به

دست آورد. از سوی دیگر، نتایج نشان داد که اسید اولئانولیک تا حد زیادی سمیت کلیوی ناشی از سیس-پلاتین را در فرمول کاهش می‌دهد [۶۱].

در سال‌های اخیر نانوذرات مغناطیسی به‌ویژه نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن برای تشخیص و درمان سرطان مورد توجه بیشتری قرار گرفته‌اند. نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن دارای مزایای زیادی از جمله تولید ساده، جداسازی آسان و سمیت کم هستند. این ترکیبات زیست سازگار قابلیت اتصال به ترکیبات آلی را دارند. اصلاح سطح نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن با مولکول‌های پلیمری می‌تواند زیست‌سازگاری و پایداری کلونیدی آنها را افزایش دهد. در سال‌های اخیر گروه تحقیقاتی ما، نانوذرات مغناطیسی مختلف اکسید آهن مزدوج شده با پلیمر نظیر کیتوزان و هیالورونیک اسید را طراحی و سنتز کرده و به عنوان حامل برای پلی‌فنول‌های مختلف نظیر سیلیمارین، کوثرستین و هسپریدین و همچنین ال‌کالوید پپیرین به کار برده است [۶۶-۶۹]. این پژوهش‌ها که خواص آنتی‌اکسیدانی نانوذرات مغناطیسی اکسید آهن مزدوج شده با کیتوزان در حضور این پلی‌فنول‌ها افزایش می‌یابد. همچنین، سمیت سلولی این نانوترکیبات فیتوشیمیایی سنتز شده روی رده‌های سلولی سرطان سینه (MCF-7) مورد بررسی قرار گرفت که نشان داد ترکیبات سنتز شده دارای خاصیت ضدسرطانی بسیار امیدوارکننده ای هستند.

### ۶- رویکردهای آینده

اگرچه تلاش‌های زیادی برای تهیه ترکیبات فیتوشیمیایی و نانوترکیبات فیتوشیمیایی در زمینه درمان سرطان انجام شده است، این حوزه همچنان محدودیت‌های زیادی دارند. همان‌طور که در بالا اشاره شد، ارزیابی بیشتر مطالعات انجام شده به صورت آزمایشگاهی بوده است و گزارش‌های بالینی بسیار کمی در دسترس است. عوامل شیمیایی ضدسرطان اغلب با استفاده از محیط‌های سلولی

مشخص و کنترل شده آزمایش شده‌اند. ناتوانی در دستیابی به غلظت‌های مؤثر در بافت‌های هدف در داخل بدن منجر به عدم نشان دادن اثربخشی بسیاری از ترکیباتی شده است که قبلاً نتایج امیدوارکننده‌ای را در شرایط آزمایشگاهی نشان داده بودند [۴۳]. بنابراین، تحقیقات بالینی بیشتری که اثربخشی ترکیبات فیتوشیمیایی و نانوترکیبات فیتوشیمیایی با مکانیسم‌های مسئول را تایید می‌کنند، در مطالعات آتی ضروری خواهند بود. به‌طور مشابه، مطالعات بیشتری برای روشن کردن مکانیسم‌های ضدسرطانی این ترکیبات برای پیش‌برد درمان سرطان توسط ترکیبات گیاهی در آینده موردنیاز است [۳۱]. پیچیدگی چالش‌های بیولوژیکی برای بقای ترکیبات فیتوشیمیایی ضدسرطانی (پایداری ترکیب در pH پایین معده، متابولیسم باکتری‌های روده، متابولیسم گذر اول کبد و حذف در بدن) و حلالیت و فراهمی‌زیستی آنها، خود می‌تواند منجر به دوز پایین در محل عمل شود. این چالش را می‌توان با نانوحامل‌های تحویل آهسته و پایدار برطرف کرد که منجر به غلظت ثابت در گردش خون سیستمی می‌شود و فراهمی‌زیستی را بهبود می‌بخشد [۴۳]. از سوی دیگر، مقاومت سلول‌های تومور به عوامل شیمی درمانی، سمیت بیش از حد داروهای شیمی درمانی، عوارض جانبی آنها و محدودیت‌های ایجاد شده پاتوفیزیولوژیکی در ایمونوتراپی نیاز بشر را به تحقیقات بیشتر در راستای استخراج و تهیه ترکیبات فیتوشیمیایی جدید ضدسرطانی، روش‌هایی برای توسعه سیستم‌های مؤثر دارورسانی و استراتژی‌هایی برای بهبود هدفمند ساختن این حامل‌ها، ارزیابی خواص ضدسرطانی آنها و تأثیر هم‌افزایی این مواد با عوامل شیمی درمانی و ایمونوتراپی، افزایش می‌دهد، این داده‌ها منجر به کشف داروهای جدید از ترکیبات گیاهی می‌شوند. همچنین، هرگونه عوارض جانبی ناشی از مصرف ترکیبات فیتوشیمیایی و نانوترکیبات فیتوشیمیایی ضدسرطانی نیازمند پژوهش و بررسی بیشتر است. در

آینده تجاری یا از نظر بالینی، نانوحامل‌ها ممکن است نوعی سمیت را در بدن انسان نشان دهند که هنوز تایید نشده است. بنابراین، برای دستیابی به استاندارد بین‌المللی تحقیقات بیشتر در مورد بررسی سمیت و زیست‌سازگاری نانوترکیبات فیتوشیمیایی و ایجاد دستورالعمل‌های دقیق برای تجزیه و تحلیل فراهمی‌زیستی، اثربخشی، ایمنی، کیفیت، فرآیندهای تولید و الزامات نظارتی و تاییدی در آینده نزدیک مورد نیاز است.

#### ۷- نتیجه‌گیری

ترکیبات طبیعی مشتق از گیاهان از دیرباز به عنوان منبع غنی از عوامل ضدسرطان مورد توجه قرار گرفته‌اند. با این حال، محدودیت‌هایی همچون حلالیت پایین و فراهمی‌زیستی محدود، کاربرد بالینی این ترکیبات را با چالش مواجه ساخته است. علاوه بر این، غیر اختصاصی بودن شیمی درمانی به بافت‌های در حال تکثیر طبیعی بیمار آسیب می‌رساند و آنها را دچار نقص ایمنی و عوارض جانبی طولانی‌مدت می‌کند. در سال‌های اخیر، نانوحامل‌های دارویی حاوی ترکیبات فیتوشیمیایی به عنوان یک رویکرد نوآورانه برای غلبه بر این موانع مطرح شده‌اند. این نانوسیستم‌ها با افزایش قابل توجه انتقال، جذب و فراهمی‌زیستی ترکیبات فعال زیستی در سلول‌های تومور، منجر به بهبود چشمگیر کارایی درمانی و کاهش عوارض جانبی شده‌اند. یکی از مزایای برجسته این نانوحامل‌ها، امکان هدف‌گذاری اختصاصی تومورها است. از طریق کوئزوگه کردن لیگاندهای هدف به نانوحامل‌ها، قابلیت اتصال هدفمند دارو به‌طور مستقیم به سلول‌های توموری افزایش می‌یابد و در نتیجه، آسیب به بافت‌های سالم به حداقل می‌رسد. این ویژگی، به‌ویژه در درمان تومورهای مقاوم به دارو و تومورهای با پتانسیل بالای متاستاز، از اهمیت بالایی برخوردار است. علاوه بر این، نانوحامل‌های حاوی ترکیبات فیتوشیمیایی می‌توانند به‌عنوان یک استراتژی مکمل در کنار شیمی درمانی استفاده

based nano-drug delivery systems to combat breast cancer: A review. *J. Drug Deliv. Technol.* 77, 103832.

[6] Rajendran R, Radhai R, Maithili N, Balakumar C. (2011) Production of herbal-based nanoparticles for medical textiles. *Int. J. Nanosci.* 209-212. (b) Zafar S, Arshad MF, Khan H, Menahil R, Iqbal L, Prabhavathi SJ, Kumar MS, Omar AF, Shaheen T. (2024) Nanoformulations of plant essential oils for managing mycotoxins producing fungi: An overview. *Biocatal. Agric. Biotechnol.* 60, 103314. (c) Kumar G, Virmani T, Sharma A, Pathak K. (2023) Codelivery of phytochemicals with conventional anticancer drugs in form of nanocarriers. *Pharmaceutics.* 15(3), 889-918.

[7] Monika T, Singh K, Renu Khedkar. (2020). "Phytochemicals: Extraction process, safety assessment, toxicological evaluations, and regulatory issues." Functional and preservative properties of phytochemicals. Academic Press, pp: 341-361.

[8] Ncube NS, Afolayan AJ, Okoh AI. (2008) Assessment techniques of antimicrobial properties of natural compounds of plant origin: current methods and future trends. *Afr. J. Biotechnol.* 7(12).

[9] Elekofehinti OO, Iwaloye O, Olawale F, Ariyo EO. (2021) Saponins in cancer treatment: Current progress and future prospects. *Pathophysiol.* 28, 250-72.

[10] Faulks RM, Southon S. (2005) Challenges to understanding and measuring carotenoid bioavailability. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease.* 1740, 95-100.

[11] Leitzmann C. (2016) Characteristics and health benefits of phytochemicals. *Complementary Medicine Res.* 23, 69-74.

[12] Lovkova MY, Buzuk GN, Sokolova SM, Kliment'eva NI. (2001) Chemical features of medicinal plants. *Appl. Biochem. Microbiol.* 37, 229-37.

[13] Lingli Q. (2019) Advance on delivery nanocarriers of piperine: Nanoparticles. In *E3S Web of Conferences* (Vol. 131, p. 01002). EDP Sciences.

[14] (a) Potočnjak I., Gobin I., Domitrović R. Carvacrol induces cytotoxicity in human cervical cancer cells but causes cisplatin

شوند. افزایش حساسیت سلول‌های توموری به داروهای شیمی‌درمانی از طریق این نانوسیستم‌ها، امکان کاهش دوز دارو و در نتیجه، کاهش عوارض جانبی ناشی از شیمی‌درمانی را فراهم می‌آورد. با توجه به مزایای متعدد نانوحامل‌های دارویی حاوی ترکیبات فیتوشیمیایی، توسعه این نانوسیستم‌ها می‌تواند به بهبود کیفیت زندگی بیماران سرطانی و افزایش طول عمر آنها منجر شود. با این حال، تجاری‌سازی این فناوری مستلزم انجام مطالعات گسترده در زمینه‌های فارماکوکیتیک، ایمنی و کارایی بالینی می‌باشد. همچنین، توسعه روش‌های تولید مقرون به صرفه و پایدار این نانوحامل‌ها، از دیگر چالش‌های پیش روی این حوزه محسوب می‌شود. در نتیجه، نانوحامل‌های دارویی حاوی ترکیبات فیتوشیمیایی به عنوان یک حوزه تحقیقاتی نوظهور و امیدوارکننده در زمینه درمان سرطان مطرح شده‌اند. سرمایه‌گذاری در تحقیقات بنیادی و بالینی در این حوزه، می‌تواند به توسعه درمان‌های نوین و مؤثرتر برای بیماران سرطانی منجر شود.

#### ۸- منابع

[1] Zare M, Norouzi Roshan Z, Assadpour E, Jafari SM. (2021) Improving the cancer prevention/treatment role of carotenoids through various nano-delivery systems. *Crit Rev Food Sci Nutr* CRIT REV FOOD SCI. 61, 522- 534.

[2] White MC, Peipins LA, Watson M, Trivers KF, Holman DM, Rodriguez JL. (2013) Cancer prevention for the next generation. *J Adolesc Health.* 52, 1-7.

[3] Mbemi A, Khanna S, Njiki S, Yedjou CG, Tchounwou PB. (2020) Impact of gene-environment interactions on cancer development. *Int. J. Environ. Res. Public Health.* 17, 8089.

[4] Buyel JF. Plants as sources of natural and recombinant anti-cancer agents. (2018) *Biotech adv.* 36, 506-20.

[5] (a) Tanaka T. (1997) Effect of diet on human carcinogenesis. *Crit Rev Oncol./Hematol.* 25, 73-95. (b) Solanki R, Jodha B, Prabina K.E, Aggarwal N, Patel S. (2022). Recent advances in phytochemical

- Ho H-C et al (2012) Diallyl sulfide, diallyl disulfide and diallyl trisulfide affect drug resistant gene expression in colo 205 human colon cancer cells in vitro and in vivo. *Phytomedicine* 19:625–630. (c) Chan JYY, Yuen ACY, Chan RYK, Chan SW (2013) A review of the cardiovascular benefits and antioxidant properties of allicin. *Phytother Res* 27(5):637–646
- [21] (a) Lanzotti V, Scala F, Bonanomi G (2014) Compounds from *Allium* species with cytotoxic and anti-microbial activity. *Phytochem Rev* 13:769–791. (b) Liao X, Li B, Zou R, Xie S, Yuan B (2016) Antibiotic sulfanilamide biodegradation by acclimated microbial populations. *Appl Microbiol Biotechnol* 100(5):2439–2447. (c) Yin M, Cheng W (2003) Antioxidant and anti-microbial effects of four garlic-derived organosulfur compounds in ground beef. *Meat Sci* 63:23–28.
- [22] Epriliati I, Ginjom IR. (2012) Bioavailability of phytochemicals. *Phytochemicals—A Global Perspective of Their Role in Nutrition and Health*. 21:401-28.
- [23] Al-Ishaq RK, Overy AJ, Büsselberg D. (2020) Phytochemicals and gastrointestinal cancer: cellular mechanisms and effects to change cancer progression. *Biomolecules*. 10, 105.
- [24] Brand W, Boersma MG, Bik H, Hoek-van Den Hil EF, Vervoort J, Barron D, Meinel W, Glatt H, Williamson G, Van Bladeren PJ, Rietjens IM. (2010) Phase II metabolism of hesperetin by individual UDP-glucuronosyltransferases and sulfotransferases and rat and human tissue samples. *Drug Metab Dispos*. 38, 617-25.
- [25] Lampe JW, Chang JL. (2017) Interindividual differences in phytochemical metabolism and disposition. *Semin cancer boil*. 17, 347-353.
- [26] Carbonell-Capella JM, Buniowska M, Barba FJ, Esteve MJ, Frígola A. (2014) Analytical methods for determining bioavailability and bioaccessibility of bioactive compounds from fruits and vegetables: A review. *Compr. Rev. Food Sci. Food Saf*. 2.155-71.
- [27] McClements DJ, Öztürk B. (2021) Utilization of nanotechnology to improve the resistance: Involvement of MEK-ERK activation. *Phytotherapy Research*. 2018; 32:1090–1097.
- (b) Kobayashi Y., Sato H., Yorita M., Nakayama H., Miyazato H., Sugimoto K., Jippo T. Inhibitory effects of geranium essential oil and its major component, citronellol, on degranulation and cytokine production by mast cells. *Bioscience, Biotechnology, and Biochemistry*. 2016; 80:1172–1178.
- (c) Guimarães A.C., Meireles L.M., Lemos M.F., Guimarães M.C.C., Endringer D.C., Fronza M., Scherer R. Antibacterial activity of terpenes and terpenoids present in essential oils. *Molecules*. 2019;24:2471. (d) Wang C.-Y., Chen Y.-W., Hou C.-Y. Antioxidant and antibacterial activity of seven predominant terpenoids. *International Journal of Food Properties*. 2019; 22:230–238.
- [15] Ludwiczuk A, Skalicka-Woźniak K, Georgiev MI (2017) Terpenoids. In: *Pharmacognosy*. Elsevier, pp 233–266.
- [16] Zheng X, Giuliano G, Al-Babili S. (2020) Carotenoid biofortification in crop plants: citius, altius, fortius. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular and Cell Biology of Lipids*. 1865(11):158664.
- [17] Albuquerque, T.G., Nunes, M.A., Bessada, S.M., Costa, H.S. and Oliveira, M.B.P., (2020). Biologically active and health promoting food components of nuts, oilseeds, fruits, vegetables, cereals, and legumes. *Chem analysis food* 609-656.
- [18] Güçlü-Üstündağ Ö, Mazza G. (2007) Saponins: properties, applications and processing. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 47(3), 231-58.
- [19] (a) Goncharov, Nikolay V., et al. (2021) "Organosulfur compounds as nutraceuticals." *Nutraceuticals*. Academic Press, 911-924. (b) Lee DY, Li H, Lim HJ et al (2012) Anti-inflammatory activity of sulfur-containing compounds from garlic. *J Med Food* 15:992–999.
- [20] (a) Kumari K, Augusti KT (2002) Anti-diabetic and antioxidant effects of S-methyl cysteine sulfoxide isolated from onions (*Allium cepa* Linn) as compared to standard drugs in alloxan diabetic rats. *Indian J Exp Biol* 40(9):1005–1009. (b) Lai K-C, Kuo C-L,

- phytochemicals and anti-cancer potential of the members of fabaceae family: A comprehensive review. *Molecules*. 27, 3863.
- [35] Arora, I., Sharma, M. and Tollefsbol, T.O., (2019) Combinatorial epigenetics impact of polyphenols and phytochemicals in cancer prevention and therapy. *Int J Mol Sci*. 20, 4567.
- [36] Dhyan P, Quispe C, Sharma E, Bahukhandi A, Sati P, Attri DC, Szopa A, Sharifi-Rad J, Docea AO, Mardare I, Calina D. (2022) Anticancer potential of alkaloids: a key emphasis to colchicine, vinblastine, vincristine, vindesine, vinorelbine and vincamine. *Cancer Cell Int*. 22, 1-20.
- [37] Mondal A, Gandhi A, Fimognari C, Atanasov AG, Bishayee A. (2019) Alkaloids for cancer prevention and therapy: Current progress and future perspectives. *Eur J Pharmacol*. 172472.
- [38] Thoppil RJ, Bishayee A. (2011) Terpenoids as potential chemopreventive and therapeutic agents in liver cancer. *World J. Hepatol.* 3, 228.
- [39] Huang M, Lu JJ, Huang MQ, Bao JL, Chen XP, Wang YT. (2012) Terpenoids: natural products for cancer therapy. *Expert Opin Investig Drugs*. 21, 1801-18.
- [40] Ramprasath VR, Awad AB. (2015) Role of phytosterols in cancer prevention and treatment. *Journal of AOAC International*. 98, 735-8.
- [41] Woyengo TA, Ramprasath VR, Jones PJ. (2009) Anticancer effects of phytosterols. *Eur J Clin Nutr*. 63, 813-20.
- [42] Blanco-Vaca F, Cedó L, Julve J. (2019) Phytosterols in cancer: from molecular mechanisms to preventive and therapeutic potentials. *Curr Med Chem*. 26, 6735-49.
- [43] (a) Xu X.-H., Li T., Fong C.M.V., Chen X., Chen X.-J., Wang Y.-T., Huang M.-Q., Lu J.-J. Saponins from Chinese medicines as anticancer agents. *Molecules*. 2016;21:1326. (b) Gevrenova R., Weng A., Voutguenne-Nazabadioko L., Thakur M., Doytchinova I. Quantitative structure–activity relationship study on saponins as cytotoxicity enhancers. *Lett. Drug Des. Discov*. 2015;12:166–171.
- application and bioavailability of phytochemicals derived from waste streams. *J Agricultural Food Chem*. 70, 6884-900.
- [28] Mohapatra P, Singh P, Singh D, Sahoo S, Sahoo SK. Phytochemical based nanomedicine: a panacea for cancer treatment, present status and future prospective. *OpenNano*. 2022 Jul 7:100055.
- [29] Pezzani R, Salehi B, Vitalini S, Iriti M, Zuñiga FA, Sharifi-Rad J, Martorell M, Martins N. (2019) Synergistic effects of plant derivatives and conventional chemotherapeutic agents: an update on the cancer perspective. *Medicina*. 17;55(4):110.
- [30] (a) More MP, Pardeshi SR, Pardeshi CV, Sonawane GA, Shinde MN, Deshmukh PK, Naik JB, Kulkarni AD. (2021) Recent advances in phytochemical-based Nano-formulation for drug-resistant Cancer. *Med Drug Discov*. 10:100082. (b) Hemalswarya S, Doble M. Potential synergism of natural products in the treatment of cancer. *Phytother Res Int J Devot Pharm Toxicol Eval Nat Prod Deriv*. 2006;20(4): 239–49. (b) Tigu AB, Toma V-A, Moț AC, Jurj A, Moldovan CS, Fischer-Fodor E, et al. The synergistic antitumor effect of 5-fluorouracil combined with Allicin against lung and colorectal carcinoma cells. *Molecules*. 2020;25(8):1947. (c) Muthusamy T, Yadav LR, Ramalingam S, Ramachandran I. Synergistic effect of 5-fluorouracil combined with Naringin in MDA-MB-231 human breast Cancer cells. *Int Res J Oncol*. 2020;13–27.
- [31] Gupta D, Lis CG, Birdsall TC, Grutsch JF. (2005) The use of dietary supplements in a community hospital comprehensive cancer center: implications for conventional cancer care. *Supportive care in cancer*. (11):912-9.
- [32] Hassannia B, Logie E, Vandenabeele P, Berghe TV, Berghe WV. Withaferin A (2020) From ayurvedic folk medicine to preclinical anti-cancer drug. *Biochem Pharmacol*. 173:113602.
- [33] Mohapatra P, Singh P, Sahoo SK. (2020) Phytonanomedicine: a novel avenue to treat recurrent cancer by targeting cancer stem cells. *Drug Discovery Today*. 25, 1307-21.
- [34] Usman M, Khan WR, Yousaf N, Akram S, Murtaza G, Kudus KA, Ditta A, Rosli Z, Rajpar MN, Nazre M. (2022) Exploring the

- bearing C26 colon carcinoma. *Planta medica*. 79, 447-51.
- [55] Karim S, Akhter MH, Burzangi AS, Alkreathy H, Alharthy B, Kotta S, Md S, Rashid MA, Afzal O, Altamimi AS, Khalilullah H. (2022) Phytosterol-Loaded Surface-Tailored Bioactive-Polymer Nanoparticles for Cancer Treatment: Optimization, In Vitro Cell Viability, Antioxidant Activity, and Stability Studies. *Gels*. 2;8(4):219.
- [56] AbouSamra, M. M., Afifi, S. M., Galal, A. F., Kamel, R. (2023). Rutin-loaded phytosterosomes as a potential approach for the treatment of hepatocellular carcinoma: In vitro and in vivo studies. *J. Drug Deliv. Technol*. 79, 104015.
- [57] Wadher K, Trivedi S, Rarokar N, (2024) Umekar M. Development and assessment of rutin loaded transfersomes to improve ex vivo membrane permeability and in vitro efficacy. *Hybrid Advances*. 1;5:100144.
- [58] Grebinyk A, Prylutska S, Grebinyk S, Evstigneev M, Krysiuk I, Skaterna T, Horak I, Sun Y, Drobot L, Matyshevska O, Prylutsky Y. (2021) Antitumor efficiency of the natural alkaloid Berberine complexed with C60 fullerene in Lewis lung carcinoma in vitro and in vivo. *Cancer Nanotechnol*. 12, 1-8.
- [59] Javed Iqbal M, Quispe C, Javed Z, Sadia H, Qadri QR, Raza S, Salehi B, Cruz-Martins N, Abdulwanis Mohamed Z, Sani Jaafaru M, Abdull Razis AF. (2021) Nanotechnology-based strategies for berberine delivery system in cancer treatment: Pulling strings to keep berberine in power. *Front. Mol. Biosci*. 15;7:624494.
- [60] Ge X, Cao Z, Chu L. (2022) The Antioxidant Effect of the Metal and Metal-Oxide Nanoparticles. *Antioxidants*. 11(4), 791.
- [61] Khan MW, Zou C, Hassan S, Din FU, Razak MY, Nawaz A, Zeb A, Wahab A, Bangash SA. . (2022) Cisplatin and oleanolic acid Co-loaded pH-sensitive CaCO<sub>3</sub> nanoparticles for synergistic chemotherapy. *RSC Advances*. 23, 14808-18.
- [62] Zhang XK, Wang QW, Xu YJ, Sun HM, Wang L, Zhang LX. (2021) Co-delivery of cisplatin and oleanolic acid by silica nanoparticles-enhanced apoptosis and reverse
- [44] Lea MA. (1996) Organosulfur compounds and cancer. *Dietary Phytochemicals in Cancer Prevention and Treatment* 147-154.
- [45] Omar SH, Al-Wabel NA. (2010) Organosulfur compounds and possible mechanism of garlic in cancer. *Saudi Pharm J*. 18, 51-8.
- [46] Nupur.M.Kurmi and Swati.R.Chaudhari . A Review of Anticancer Effects of Garlic from Organosulfur Compounds. 2021
- [47] Aqil F, Munagala R, Jeyabalan J, Vadhanam MV. (2013) Bioavailability of phytochemicals and its enhancement by drug delivery systems. *Cancer lett*. 334, 133-41.
- [48] Rao AV, Ali A. (2007) Biologically active phytochemicals in human health: Lycopene. *Int J Food Prop*. 10, 279-88.
- [49] Rambaran TF. (2020) Nanopolyphenols: A review of their encapsulation and anti-diabetic effects. *SN Applied Sciences*. 2, 1-26.
- [50] (a) Guo Y, Sun Q, Wu FG, Dai Y, Chen X. (2021) Polyphenol-Containing Nanoparticles: Synthesis, Properties, and Therapeutic Delivery. *Adv Mater*. 22, 2007356. (b) Vieira IR, Conte-Junior CA. (2024) Nano-delivery systems for food bioactive compounds in cancer: Prevention, therapy, and clinical applications. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 64(2):381-406.
- [51] Rodríguez, F., Caruana, P., De la Fuente, N., Español, P., Gámez, M., Balart, J., Llurba, E., Rovira, R., Ruiz, R., Martín-Lorente, C. and Corchero, J.L. (2022). Nano-based approved pharmaceuticals for cancer treatment: present and future challenges. *Biomolecules*, 12(6), 784.
- [52] Ezhilarasi PN, Karthik P, Chhanwal N, (2013) Anandharamakrishnan C. Nanoencapsulation techniques for food bioactive components: a review. *Food Bioproc Tech*. 6, 628-47.
- [53] Rejinold NS, Muthunarayanan M, Muthuchelian K, Chennazhi KP, Nair SV, Jayakumar R. (2011) Saponin-loaded chitosan nanoparticles and their cytotoxicity to cancer cell lines in vitro. *Carbohydr Polym*. 84, 407-16.
- [54] Rastgoo M, Hosseinzadeh H, Alavizadeh H, Abbasi A, Ayati Z, Jaafari MR. (2013) Antitumor activity of PEGylated nanoliposomes containing crocin in mice

- silymarin delivery. *Polym Adv Technol*. 32(10), 4094-100.
- [67] Zare M, Sarkati MN, Tashakkorian H, Rahaiee S. (2022) Quercetin immobilization onto Chitosan-Functionalized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanoparticles: Biocompatible nanomedicine for overcoming cancer cells. *J Clust Sci*. 33(2), 449-55.
- [68] Zare M, Sarkati MN, Rahaiee S. (2021) Fabrication of Nanoparticles based on Hesperidin-Loaded Chitosan-Functionalized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub>: Evaluation of In vitro Antioxidant and Anticancer Properties. *Macromol Res*. 29(11), 785-90.
- [69] Zare M, Sarkati MN. (2023). Hyaluronic acid-folic acid-modified Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> magnetic nanocarriers for targeted delivery of piperine: Formation, characterization, and biological study. *Appl. Organomet. Chem*. 37(6), e7093.
- multidrug resistance in lung cancer. *Kaohsiung J Med Sci* 37, 505-12.
- [63] Bhanumathi R, Vimala K, Shanthi K, Thangaraj R, Kannan S. (2017) Bioformulation of silver nanoparticles as berberine carrier cum anticancer agent against breast cancer. *New J Chem*. 41, 14466-77.
- [64] Fimognari C, (2007) Hrelia P. Sulforaphane as a promising molecule for fighting cancer. *Mutat Res Rev Mutat Res*. 635, 90-104.
- [65] Soni K, Kohli K. (2019) Sulforaphane-decorated gold nanoparticle for anti-cancer activity: in vitro and in vivo studies. *Pharm Dev Technol*. 24(4), 427-38.
- [66] Zare M, Sarkati MN. (2021) Chitosan-functionalized Fe<sub>3</sub>O<sub>4</sub> nanoparticles as an excellent biocompatible nanocarrier for

## Phytochemical based nano drug delivery systems for cancer treatment: present and future

Mahboobeh Zare<sup>1\*</sup>, Nilofar Asadi<sup>2</sup>, Somayeh Rahaiee<sup>3</sup>, Mahmoud Kiani<sup>4</sup>

1. Faculty of medicinal plants, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran. Mahboobeh Zare.

2. Faculty of medicinal plants, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran. Nilofar Asadi.

3. Department of Biotechnology, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran. Somayeh Rahaiee.

4. Faculty of medicinal plants, Amol University of Special Modern Technologies, Amol, Iran. Mahmoud Kiani.

mahboobeh.zare93@gmail.com

Receipt: 2023/10/24

Accepted: 2024/10/27

### Abstract

Cancer is one of the leading causes of mortality worldwide. This multifactorial disease characterized by complex molecular landscape and altered cell pathways that results in an abnormal cell growth. One of the recent strategies to combat cancer is application of phytochemicals. phytochemicals including phenolics, alkaloids, terpenoids, carotenoids, phytosterol, saponin and organosulfur compounds which play important roles in the prevention and treatment of cancer. The pharmacological use of phytochemicals compounds is frequently limited by their low bioavailability and solubility as they are mainly lipophilic compounds. The nanotechnological approach improves bioavailability, and inhences solubility. In the present review we aim to summarize challenges of phytochemical compounds in cancer treatment and the status of phytochemical based nanoformulations in improving the therapeutic response.

**Keyword:** Phytochemical, Cancer, Drug delivery, Nano.