



بررسی اثرات ضدسرطانی عصاره‌ی گیاه سرخارگل (Echinacea Purpurea) بر سلول‌های متاستاتیک ریوی در سرطان سینه

مرتضی کرمانی^۱، محمد کمال آبادی فراهانی^۲، سپهر زمانی^۱، انه محمد غراوی^{۳*}

۱- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

۲- گروه مهندسی بافت، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران

۳- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی شاهرود، شاهرود، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۸/۱۹، تاریخ پذیرش: ۱۴۰۲/۰۸/۲۹

چکیده

مقدمه: گیاه سرخارگل از خانواده گیاهان ستاره آسا می‌باشد. در طب سنتی از عصاره این گیاه برای پیشگیری و درمان بیماری‌هایی از قبیل سرماخوردگی معمولی، عفونت‌های ریوی، اختلالات جلدی و بیماری‌های مزمن ناشی از نقص سیستم ایمنی استفاده می‌شود. مطالعات اخیر نشان داده است که کافنیک اسید موجود در سرخارگل که جزو مواد فنولی این گیاه است، با اعمال اثرات آنتی‌اکسیدانسی، منجر به مهار تکثیر سلول‌های سرطانی سینه می‌شود. در مطالعه حاضر ما اثرات عصاره این گیاه بر سلول‌های متاستاتیک ریوی سرطان سینه را مورد بررسی قرار می‌دهیم.

مواد و روش‌ها: پس از ایجاد مدل موشی سرطان پستان، سلول‌های متاستاتیک ریوی و سلول‌های توموری اولیه به ترتیب از ریه و بافت‌های توموری اولیه موش‌ها جداسازی شد. عصاره‌ی الکلی گیاه سرخارگل پس از خیساندن بخش‌های هوایی گیاه در اتانول ۱۰۰ درصد برای مدت ۴۸ ساعت، آماده گردید. اثرات سیتوتوکسیک عصاره موردنظر بر سلول‌های توموری اولیه و متاستاتیک با سنجش MTT انجام پذیرفت.

نتایج: عصاره‌ی الکلی گیاه سرخارگل دارای اثرات سیتوتوکسیک قوی بر روی سلول‌های متاستاتیک ریوی سرطان پستان است. نکته جالب توجه اینکه، در مقایسه با سلول‌های توموری اولیه، سلول‌های متاستاتیک ریوی به شکل معناداری در برابر این اثرات سیتوتوکسیک حساس‌تر هستند.

نتیجه‌گیری: این اولین گزارش از اثرات ضدسرطانی عصاره‌ی الکلی گیاه سرخارگل بر روی سلول‌های متاستاتیک ریوی سرطان پستان است. در مقایسه با بسیاری از داروها و ترکیبات ضدسرطان که توانایی بسیار محدودی در مبارزه با سلول‌های متاستاتیک سرطانی دارند، عصاره‌ی این گیاه کاندیدای مناسبی برای مبارزه با این سلول‌ها در سرطان سینه است.

واژه‌های کلیدی: سرطان سینه، متاستاز ریوی، سرخارگل.

*نویسنده مسئول: شاهرود، میدان هفت تیر، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی شاهرود، دانشکده پزشکی، تلفن: ۰۲۳۳۳۳۹۵۰۵۴، نامبر: ۰۲۳۳۳۳۹۵۰۰۹، Email: annehgh@yahoo.com

ارجاع: کرمانی مرتضی، کمال‌آبادی فراهانی محمد، زمانی سپهر، غراوی انه محمد. بررسی اثرات ضدسرطانی عصاره‌ی گیاه سرخارگل (Echinacea Purpurea) بر سلول‌های متاستاتیک ریوی در سرطان سینه. مجله دانش و تندرستی در علوم پایه پزشکی ۱۸:۱۴۰۲ (۳): ۷۴-۶۸



مقدمه

سرطان یکی از شایع‌ترین و شدیدترین بیماری‌هایی است که در پزشکی بالینی دیده می‌شود. آمار نشان می‌دهد که بیش از یک سوم جمعیت به یکی از اشکال سرطان مبتلا می‌شود. اکثریت سرطان‌ها در انسان از قرار گرفتن وی در معرض عوامل سرطان فیزیکی و شیمیایی ناشی می‌شوند، همچنین در ایجاد سرطان‌ها می‌توان به عوامل ویروسی نیز اشاره کرد (۱). علیرغم سال‌ها تحقیقات بالینی، آمار نشان داد که تعداد موارد تشخیص داده شده همچنان در حال افزایش است و سرطان پستان شایع‌ترین بدخیمی در بین خانم‌ها در سراسر جهان است (۲) به طوری که بیش از ۲۵۰۰۰۰ مورد جدید سرطان سینه در سال ۲۰۱۷ در ایالات متحده تشخیص داده شد (۳). از طرفی به دلیل آن که سینه‌ها اهمیت اهمیت هیجانی و زیبایی بالایی برای خانم‌ها دارد و چون در روند درمان بیماری ممکن است منجر به برداشتن پستان گردد ترس و وحشت زیادی را برای بانوان به همراه دارد (۴). با توجه به مطالعات حاضر، میزان بروز سرطان سینه در ایران ۱۰۰ نمونه در هر ۱۰۰۰۰ نفر برآورد شده است. لذا بر اساس جمعیت کشور سرطان سینه در کشور رتبه اول بیماری‌های بدخیم را به خود اختصاص می‌دهد و از طرفی پراکندگی استانی یکسانی داشته و در همه استان‌ها به جز در اردبیل (پس از معده و مری و پوست) در صدر قرار می‌گیرد (۵).

سه زیرگروه اصلی سرطان پستان شامل: گیرنده هورمونی مثبت، ERBB2 منفی و ERBB2 مثبت و سه گانه منفی می‌باشد که مورد سه گانه منفی از روند تشخیص و درمان سخت‌تری برخوردار است (۶). سرطان سینه تمایل به هدف قرار دادن استخوان، مغز، کبد و ریه دارد (۷). بیماران مبتلا به سرطان سینه با متاستاز؛ ۳۰-۶۰٪ ضایعات در استخوان، ۴-۱۰٪ در مغز، ۱۵-۳۲٪ در کبد و ۲۱-۳۲٪ در ریه دارند (۸). متاستازهای ریه به‌ویژه در طی ۵ سال از تشخیص اولیه سرطان پستان رخ می‌دهد و تأثیر قابل توجهی بر عوارض و مرگ و میر بیماران دارد. از نظر فیزیولوژیکی، این متاستازها عملکرد طبیعی ریه را مختل کرده و منجر به سرفه، تنفس سخت، هموپتیزی و در نهایت مرگ می‌شود. درمان متاستاز ریه همچنان دشوار است، به طوری که تخمین زده می‌شود ۶۰ تا ۷۰ درصد از بیماران که به دلیل سرطان سینه می‌میرند، متاستاز ریه دارند (۹). برای بیماران مبتلا به متاستاز محدود به ریه، پیش‌آگهی بسیار ضعیف با میانگین بقای تنها ۲۵ ماه است (۱۰). این نتیجه ضعیف به تعداد محدود گزینه‌های درمانی مرتبط با ضایعات غیرقابل جراحی نسبت داده می‌شود (۱۱).

عصاره‌های گیاهی و اجزای فعال آنها کاندیدای امیدوارکننده‌ای برای استراتژی‌های درمانی جدید در برابر انواع بیماری‌ها از جمله بدخیمی‌ها هستند. علاقه به مواد گیاهی شیمیایی (Phytochemical) که قابلیت

کاهش میزان بروز تعدادی از تومورها را دارا می‌باشند به صورت روز افزون رو به افزایش است، اما شواهد علمی محدودی که در رابطه با مکانیسم عمل این گیاهان وجود دارد از ورود آنها به مسیر اصلی مراقبت‌ها و درمان‌های پزشکی جلوگیری می‌کند (۴). سازمان بهداشت جهانی به‌عنوان مرکز سیاست‌گذاری و نظارت جهانی در زمینه بهداشت، برای نخستین بار در سال ۱۹۷۸ با صدور اعلامیه آلماتا خاطر نشان نمود که هنوز بخش عمده‌ای از جامعه بشری به داروهای گیاهی اعتقاد دارند و جهت تأمین سلامت عمومی خود از آنها استفاده می‌کنند (۱۲). ارزیابی عصاره‌های خام گیاهی به روش‌های برون‌تنی نتایج خوبی دربردارند. از جمله اینکه شامل هزینه‌های کمتری می‌شود و حساسیت بیشتری را دارد، آزمایش در زمان کوتاه قابل انجام است و مقدار نمونه موردنیاز برای آزمایش کمتر است. البته ترکیبات آنتی‌تومور زیادی نیز وجود دارند که با تست‌های فوق‌شناسایی نمی‌شوند چرا که در رقت‌های بالا به حد کافی قدرت نشان دادن اثراتشان را ندارند (۱۳).

گیاه سرخار گل که به آن اکیناسه نیز می‌گویند، گیاهی چند ساله از خانواده Asteraceae است (۱۴). نه گونه از این جنس شناخته شده است و سه گونه *E. angustifolia*، *E. purpurea* و *E. pallida* در حال حاضر خواص دارویی دارند. چندین کلاس از ترکیبات فعال اکیناسه شناسایی شده است، از جمله مشتقات کافئیک اسید، آلکیل آمیدها، پلی‌ساکاریدها و اسید سیکوریک که مسئول فعالیت‌های ضدسرطانی، ضدالتهابی، سیستم ایمنی و آنتی‌اکسیدانی این گیاه هستند (۱۵). در برخی مطالعات گزارش شده است که اسید سیکوریک جدا شده از *E. purpurea* دارای خواص دارویی قوی مانند ضدسرطان و فعالیت‌های ضدباکتریایی است (۱۶ و ۱۷). سیکوریک اسید یک فیلین پروپانویید است که در انواع گونه‌های گیاهی وجود دارد و به‌عنوان نشانگر برای تمایز گونه‌های اکیناسه استفاده می‌شود. *E. purpurea* دارای مقادیر قابل توجهی اسید سیکوریک است (۱۸ و ۱۹). برخی از مطالعات نشان داده‌اند که *E. purpurea* اثر ضدسرطانی قوی بر روی رده‌های سلولی سرطانی و سلول‌های کشنده طبیعی MCF-7 و BT-549 است (۲۰-۲۲). قسمت‌های هوایی *E. purpurea* نیز دارای چندین ترکیب فلاونوئیدی مانند نیکوتی فلورین (کمپفرول ۳-O-روتینوزید) و روتین (کوئرستین ۳-O-روتینوزید) با فعالیت ضدسرطانی قوی توصیف شده است (۲۳).

مطالعات متعددی بر روی فعالیت‌های ضدسرطانی گیاه سرخارگل متمرکز شده‌اند، اما اطلاعات کافی در مورد اثرات عصاره این گیاه بر سلول‌های متاستاتیک سرطانی وجود ندارد. در مطالعه حاضر، هدف ما تشریح خواص ضدسرطانی از جمله سمیت سلولی بر روی سلول‌های متاستاتیک ریوی سرطان پستان است.

مواد و روش‌ها

کشت سلولی

رده سلولی T14 از بانک سلولی انستیتو پاستور ایران (C604) تهیه شد. سلول‌ها در محیط DMEM (با گلوکز بالا) حاوی ۱۰٪ FBS (سرم جنین گاوی) و ۲٪ پنی‌سیلین-استرپتومایسین (همه از Gibco، ایالات متحده آمریکا) در انکوباتور مرطوب ۵٪ CO₂ در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد کشت داده شدند.

القای مدل حیوانی سینه‌ای سرطان پستان

موش ماده BALB/c با وزن ۲۰ تا ۲۵ گرم از موسسه رویان (ایران) تهیه گردید. حیوانات در دوره نوری ۱۲ ساعت در قفس قرار گرفتند در حالی که دسترسی آزاد به غذا و آب داشتند. کلیه آزمایشات حیوانی مطابق با قوانین مربوطه بوده و این مطالعه مورد تأیید کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی شاهرود (شماره ثبت:) قرار گرفته است. سلول‌های T14 با استفاده از سرنگ انسولین با سوزن G۳۲ به صورت زیر جلدی به پهلو موش‌ها (۱۰۵ سلول معلق در ۱۰۰ میکرولیتر PBS) تزریق شد. موش‌ها روزانه از نظر ظاهر و ویژگی‌های رفتاری تحت نظر قرار گرفتند.

جداسازی سلول‌های متاستاتیک ریوی و سلول‌های توموری اولیه پستان برای جداسازی سلول‌های توموری اولیه و متاستاتیک، تومور اولیه و ریه موش‌های سرطانی پس از ۳۵ روز از القای تومور در موش جدا شد و خون سطحی با شستشو در PBS خارج شد. پس از خرد کردن با قیچی، قطعات در لوله مخروطی ۵۰ میلی‌لیتری قرار داده شدند. برای هضم آنزیمی، تومور اولیه و ریه در ۱۰ میلی‌گرم/میلی‌لیتر کلاژناز نوع IV در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به مدت ۷۵ دقیقه هضم شدند. تمام آنزیم‌ها از سیگما (سنت لوئیس، MO، ایالات متحده آمریکا) خریداری شدند. اندام هضم شده از طریق صافی‌های سلولی ۷۰ میکرونی فیلتر شده و با PBS شسته شد. در مرحله بعد، سلول‌های شسته شده در محیطی حاوی ۱۰٪ FBS، 100 واحد در میلی‌لیتر پنی‌سیلین و ۱۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر استرپتومایسین (همه از Gibco، ایالات متحده) مجدداً معلق شدند. در نهایت سلول‌ها در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد در ۵ درصد CO₂ کشت داده شدند.

تهیه عصاره الکلی گیاه سرخارگل

پودر خشک گیاه سرخارگل (۵ گرم) در ۵۰ میلی‌لیتر (ml) متانول در یک شیکر مکانیکی در دمای اتاق به مدت ۴۸ ساعت خیشانده شد. سپس مخلوط حاصل با استفاده از کاغذ واتمن شماره ۱ فیلتر شد. محلول فیلتر شده در دمای ۴۵ درجه سانتی‌گراد تبخیر گردید. نمونه خشک شده عصاره در دی متیل سولفوکسید استریل (DMSO) حل شد و تا زمان استفاده در دمای ۲۰- درجه سانتیگراد نگهداری شد.

بررسی اثرات عصاره سرخارگل بر سلول‌های توموری متاستاتیک ریوی

۱۰۴ × ۱ عدد از سلول‌های توموری متاستاتیک ریوی در یک پلیت کشت ۹۶ خانه کشت شدند. پس از ۲۴ ساعت انکوباسیون، محیط کشت سلولی با محیط کامل حاوی غلظت‌های مختلف عصاره (۵، ۱۰، ۱۵، ۲۰، ۳۰، ۴۰ و ۵۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) جایگزین شد. پس از ۴۸ ساعت انکوباسیون در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد، محیط حذف شد و ۵۰ میلی‌لیتر محلول MTT با غلظت ۵ میلی‌گرم در میلی‌لیتر (سیگما) به کشت‌ها اضافه شد و انکوباسیون برای یک دوره ۴ ساعته ادامه یافت و پس از آن ۱۵۰ میلی‌لیتر DMSO جهت حل شدن کریستال‌های فورمازون تشکیل شده اضافه شد. در مرحله آخر جذب نوری در طول موج ۵۷۰ نانومتر مورد اندازه‌گیری قرار گرفت. در نهایت، زنده ماندن سلولی به صورت درصد در مقایسه با خانه‌های شاهد بر اساس رابطه زیر بیان شد:

۱۰۰ × جذب خانه کنترل ÷ جذب خانه تیمار شده = درصد زنده ماندن

سلول‌ها

این آزمایش در سه تکرار انجام شد. برای مقایسه، سنجش MTT بر روی سلول توموری اولیه نیز به همان روش انجام شد.

نتایج

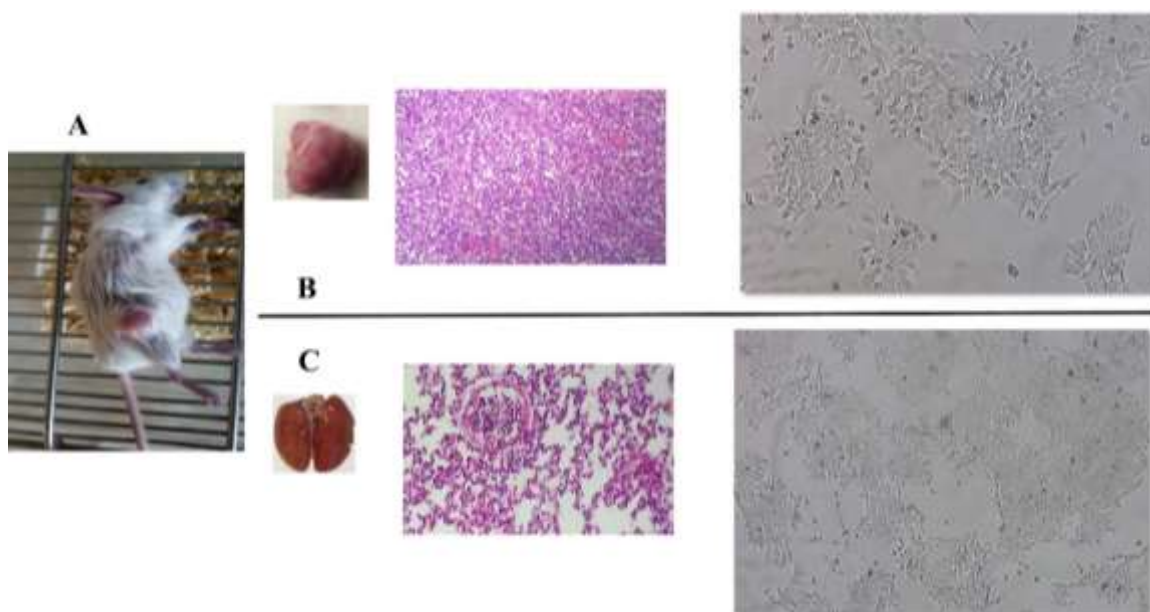
جداسازی سلول‌های توموری اولیه و متاستاتیک

پس از ۳۵ روز از القای تومورهای اولیه در موش‌ها، یک مدل متاستاتیک سرطان سینه در موش‌های BALB/c ایجاد شد (شکل A۱). هنگامی که 4T1 در موش‌های BALB/c تزریق می‌شود، تومورهای متاستاتیکی ایجاد می‌کند که می‌توانند به ارگان‌های مختلف از جمله مغز و ریه متاستاز کنند، در حالی که تومور اصلی در محل تزریق رشد می‌کند. بر روی نمونه‌های توموری و ضایعات متاستاتیک، رنگ‌آمیزی هماتوکسیلین-ائوزین و تأیید پاتولوژیک انجام شد. در ادامه سلول‌های توموری اولیه و متاستاتیک را از توده توموری زیر جلدی و ریه موش‌ها جدا گردید (شکل B1 و C) پس از جداسازی اولیه، سلول‌های توموری متاستاتیک، کلنی‌هایی را در محیط کشت تشکیل می‌دهند. سلول‌های توموری متاستاتیک جداسازی شده از ریه با عنوان 4T1L شناخته می‌شوند. درحالی‌که سلول‌هایی که به همین روش، از بافت اولیه تومور به دست می‌آیند، به عنوان سلول‌های تومور اولیه یا 4T1T شناخته می‌شوند.

اثرات سیتوتوکسیک عصاره سرخارگل بر علیه سلول‌های متاستاتیک ریوی برای تعیین فعالیت بازدارندگی رشد عصاره سرخارگل بر روی سلول‌های سرطانی اولیه و متاستاتیک، این سلول‌ها با غلظت‌های مختلف عصاره سرخارگل به مدت ۲۴ ساعت، ۴۸ ساعت و ۷۲ ساعت تیمار شدند و زنده‌مانی سلول‌ها با روش MTT اندازه‌گیری شد. نتایج اولیه نشان داد که اثر سیتوتوکسیک بعد از ۴۸ ساعت از نظر کیفی و آماری بهتر قابل تجزیه و تحلیل است. بنابراین، سنجش MTT تنها به روش وابسته به دوز انجام شد. قرار دادن سلول‌های توموری اولیه و متاستاتیک در معرض عصاره گیاهی منجر به کاهش قابل توجهی در زنده ماندن سلول‌ها به روش وابسته به دوز شد (P < ۰/۰۵) (شکل ۲). مقدار IC₅₀ به عنوان غلظتی از عصاره در نظر گرفته

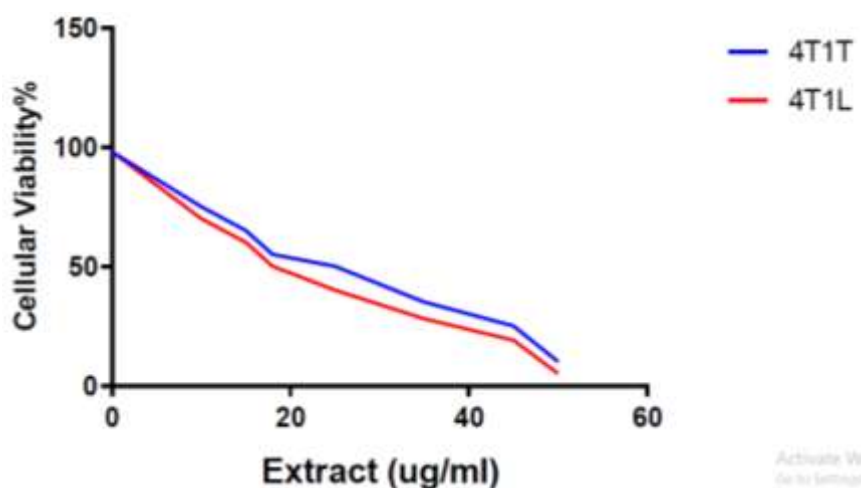
مقایسه با سلول‌های توموری اولیه، سلول‌های متاستاتیک ریوی به شکل معناداری در برابر این اثرات سایتوتوکسیک حساس‌تر هستند. مقدار IC50 با استفاده از روش MTT برای سلول‌های توموری اولیه ۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر و برای سلول‌های متاستاتیک ریوی ۱۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود.

می‌شود که باعث کاهش ۵۰ درصدی در زنده ماندن سلولی نسبت به گروه کنترل می‌شود. از آنجایی که عصاره گیاهی در DMSO حل شده بود در گروه کنترل تیمار با غلظت مشابه DMSO بدون حضور عصاره انجام پذیرفت. عصاره‌ی الکلی گیاه سرخارگل دارای اثرات سایتوتوکسیک قوی بر روی سلول‌های متاستاتیک ریوی سرطان پستان است. نکته جالب توجه اینکه، در



شکل ۱- جداسازی سلول‌های توموری اولیه و متاستاتیک A

مدل حیوانی سرطان پستان متاستاتیک در موش‌های BALB/c پس از ۳۵ روز از تزریق اولیه سلول‌های توموری ایجاد شد. B. روی ریه موش‌های سرطانی، رنگ‌آمیزی H&E بافت و استخراج سلول‌های توموری انجام شد. C. روی بافت‌های توموری اولیه، رنگ‌آمیزی H&E و استخراج سلول‌های توموری اولیه انجام شد.



شکل ۲- عصاره‌ی الکلی گیاه سرخارگل دارای اثرات سایتوتوکسیک قوی بر روی سلول‌های متاستاتیک ریوی سرطان پستان

در مقایسه با سلول‌های توموری اولیه، سلول‌های متاستاتیک ریوی به شکل معناداری در برابر این اثرات سایتوتوکسیک حساس‌تر هستند. مقدار IC50 با استفاده از روش MTT برای سلول‌های توموری اولیه ۲۵ میکروگرم بر میلی‌لیتر و برای سلول‌های متاستاتیک ریوی ۱۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود.

بحث

بیشتر بیماران سرطانی در اثر رشد اولیه‌ی تومور جان خود را از دست نمی‌دهند، بلکه در پی رشد و توسعه‌ی آن جانشان در معرض خطر قرار می‌گیرد. جلوگیری و مهار رشد تومور مهاجم و متاسازی، ابزاری امیدوارکننده جهت کاهش مرگ و میر بیماران مبتلا به تومورهای بدخیم است. در سال‌های اخیر مطالعات بر روی داروهای ضدتومور رو به افزایش است. برخی از این مطالعات بر روی مواد طبیعی انجام می‌گیرد تا قابلیت جایگزینی درمان در برخی سرطان‌ها از جمله سرطان سینه بررسی شد (۲۶-۲۴).

برای قرن‌ها، گیاهان منبع اصلی کشف داروهای مختلف بوده‌اند. اولین داروی سرطان گیاهی، آکالوئیدهای ضدلوسمی وین کریستین و وین بلاستین از گیاه پروانش می‌باشند. از اوایل دهه‌ی ۱۹۵۰ تاکنون شناسایی ترکیبات جدید رهبر برای شیمی درمانی سرطان و مشتق‌های آنها از برنامه‌های غربالگری وسیع گیاهان شده است. تحقیقات بسیاری در سراسر دنیا در جهت کشف ترکیبات طبیعی که می‌توانند باعث مهار پیشگیری روند سرطان گردد در حال انجام می‌باشد (۲۷).

اکثر روش‌های درمانی که امروزه استفاده می‌شود دارای اثرات جانبی بسیاری هم بر روی سلول‌های سالم و هم سرطانی هستند از آنجا بهترین گزینه برای درمان روشی است که فقط سلول سرطانی را از بین ببرد و به سلول‌های سالم آسیبی نرساند طی مطالعاتی که انجام شده است به این نتیجه رسیده‌اند که داروهای گیاهی از این جهت درمان مناسب تری برای سلول‌های سرطانی هستند (۳۰-۲۸).

در مطالعه‌ی حاضر ما جهت دستیابی به عصاره گیاه سرخارگل از استخراج کلاسیک بهره بردیم. در مطالعه‌ی ایوانا و همکاران در سال ۲۰۰۹ در اشاره کردند که فعالیت آنتی‌اکسیدانی و ضد میکروبی گیاه سرخارگل، مستقل از روش استخراج اعمال شده (الکلی و اولتراسونیک)، مهار رشد قابل توجهی را روی کاندیدا آلبیکس و ساکارومایسس سروزیه نشان دادند، در حالی که هیچ ناحیه بازدارنده رشدی برای اسپرژیلوس نایجر مشاهده نشد. قطر منطقه مهار مشاهده شده برای همه میکروارگانیسم‌ها برای عصاره‌های به‌دست‌آمده با استخراج کلاسیک (الکلی) از آن‌هایی که با استخراج اولتراسوند به‌دست می‌آیند بزرگ‌تر بود (۳۱).

کریمی و همکاران در سال ۲۰۱۹ مطالعه‌ای روی عصاره گیاه سرخارگل و تأثیرش بر روی سلول‌های سرطان سینه متوجه شدند که محیط حاوی نانوذرات اکسید روی منجر به افزایش فعالیت‌های ضدسرطانی و فلاونوئید و اسید سیکوریک گیاه سرخارگل می‌شود. زنده ماندن سلول‌های MCF-7 عصاره‌های شاهد با افزایش غلظت عصاره بهبود یافت. همچنین، جمعیت سلول‌های خون محیطی با افزایش محتوای فلاونوئید عصاره افزایش یافت و حداکثر بود. از این رو، با توجه به نتایج آنها، عصاره سرخارگل تیمار شده با نانو ذرات اکسید روی یک کاندید مناسب برای القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان سینه انسان است (۱۸).

طی تحقیقاتی که چیکا و همکاران در سال ۲۰۰۷ انجام دادند ادعان داشتند که عصاره سرخارگل با افزایش قابل توجه فعالیت کاسپاز ۳ و ۷ و ترویج قطعه قطعه شدن DNA هسته‌ای قادر به القای آپوپتوز است. این نتایج نشان‌دهنده نقطه شروعی برای ایجاد شواهد علمی قابل قبول در مورد نقش احتمالی گونه سرخارگل در انکولوژی پزشکی است (۳۲).

در مطالعه انجام شده حاضر جهت بررسی اثرات کشندگی عصاره گیاه سرخارگل روی سلول‌های سرطانی سینه و متاستاتیک از آزمون MTT در فواصل زمانی ۲۴، ۴۸ و ۷۲ استفاده و نشان داده شد که عصاره‌ی الکلی گیاه سرخارگل دارای اثرات کشندگی قوی بر روی سلول‌های متاستاتیک ریوی سرطان پستان است. حائز اهمیت است که، در مقایسه با سلول‌های توموری اولیه، سلول‌های متاستاتیک ریوی به شکل معناداری در برابر این اثرات سایتوتوکسیک حساس‌تر هستند و غلظت به‌دست آمده برای اثرات سایتوتوکسیک ۵۰ درصدی روی سلول‌های توموری اولیه ۲۵ میکروگرم از عصاره گیاهی در هر میلی‌لیتر و برای سلول‌های متاستاتیک ریوی ۱۸ میکروگرم بر میلی‌لیتر بود.

از این مطالعه می‌توانیم اولین گزارش از اثرات ضدسرطانی عصاره‌ی الکلی گیاه سرخارگل بر روی سلول‌های متاستاتیک ریوی سرطان پستان را ارایه کنیم. ارزان و در دسترس بودن این گیاه می‌تواند نقش تسهیل‌کننده‌ای برای ادامه مطالعات و بررسی‌ها در زمینه مبارزه با سرطان را فراهم آورد و در مقایسه با بسیاری از داروها و ترکیبات ضدسرطان که توانایی بسیار محدودی در مبارزه با سلول‌های متاستاتیک سرطانی دارند، عصاره‌ی این گیاه می‌تواند کاندیدی مناسبی برای مبارزه با این سلول‌ها در سرطان سینه باشد.

تشکر و قدردانی

مقاله حاضر برگرفته از طرح تحقیقاتی با کد ۹۷۰۱ و کد اخلاق IR.SHMU.REC.1397.053 می‌باشد. لازم می‌دانیم از معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شاهرود تشکر و قدردانی نماییم.

تعارض منافع

هیچگونه منافع تعارضی در این تحقیق وجود ندارد.

حمایت مالی

این تحقیق با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شاهرود انجام شد.

ملاحظات اخلاقی

این طرح دارای کد اخلاق IR.SHMU.REC.1397.053 می‌باشد.

مشارکت نویسندگان

نویسنده اول: جمع‌آوری داده، آنالیز داده

نویسنده مسئول: هدایت کل فرآیند طرح و مقاله

نویسنده دوم، سوم و چهارم: جمع‌آوری داده‌ها، نوشتن و نگارش مقاله، ویرایش مقاله

References

- Liang Y-C, Tsai S-H, Tsai D-C, Lin-Shiau S-Y, Lin J-K. Suppression of inducible cyclooxygenase and nitric oxide synthase through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ by flavonoids in mouse macrophages. *FEBS Lett* 2001;496:12-8. doi: 10.1016/s0014-5793(01)02393-6.
- Bray F, Ferlay J, Soerjomataram I, Siegel RL, Torre LA, Jemal A. Global cancer statistics 2018: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. *CA Cancer J Clin* 2018;68:394-424. doi: 10.3322/caac.21492
- Plevritis SK, Munoz D, Kurian AW, Stout NK, Alagoz O, Near AM, et al. Association of screening and treatment with breast cancer mortality by molecular subtype in US women, 2000-2012. *JAMA* 2018;319:154-64. doi: 10.1001/jama.2017.19130
- Baum M, Saunders C, Meredith S. Breast cancer: A guide for every woman: Oxford University Press, USA;1994.
- Zahmatkesh B, Keramat A, Alavi N, Khosravi A, Kousha A, Motlagh AG, et al. Breast cancer trend in Iran from 2000 to 2009 and prediction till 2020 using a trend analysis method. *Asian Pac J Cancer Prev* 2016;17:1493-8. doi: 10.7314/apjcp.2016.17.3.1493
- Waks AG, Winer EP. Breast cancer treatment: a review. *JAMA* 2019;321:288-300. doi: 10.1001/jama.2018.19323
- Hess KR, Varadhachary GR, Taylor SH, Wei W, Raber MN, Lenzi R, et al. Metastatic patterns in adenocarcinoma. *Cancer* 2006;106:1624-33. doi: 10.1002/cncr.21778
- Wu Q, Li J, Zhu S, Wu J, Chen C, Liu Q, et al. Breast cancer subtypes predict the preferential site of distant metastases: a SEER based study. *Oncotarget* 2017;8:27990. doi: 10.18632/oncotarget.15856
- Schlappack O, Baur M, Steger G, Dittrich C, Moser K. The clinical course of lung metastases from breast cancer. *Klin Wochenschr* 1988;66:790-5. doi: 10.1007/BF01726581
- Xiao W, Zheng S, Liu P, Zou Y, Xie X, Yu P, et al. Risk factors and survival outcomes in patients with breast cancer and lung metastasis: a population-based study. *Cancer Med* 2018;7:922-30. doi: 10.1002/cam4.1370
- Jin L, Han B, Siegel E, Cui Y, Giuliano A, Cui X. Breast cancer lung metastasis: Molecular biology and therapeutic implications. *Cancer Biol Ther* 2018;19:858-868. doi: 10.1080/15384047.2018.1456599
- Bonam SR, Wu YS, Tunki L, Chellian R, Halmuthur MSK, Muller S, et al. What has come out from phytochemicals and herbal edibles for the treatment of cancer? *Chem Med Chem* 2018;13:1854-72. doi: 10.1002/cmdc.201800343
- Poofery J, Khaw-On P, Subhawa S, Sripanidkulchai B, Tantraworasin A, Saeteng S, et al. Potential of Thai herbal extracts on lung cancer treatment by inducing apoptosis and synergizing chemotherapy. *Molecules* 2020;25:231. doi: 10.3390/molecules25010231
- Barnes J, Anderson LA, Gibbons S, Phillipson JD. Echinacea species (*Echinacea angustifolia* (DC.) Hell., *Echinacea pallida* (Nutt.) Nutt., *Echinacea purpurea* (L.) Moench): a review of their chemistry, pharmacology and clinical properties. *J Pharm Pharmacol* 2005;57:929-54. doi: 10.1211/0022357056127
- Zamani S, Baghbani-Arani F, Sadat Shandiz S. Evaluation of toxicity and anti-metastatic effects of Cerium oxide nanoparticles on human breast cancer MCF-7 and T47D cell lines. *Journal of Cell and Tissue* 2018;9:150-8.
- Zhou QM, Zhang H, Lu YY, Wang XF, Su SB. Curcumin reduced the side effects of mitomycin C by inhibiting GRP58-mediated DNA cross-linking in MCF-7 breast cancer xenografts. *Cancer Sci* 2009;100:2040-5. doi: 10.1111/j.1349-7006.2009.01297.x
- Zhou Q-m, Wang X-f, Liu X-j, Zhang H, Lu Y-y, Su S-b. Curcumin enhanced antiproliferative effect of mitomycin C in human breast cancer MCF-7 cells in vitro and in vivo. *Acta Pharmacol Sin* 2011;32:1402-10. doi: 10.1038/aps.2011.97
- Fearon KC, Voss AC, Husted DS. Definition of cancer cachexia: effect of weight loss, reduced food intake, and systemic inflammation on functional status and prognosis. *Am J Clin Nutr* 2006;83:1345-50. doi: 10.1093/ajcn/83.6.1345
- Dai J, Mumper RJ. Plant phenolics: extraction, analysis and their antioxidant and anticancer properties. *Molecules* 2010;15:7313-52. doi: 10.3390/molecules15107313
- Tavakoli J, Miar S, Zadehzare MM, Akbari H. Evaluation of effectiveness of herbal medication in cancer care: a review study. *Iran J Cancer Prev* 2012;5:144-56.
- Plackal Adimuriyil George B, Abrahamse H. A review on novel breast cancer therapies: Photodynamic therapy and plant derived agent induced cell death mechanisms. *Anti-Cancer Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Cancer Agents* 2016;16:793-801. doi: 10.2174/1871520615666151026094028
- Stanisavljević I, Stojičević S, Veličković D, Veljković V, Lazić M. Antioxidant and Antimicrobial Activities of Echinacea (*Echinacea purpurea* L.) Extracts Obtained by Classical and Ultrasound Extraction. *Chinese Journal of Chemical Engineering* 2009;17:478-83. doi: 10.1016/S1004-9541(08)60234-7
- Chicca A, Adinolfi B, Martinotti E, Fogli S, Breschi MC, Pellati F, et al. Cytotoxic effects of Echinacea root hexanic extracts on human cancer cell lines. *J Ethnopharmacol* 2007;110:148-53. doi: 10.1016/j.jep.2006.09.013
- Speroni E, Govoni P, Guizzardi S, Renzulli C, Guerra M. Anti-inflammatory and cicatrizing activity of Echinacea pallida Nutt. root extract. *J Ethnopharmacol* 2002;79:265-72. doi: 10.1016/s0378-8741(01)00391-9
- Borchardt JR, Wyse DL, Sheaffer CC, Kauppi KL, Fulcher RG, Ehlke NJ, et al. Antimicrobial activity of native and naturalized plants of Minnesota and Wisconsin. *Journal of Medicinal Plants Research* 2008;2:98-110.
- Manayi A, Vazirian M, Saeidnia S. Echinacea purpurea: Pharmacology, phytochemistry and analysis methods. *Pharmacogn Rev* 2015;9:63-72. doi: 10.4103/0973-7847.156353
- Karimi N, Behbahani M, Dini G, Razmjou A. Anticancer effects of Echinacea purpurea extracts, treated with green synthesized ZnO nanoparticles on human breast cancer (MCF-7) and PBMCs proliferation. *Materials Research Express* 2019;6:095402. doi: 10.1088/2053-1591/ab29d2
- Thygesen L, Thulin J, Mortensen A, Skibsted LH, Molgaard P. Antioxidant activity of cichoric acid and alkaloids from Echinacea purpurea, alone and in combination. *Food Chemistry* 2007;101:74-81. doi: 10.1016/j.foodchem.2005.11.048
- Driggs S, Whalen M, Myles E. The inhibitory effect of Echinacea purpurea and echinacea pallida on BT-549 and natural killer cells. *MOJ Cell Sci Rep* 2017;4:88-96. doi: 10.15406/mojcsr.2017.04.00091
- Liu RH. Health benefits of fruit and vegetables are from additive and synergistic combinations of phytochemicals. *Am J Clin Nutr* 2003;78:517S-20S. doi: 10.1093/ajcn/78.3.517S
- Luetig B, Steinmüller C, Gifford G, Wagner H, Lohmann-Matthes M-L. Macrophage activation by the polysaccharide arabinogalactan isolated from plant cell cultures of Echinacea purpurea. *J Natl Cancer Inst* 1989;81:669-75. doi: 10.1093/jnci/81.9.669
- Kurkin V, Akushskaya A, Avdeeva E, Velmyaikina E, Daeva E, Kadentsev V. Flavonoids from Echinacea purpurea. *Russian Journal of Bioorganic Chemistry* 2011;37:905-6.



Evaluation of Anticancer Effects of Echinacea Purpurea Extract on Lung Metastatic Breast Cancer Cells

Morteza Kermani (M.Sc.)¹, Mohammad Kamalabadi Farahani (Ph.D.)², Sepehr Zamani (M.Sc.)¹, Anneh Mohammad Gharravi (Ph.D.)^{3*}

1- Student Research Committee, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

2- Ophthalmic Epidemiology Research Center, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

3- School of Medicin, Shahroud University of Medical Sciences, Shahroud, Iran.

Received: 10 November 2023, Accepted: 20 November 2023

Abstract:

Introduction: *Echinacea Purpurea* belongs to the Asteraceae family. In traditional medicine, the extract of this plant is used to prevent and treat diseases such as the common cold, lung infections, skin disorders and chronic diseases caused by immune system deficiency. Recent studies have shown that caffeic acid in Echinacea, which is one of the phenolic substances of this plant, inhibits the proliferation of breast cancer cells by exerting antioxidant effects. In the present study, we investigate the effects of this plant extract on breast cancer lung metastatic cells.

Methods: After creating a mouse model of breast cancer, lung metastatic and primary tumor cells were isolated from the lungs and primary tumor tissues of mice, respectively. The ethanolic extract of echinacea was prepared after soaking the aerial parts of the plant in 100% ethanol for 48 hours. The cytotoxic effects of the desired extract on primary and metastatic tumor cells were determined by MTT assay.

Results: The extract of echinacea has strong cytotoxic effects on breast cancer lung metastatic cells. Interestingly, compared to primary tumor cells, lung metastatic cells are significantly more sensitive to these cytotoxic effects.

Conclusion: This is the first report of the anticancer effects of the echinacea extract on lung metastatic tumor cells. Compared to many drugs and anti-cancer compounds that have a very limited ability to fight against metastatic cancer cells, the extract of this plant is a suitable candidate for fighting against these cells in breast cancer.

Keywords: Breast cancer, Lung metastasis, Echinacea.

Conflict of Interest: No

*Corresponding author: A.M. Gharravi, Email: annehgh@yahoo.com

Citation: Kermani M, Kamalabadi Farahani M, Zamani S, Gharravi A.M. Evaluation of anticancer effects of echinacea purpurea extract on lung metastatic breast cancer cells. Journal of Knowledge & Health in Basic Medical Sciences 2023;18(3):68-74.

