

بررسی پتانسیل ضدسرطانی و ترکیبات فعال زیستی در سه گونه دارویی از جنس *Ruta*: یک مطالعه مروری

کوثر کریمیان^۱، هما ملایی^{۲*}، مریم ناصرالاسلامی^۳

مقاله مروری

مقدمه: سرطان یکی از مهم‌ترین علل مرگ‌ومیر در جهان و ایران محسوب می‌شود. روش‌های درمانی رایج مانند شیمی‌درمانی، پرتودرمانی و جراحی، علاوه بر کارایی محدود، دارای عوارض جانبی قابل توجهی هستند. از این رو، استفاده از گیاهان دارویی به دلیل اثرات جانبی کمتر و پتانسیل درمانی بالا، به‌ویژه در موارد مقاومت سلول‌های سرطانی به درمان‌های متداول، مورد توجه قرار گرفته است. یکی از گیاهان دارویی مهم، جنس *Ruta* از خانواده *Rutaceae* است، که شامل گونه‌هایی مانند *Ruta graveolens*، *Ruta chalepensis* و *Ruta montana* می‌باشد.

روش بررسی: این مطالعه به صورت مرور نظام‌مند انجام شد. جستجوی مقالات با کلیدواژه‌هایی مانند *Rutaceae*، *Ruta graveolens*، *Ruta montana*، سرطان، متاستاز و آپوپتوز در پایگاه‌های PubMed و Google Scholar طی سال‌های ۲۰۰۳ تا ۲۰۲۴ صورت گرفت. معیار ورود شامل مطالعات مرتبط با اثرات ضدسرطانی و ترکیبات زیستی فعال سه گونه بود. در مجموع، ۵۱ مقاله وارد مرور شدند و ۲۹ مقاله به دلیل عدم انطباق با معیارها کنار گذاشته شدند.

نتایج: بر اساس یافته‌های مرور شده، گونه‌های مختلف *Ruta* حاوی ترکیبات ثانویه‌ای از جمله فلاونوئیدها هستند که خاصیت آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، تحریک سیستم ایمنی و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی دارند. این گیاهان در مدل‌های مختلف، اثرات مهار رشد سلول‌های سرطانی و کاهش متاستاز را نشان داده‌اند.

نتیجه‌گیری: گیاهان خانواده *Ruta* می‌توانند به عنوان درمان مکمل مؤثر در کنار روش‌های متداول درمان سرطان مورد استفاده قرار گیرند. این مقاله با ارائه بینش‌های تحقیقاتی ارزشمند، زمینه را برای مطالعات بالینی و تجربی بیشتر در حوزه درمان سرطان فراهم می‌کند.

واژه‌های کلیدی: *Rutaceae*، *Ruta graveolens*، *Ruta montana*، *Ruta chalepensis*، سرطان، متاستاز، آپوپتوز، ترکیبات ضدسرطانی

ارجاع: کریمیان کوثر، ملایی هما، ناصرالاسلامی مریم. بررسی پتانسیل ضدسرطانی و ترکیبات فعال زیستی در سه گونه دارویی از جنس *Ruta*: یک مطالعه مروری. مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی شهید صدوقی یزد ۱۴۰۵؛ ۳۴ (۲): ۹۹۰۸-۹۸۹۲.

۱. کارشناسی ارشد، سلولی و مولکولی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه آزاد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

۲- گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه بیرجند، بیرجند، ایران.

۳- گروه سلولی و مولکولی، دانشکده علوم و فناوری‌های نوین، دانشگاه آزاد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

* (نویسنده مسئول): تلفن: ۰۹۱۵۵۶۲۴۵۶۸، پست الکترونیکی: hmollaei@birjand.ac.ir، صندوق پستی: ۹۷۱۷۵۶۱۵

بنابراین، خلأ پژوهشی موجود ضرورت انجام مطالعه حاضر را برجسته می‌سازد. هدف این مقاله مروری، جمع‌بندی یافته‌های علمی موجود درباره ترکیبات فعال، مکانیسم‌های ضدسرطانی (مانند القای آپوپتوز، مهار متاستاز و تنظیم مسیره‌های مولکولی کلیدی) و سرطان‌های مورد مطالعه در ارتباط با سه گونه‌ی ذکر شده از جنس *Ruta* است.

روش بررسی

این مطالعه به صورت مرور نظام‌مند انجام شد. در این مقاله گزارش تحقیقات مربوط به اثرات ضدسرطانی خانواده گیاه *Ruta* جمع‌آوری و مورد بحث قرار گرفته است. اطلاعات از پایگاه‌های داده‌ای مانند PubMed، Google Scholar و غیره به دست آمده است. و مطالعاتی را از سال ۲۰۰۳ تا ۲۰۲۴ با استفاده از کلمات کلیدی مانند *Ruta Rutaceae*، *Ruta montana*، *Ruta graveolens*، *Ruta chalepensis*، سرطان، متاستاز، آپوپتوز و ترکیبات بیوشیمیایی ضدسرطانی پوشش می‌دهد. مطالعات غیر مرتبط با سرطان، مقالات بدون بازبینی و آن‌هایی که به صورت متن کامل در دسترس نیستند، حذف شدند. از مجموع ۵۱ مقاله بر اساس معیارها وارد و ۲۹ مقاله حذف شدند.

نتایج

گیاهان خانواده روتا (*Ruta*): یکی از جنس‌های گیاهان خانواده *Rutaceae*، جنس *Ruta* است. جنس *Ruta* از ۱۰ گونه تشکیل شده است، که شایع‌ترین آن‌ها *Ruta graveolens*، *Ruta montana* و *Ruta chalepensis* هستند، که به طور سنتی در طب عامیانه از زمان‌های قدیم بیشتر برای درمان بیماری‌های مختلف رحم استفاده می‌شود و می‌توانند منابع بالقوه محصولات طبیعی با فعالیت‌های بیولوژیکی باشند (۶). گیاه سداب با نام علمی *Ruta graveolens* یکی از گیاهان داروئی می‌باشد (جدول ۱)، خواص دارویی متعددی از جمله اثرات ضدسرطانی، ضد میکروبی، ضد التهابی و کاهنده فشار خون دارد. گیاه سداب از خانواده *Rutaceae* است. این خانواده شامل ۱۵۰ جنس و ۱۵۰۰ گونه است، که جنس روتا

مقدمه

سرطان یک بیماری شایع در سراسر جهان است که در نتیجه تقسیم غیرقابل کنترل سلول‌ها، تحت تأثیر عوامل محیطی و اختلالات ژنتیکی به وجود می‌آید و با افزایش سن، شیوع و بروز آن افزایش می‌یابد (۱). سرطان دومین عامل مرگ و میرهای غیرتصادفی در دنیا محسوب می‌شود، که سالانه میلیون‌ها نفر را درگیر کرده است (۲). به دلیل شیوع روزافزون و میزان بالای مرگ و میر، سرطان یک نگرانی عمده بهداشت عمومی در سطح جهان است. علی‌رغم پیشرفت‌های قابل توجه در زیست‌شناسی سرطان و توسعه روش‌های دقیق‌تر و مؤثرتر در تشخیص، درمان و پیشگیری، این بیماری همچنان در جامعه در حال گسترش است (۳). در حال حاضر برای درمان سرطان‌ها از ترکیبی از تکنیک‌های مختلف مانند پرتودرمانی، شیمی‌درمانی، ایمونوتراپی و جراحی استفاده می‌شود. با این حال، بیشتر این روش‌ها با عوارض جانبی شدید همراه هستند و بر کیفیت زندگی بیماران تأثیر منفی می‌گذارند. حتی داروهای شیمیایی معمول نیز ممکن است سمیت سلولی و آسیب جدی بر بافت‌های سالم ایجاد کنند. در این میان، گیاهان دارویی به عنوان منبعی در دسترس، کم‌هزینه و با عوارض جانبی کمتر، توجه محققان را به خود جلب کرده‌اند (۴). تحقیقات گسترده‌ای بر روی خانواده *Rutaceae* انجام شده و کاربرد بالقوه محصولات طبیعی این خانواده در درمان بیماری‌های مختلف، مانند آلزایمر، افسردگی، سرطان و عفونت‌ها به دلیل خواص ضدباکتری و ضدقارچ گزارش شده است (۵). در میان آن‌ها، جنس *Ruta* جایگاه ویژه‌ای دارد. بررسی متون علمی نشان می‌دهد که سه گونه اصلی این جنس یعنی *Ruta graveolens*، *Ruta chalepensis* و *Ruta montana* بیش از سایر گونه‌ها مورد توجه قرار گرفته‌اند؛ چرا که مطالعات نشان داده‌اند این سه گونه علاوه بر مصرف سنتی در طب گیاهی، حاوی متابولیت‌های ثانویه فعالی هستند که نقش بالقوه‌ای در مهار رشد سلول‌های سرطانی دارند. با وجود پراکندگی مطالعات پیشین، تاکنون مروری جامع و هدفمند بر روی اثرات ضدسرطانی این سه گونه صورت نگرفته است.

یکی از مهم‌ترین و ارزشمندترین جنس‌های این خانواده است. سداب از معروف‌ترین اسامی این گیاه می‌باشد. از جمله موارد استفاده کلینیکی این گیاه می‌توان به مواردی مانند توقف رشد و تخریب سلول‌های سرطانی، جلوگیری از رشد باکتری‌ها و قارچ‌ها، کاهش جریان‌های پتاسیمی در نوروها، کاهش فشار خون و و اثر ضد درد و ضدالتهابی اشاره نمود (۷). *Ruta graveolens* گیاهی است که زیستگاه طبیعی آن در ابتدا در جنوب شرقی و شرق اروپا قرار داشت. این گونه سپس به منطقه جنوب اروپا و سواحل آفریقایی دریای مدیترانه گسترش یافت و در ایران به نام سداب شناخته می‌شود. این گیاه در نواحی شمالی ایران به‌ویژه استان گیلان پراکنده شده است (۸). *Ruta graveolens* درختچه‌ای کوچک همیشه سبز یا نیمه چوبی چند ساله به ارتفاع ۰/۶ تا ۰/۹ متر و تقریباً به همان اندازه است. ساقه‌ها در نزدیکی پایه چوبی می‌شوند، اما نزدیک به نوک‌ها علفی باقی می‌مانند (شکل ۱) (۹). علاوه بر *Ruta graveolens* ارزشمندترین گونه از جنس *Ruta*، *Ruta chalepensis* است (۱۰). گیاهان گلدار از خانواده *Rutaceae* است که با نام رایج *fringed rue* شناخته می‌شود (۱۱)، بومی مدیترانه است و در جاهای دیگر به‌عنوان گونه معرفی شده، یافت می‌شود (شکل ۲) (۱۲، ۱۳). *Ruta chalepensis* فواید سلامتی متعددی دارد، که از جمله دارای خواص ضد درد، تب‌بر، ضدالتهاب، اسپاسمولیتیک Spasmolytic و درمان تشنج است. چندین مطالعه نشان داده‌اند که گونه‌های روتا فعالیت‌های بیولوژیکی مختلفی از خود نشان می‌دهند، مانند خواص آنتی‌اکسیدانی، فعالیت سیتوتوکسیک Cytotoxic، اثرات ضد تشنج و ضد درد، اثرات ضدالتهابی، مهار استیل‌کولین استراز Acetylcholinesterase، فعالیت ضد میکروبی، فعالیت آمیب‌کش، و فعالیت ضد همولیتیک Antihemolytic (نوعی کم خونی ناشی از همولیز یا تخریب گلبول قرمز) (۱۴). گونه رایج دیگر، *Ruta montana* می‌باشد که به دلیل اسانس موجود در کیسه‌های بزرگ حاوی غدد ترشحی، بوی قوی و تهوع‌آور دارد و در طب سنتی کاربردهای متنوعی دارد (۱۵، ۱۶). *R.*

montana عمدتاً در مناطق معتدل، گرمسیری و خشک رشد می‌کند (شکل ۳) و به‌طور طبیعی در ناحیه مدیترانه پراکنش دارد (۱۷). این گونه در پرتغال، یونان، ترکیه، الجزایر، تونس و مراکش گسترده است (۱۸) و در بسیاری از نقاط جهان به دلیل خواص دارویی کشت می‌شود؛ هم‌چنین از نخستین گیاهانی بوده که به قاره آمریکا معرفی شد (۱۹، ۲۰). جزئیات مورفولوژیک و ویژگی‌های ظاهری این گونه‌ها در پیوست ۱ ارائه شده است. مطالعات نشان داده‌اند که، گونه‌های *Ruta* حاوی ترکیبات فعال متعددی هستند که آن‌ها را به گزینه‌های مناسبی برای تحقیقات دارویی، به‌ویژه در زمینه سرطان تبدیل کرده است (۶، ۷، ۱۴).

متابولیت‌های ثانویه گیاهان خانواده روتا: استفاده کارآمد از گیاهان توسط صنایع کشاورزی، غذایی و دارویی به دلیل دانش دقیق متابولیت‌های ثانویه آن‌هاست (۲۱). چندین عضو از خانواده *Rutaceae* در سال‌های گذشته برای خواص فیتوشیمیایی و دارویی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۲۲). شبکه‌های بیوشیمیایی و مسیره‌های *Rutaceae* طیف عظیمی از متابولیت‌های ثانویه را تولید می‌کنند. برخی از این ترکیبات شیمیایی مانند، لیمونوئیدها، فلاونوئیدها، کومارین‌ها و آلکالوئیدها، دارای فعالیت‌های علف‌کش، ضد میکروبی، حشره‌کش، تریپانوسیدال Trypanocidal و ضد مالاریا هستند (۲۳). سداب به‌عنوان داروی گیاهی در طب سنتی به صورت گسترده استفاده می‌شود، که از نظر پزشکی اهمیت فراوانی دارد. بیش از ۱۲۰ ترکیب طبیعی از قبیل آکریدون آلکالوئیدها، Alkaloid، کومارین‌ها Coumarin، روغن‌های ضروری، فلاونوئیدها Flavonoids و فوروگوئولین‌ها Furoquinolones در ریشه و بخش‌های هوایی این گیاه یافت می‌شود. این گیاه منبع مهم و اصلی فورانوکومارین‌ها Furanocoumarins از قبیل سورالن، گزانتوتوکسین و برگاپتن Bergapten است (۷). *Ruta chalepensis* منبع غنی از فنول‌ها، فلاونوئیدها، ترپن‌ها Terpene، فورانوکومارین‌ها و آلکالوئیدها است (۲۴). گیاه *Ruta montana* دارای ترکیباتی مانند آلکالوئیدها، فلاونوئیدها، اسانس‌ها، کومارین‌ها و فنل‌ها است، که باعث

مهیار آنژیوژنز و تنظیم چرخه سلولی اثرات ضدسرطانی خود را اعمال می‌کنند، که برخی از مهمترین آن‌ها در (جدول ۳) آورده شده است.

سرطان: عامل اصلی در ایجاد پیشرفت سرطان هنوز به‌طور دقیق مشخص نشده است. در طول تاریخ مشخص شد که سرطان می‌تواند در هر نقطه‌ای از بدن ایجاد شود. مفهوم ژنتیکی سرطان توسط دانشمند آلمانی به نام تئودور یوری Theodor Bovery در سال ۱۹۰۲ به رسمیت شناخته شد. او ایده نقاط بازرسی چرخه سلول، انکوژن‌ها (ژن‌های تومورزا) و ژن‌های سرکوب‌کننده تومور را مطرح کرد و پیشنهاد کرد که جهش در ژن‌ها به‌دلیل تشعشعات، مواد شیمیایی ایجاد می‌شود. مواد و میکروارگانیسم‌های (عوامل) بیماری‌زا ممکن است، خطر ابتلا به سرطان‌ها را در بدن انسان افزایش دهند (۲۶).

ویژگی‌های سلول‌های سرطانی: سلول‌های سرطانی از نظر ساختاری و ویژگی‌های منحصر به فردی دارند. این سلول‌ها دارای هسته بزرگ و نامتقارن و سیتوپلاسم کوچک هستند. هم‌چنین، تغییرات غیرطبیعی در کروماتین هسته آن‌ها مشاهده می‌شود که دوک میتوزی نام دارد. این ساختار به تقسیم سلولی کمک می‌کند، اما منجر به ایجاد ناهنجاری‌های ژنتیکی مانند جهش‌های ژنی می‌شود (شکل ۴). سلول‌های سالم زمانی که آسیب می‌بینند، می‌توانند خود را از بین ببرند و سلول‌های سالم جدید جایگزین آن‌ها شوند. اما گاهی اوقات تغییرات در سلول‌ها باعث رشد غیر قابل کنترل آن‌ها می‌شود، که منجر به توده یا تومور می‌شود (۲۷).

استفاده گسترده آن در طب سنتی می‌شود (۲۵). به‌طور کلی، غربالگری فیتوشیمیایی گونه *Ruta* تعداد زیادی از ترکیبات شیمیایی جدا شده را نشان داد، مانند آلکالوئیدها، فلاونوئیدها، کومارین‌ها، مانند برگاپتن، تانن‌ها، روغن فرار، گلیکوزیدها، استرول‌ها و تری‌ترپن‌ها. در واقع، گلیکوزیدها، فلاونوئیدها و تانن‌ها به‌عنوان مهارکننده‌های قوی مولکول‌های سیگنال‌دهنده پیش‌التهابی در نظر گرفته می‌شوند، که ممکن است تا حدودی فعالیت‌های زیستی مشاهده شده را توضیح دهد. گونه‌های *Ruta* ترکیبات زیادی مانند بنزوکینون‌ها، گلیکوزیدهای فلاون، تری‌ترپنوئیدها، استرول‌ها مانند استیگماسترول *Stigma Sterol*، لوپئول، ۵- متوکسیاربورینین-5-methoxyarborinine، ۵- هیدروکسیاربورینین-5-hydroxyarborinine، کوساژینین، پسورالن، گزانتوتوکسین، استروتین، ایزوپیمائینکونینوآکینول *Isopimpinellin*، فورتینون، ایزوپینگومونکونینوآکینین، اوبثوپیلمونکونینوآکینین، لیموتروپینول آلکالوئید کینولین، گزانتیلین و زانتوکسیلین را دارند. بسیاری از این متابولیت‌ها توجه بیولوژیکی و دارویی را به خود جلب کرده‌اند و فعالیت‌های ضدقارچی، فیتوتوکسیک و ضدسم را نشان می‌دهند. (جدول ۲) برخی از ترکیبات را نشان می‌دهد، که برای هر گونه توضیح داده شده است. این ترکیبات هم در عصاره گیاهان و هم در اسانس آن‌ها یافت شده است (۶). مطالعات فارماکولوژیک نشان داده‌اند که، این ترکیبات زیست‌فعال از طریق مکانیسم‌های مختلفی مانند القای آپوپتوز،

جدول ۱: گیاه شناسی گیاه سداب (*Ruta graveolens*)

نام علمی گیاه	
<i>Ruta graveolens</i>	خانواده
Rutaceae	جنس
Ruta	گونه
graveolens	نام‌های دیگر
سداب - سیاب	فارسی
rue	انگلیسی
Raute, Gartenraute, Weinraute, Echte-Raute	آلمانی
Raute	ایتالیایی
Ruta, Ruta degli orti, Ruta dei giardini	

شکل ۱: شکل ظاهری گونه‌ی *R. graveolens* (rue) (۹)شکل ۲: شکل ظاهری گونه‌ی *Ruta chalepensis*شکل ۳: زیستگاه گونه‌ی *R. Montana* (۱۷)جدول ۲: برخی از ترکیبات فیتوشیمیایی گونه روتا (*R. montana*, *R. chalepensis*, *R. graveolens*) (۶)

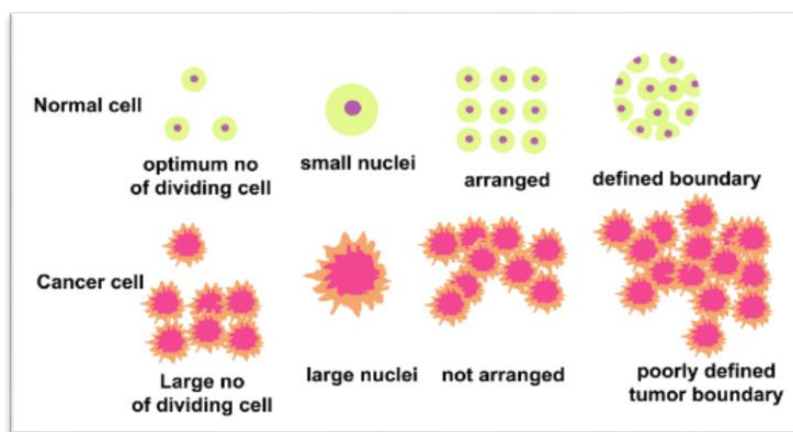
گونه روتا	ترکیبات/گروهی از ترکیبات
<i>R. graveolens</i> (EO)	1,8-Cineole
<i>R. graveolens</i> (EO)	3,5,8,11,13-pentaen-7-one
<i>R. graveolens</i> (ethanolic extract) (عصاره اناتولی)	2-Undecanol
<i>R. graveolens</i> (hydroalcoholic extract) (عصاره هیدروالکلی)	4-O-Feruloylquinic acid
<i>R. graveolens</i> (hydroalcoholic extract)	4-O-p-cumaroylquinic acid
<i>R. graveolens</i> (hydroalcoholic extract)	6,8-C-dihexosyl-apigenin
<i>R. graveolens</i> (methanolic extract) (عصاره متانولی)	Cinnamic acid
<i>R. graveolens</i> (hydroalcoholic extract)	Cnidioside A
<i>R. graveolens</i> (ethanolic extract)	Dihydroxymaltol
<i>R. graveolens</i> (ethanolic extract)	Ghabbari et al., 2018

کوثر کریمیان و همکاران

<i>R. graveolens</i> (ethanolic extract)	Elemolo
<i>R. graveolens</i> (methanolic extract)	Ferulic acid
<i>R. graveolens</i> (aqueous extract)(عصار آبی)	Epigallocatechin-3-O-gallat
<i>R. chalepensis</i> (EO)	11-Dodecen-2-one
<i>R. chalepensis</i> (EO)	12-Methoxy-19-norpodocarpa
<i>R. chalepensis</i> (ethanolic extract)	Sogravacridonechlorine
<i>R. chalepensis</i> (EO; ethanolic extract);	Triterpenes
<i>R. montana</i> (EO)	1,8-Nonadiene
<i>R. montana</i> (chloroform extract)(عصاره کلروفرم)	1-Methyl-4-methoxy-2-quinolone
<i>R. montana</i> (EO)	α -Terpineol
<i>R. montana</i> (EO)	2-Nonanol acetate

جدول ۳: ترکیبات زیست‌فعال مؤثر در گونه‌های *Ruta* و نقش آن‌ها در مهار سرطان از طریق مکانیسم‌های مختلف

منبع	نوع سرطان مورد مطالعه	عملکرد زیستی	مکانیسم ضدسرطان	ترکیب فعال
(۳۴,۳۵)	سرطان کولون، سینه	ضدتومور، آنتی‌اکسیدانی	ROS جنبه القای آپوپتوز، مهار	(Rutin) برگ‌بستن
(۳۸,۴۱)	سرطان سینه، پروستات	مهار تکثیر سلول‌های سرطانی	G2/M مهار چرخه سلولی	(Psoralen) پسورالن
(۳۶,۴۳)	سرطان کولون، پوست	ضدتومور، ضدالتهاب	مهار آنژیوژنز	(Stigmasterol) استیگماسترول
(۴۰,۴۵)	سرطان سینه، دهانه رحم	سیتوتوکسیک، ضدالتهاب	القای آپوپتوز، تقویت ایمنی	(Flavonoids) فلاونوئیدها



شکل ۴: مقایسه ویژگی‌های ساختاری سلول طبیعی (هسته کوچک، تقسیم منظم و مرز مشخص) با سلول سرطانی (هسته بزرگ، تقسیم نامنظم و مرز تومور نامشخص) (۲۷)

خودکفایی در سیگنال‌های رشد: به‌طور معمول، سلول‌های طبیعی به هورمون‌ها و مولکول‌های دیگری نیاز دارند، که به‌عنوان سیگنال‌هایی برای افزایش و ایجاد مولکول جدید عمل

مکانیسم‌های مرتبط با سرطان و نقش گیاهان خانواده روتا:

مکانیسم‌هایی که می‌توانند باعث ایجاد سرطان و بدخیمی در بدن شوند به شرح زیر می‌باشد:

مرتبط با سرطان، اندازه‌گیری میزان اکسیدنیتریک می‌تواند اطلاعات مهمی درباره چگونگی واکنش سلول‌های سرطانی به درمان‌های مختلف ارائه دهد (۳۰).

فرار از آپوپتوز: سلول‌های طبیعی به‌طور کلی دارای قابلیت خود تخریبی هستند، که به آن آپوپتوز می‌گویند. اما سلول‌های سرطانی این نوع توانایی آپوپتوز را ندارند (۲۸). فرآیند آپوپتوزیس Apoptosis به‌عنوان روشی حفاظت شده و تحت کنترل ژن‌ها است که به‌منظور حذف سلول‌های ناخواسته در موجودات زنده به‌کار می‌رود. این فرآیند در تنظیم میزان تکثیر سلول‌ها، رشد، تکوین و سلامت بدن مهم است. آپوپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) برای رشد طبیعی بافت و هموستاز سلولی ضروری است. این فرآیند به از بین بردن سلول‌های ناخواسته، آسیب دیده و بالقوه مضر کمک می‌کند. علاوه بر این، آپوپتوز با تغییرات مورفولوژیکی و بیوشیمیایی مانند انقباض سلولی، حباب‌غشایی، تراکم کروماتین، تکه‌تکه شدن هسته‌ای، اجسام آپوپتوز، فاگوسیتوز سریع توسط سلول‌های همسایه، و فعال شدن خانواده‌ای از پروتئازهای داخل سلولی به نام کاسپاز مشخص می‌شود (۳۱). با این وجود، تنظیم‌زدایی مسیرهای آپوپتوز طبیعی با انواع بیماری‌ها مانند سرطان مرتبط است. دو نوع اصلی از مسیرهای آپوپتوز وجود دارد: بیرونی (با واسطه گیرنده مرگ) و درونی (با واسطه میتوکندری). هر دو مسیر در نهایت به فعال‌سازی کاسپازها منجر می‌شوند که تغییرات مورفولوژیکی و بیوشیمیایی سلولی مانند انقباض سلولی، حباب‌غشایی، تراکم کروماتین و تکه‌تکه شدن هسته‌ای را ایجاد می‌کنند (۳۲). طی بررسی‌ها و مطالعات صورت گرفته نشان داده شد است که گیاه Ruta از طریق القای آپوپتوز بر روند رشد سلول‌های سرطانی و مرگ آن‌ها در سرطان‌های مختلف تأثیر مثبت دارد. به‌عنوان مثال، مرکز پاتولوژی، تحقیق و پژوهش در سال ۲۰۱۸ طی پژوهشی که بر روی موش‌های آزمایشگاهی انجام شد، نشان دادند که گیاه سداب (*Ruta graveolens*) به‌دلیل وجود ترکیبات ضدنئوپلاستیک در آن‌ها باعث تقویت ایمنی و تولید سمیت سلولی در برابر سلول‌های سرطانی و اختلال در انرژی سلولی می‌شود، که از طریق القای آپوپتوز

می‌کنند. با این‌حال، سلول‌های سرطانی می‌توانند بدون این سیگنال‌ها رشد کنند. روش‌های مختلفی وجود دارد که سلول‌های سرطانی می‌توانند رشد کنند و به‌عنوان سیگنال‌دهی اتوکرین شناخته می‌شوند. تقسیم سلولی طبیعی کاملاً کنترل می‌شود، اما تقسیم سلولی سرطانی به‌دلیل تغییر پروتئین‌های کنترل‌کننده از تنظیم خارج می‌شود (۲۸). در برخی تحقیقات و پژوهش‌ها نشان داده شده است که گیاه روتا برای جلوگیری از پیشروی روند بیماری بر این مکانیسم تأثیر داشته است. به‌عنوان مثال، Anacatarina و همکارانش در سال ۲۰۲۲ در یک تحقیق آزمایشگاهی نشان دادند، که داروی همیوپاتی گیاه سداب (Ruta D35) دارای اثر سمی بر سلول‌های سرطانی استئوسارکوم Osteosarcoma (U2OS) می‌باشد، که باعث کاهش زنده‌مانی سلول‌های سرطانی می‌شود و از فعالیت این سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند. همیوپاتی به‌دلیل توانایی آن در بهبود کیفیت زندگی بیمار و کمتر تهاجمی بودن به یک گزینه درمانی مکمل برای برخی بیماری‌ها از جمله سرطان تبدیل شده است (۲۹).

عدم توجه به سیگنال‌های ضد رشد: سلول‌ها دارای مکانیسم‌هایی هستند، که تقسیم سلولی را به شدت کنترل می‌کنند. این روش‌ها توسط پروتئین‌هایی انجام می‌شود که به آن‌ها ژن‌های سرکوبگر تومور گفته می‌شود. در سلول‌های سرطانی، ژن‌های سرکوبگر تومور به گونه‌ای تغییر می‌کنند که نمی‌توانند از تقسیم سلولی به درستی جلوگیری کنند (۲۸). تحقیقات و مطالعات انجام شده نشان داده‌اند که، گیاه روتا با تأثیرگذاری بر این مکانیسم باعث توقف رشد سلول‌های سرطانی و مرگ این سلول‌ها می‌شود، به‌عنوان مثال، Valle و همکارانش طی پژوهشی که در سال ۲۰۲۳ انجام دادند، نشان دادند که داروی همیوپاتی گیاه *Ruta graveolens* (Ruta D35) از طریق فعالیت حیاتی سیتوتوکسیک و تولید بالای اکسیدنیتریک، دارای پتانسیل عمل در مهار رشد سلول‌های تومور کبد (HepG2) می‌باشد، و می‌تواند یک ابزار درمانی امیدوارکننده برای درمان بیماران مبتلا به کارسینوم سلول‌های کبدی در صورت تأیید این نتایج در داخل بدن باشد. در پژوهش‌های

می‌تواند از طریق القای مسیرهای آپوپتوز، جلوی پیشرفت سرطان‌های مغزی انسان بخصوص گلیوماموما Glioma را با حداقل عوارض جانبی یا بدون عوارض جانبی بگیرد و مانع رشد سلول‌های سرطانی شود (۳۶). هم‌چنین Amairany Torres – Alvarez و همکارانش در مطالعه‌ای در سال ۲۰۱۵ نشان دادند که، لکتین‌های ساقه گیاه سداب (گلیکوپروتئین‌هایی با منشأ غیرآنزیمی و بدون ایمنی) از طریق اتصال به کربوهیدرات‌های ساده، به آن‌ها اجازه می‌دهند که به‌طور انتخابی به سلول‌های بدخیم در برابر سلول‌های طبیعی متصل شوند و از طریق القای آپوپتوز، آن‌ها را از بین برده و سطح رادیکال‌های آزاد را کاهش دهند (۳۷). در ادامه، در پژوهشی دیگر Shagun Arora و همکارانش در سال ۲۰۱۵ اثر ضدسرطانی غلظت‌های مختلف *Ruta graveolens* را بر روی رده سلولی COLO-205 سرطان کولون انسان نشان دادند. در این پژوهش تغییرات مورفولوژیکی و بیوشیمیایی مانند تغییرات هسته‌ای (هسته‌های تکه تکه شده با کروماتین متراکم) و الگوی نردبانی DNA (افزایش مقدار DNA تکه تکه شده) در سلول‌های COLO-205 که نشان‌دهنده مرگ سلولی مرتبط با آپوپتوز است، مشاهده شد. حالت مرگ سلولی حاکی از مسیر آپوپتوز ذاتی همراه با توقف چرخه سلولی در مرحله G2/M چرخه سلولی بود. یافته‌های این پژوهش نشان داد که، فیتوکمیکال‌های موجود (ترکیبات شیمیایی شامل آلکالوئیدهای کینولین، کومارین‌ها، فلاونوئیدها، فورانو کومارین‌ها) در گیاه سداب، پتانسیل توسعه محصول درمانی طبیعی را برای سرطان کولون دارند (۳۸). در مورد گونه‌های دیگر گیاه روتا هم پژوهش‌هایی صورت گرفته است. به‌عنوان مثال، Sawsan A. Oran و همکارانش در سال ۲۰۲۲ نشان داد که *Ruta chalepensis* یکی دیگر از گونه‌های روتا، توسط مکانیسم القای آپوپتوز از طریق مسیر خارجی وابسته به caspase-8 به‌صورت وابسته به دوز و زمان به‌طور قابل‌توجهی از تکثیر سلول‌های سرطانی پستان رده سلولی (MCF-7) جلوگیری می‌کند و باعث مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود. علائم مورفولوژیکی اصلی آپوپتوز در هسته حباب غشایی، تراکم کروماتین و تکه تکه شدن هسته بود (۳۹).

(مرگ برنامه‌ریزی شده سلول) و اختلال همزمان تقسیم سلولی در سلول‌های تومور، رشد سلول‌های سرطانی را متوقف می‌کند. ترکیبات ضدنئوپلاستیک به موادی گفته می‌شود، که توانایی مقابله با رشد و گسترش سلول‌های سرطانی را دارند. گیاه سداب حاوی چندین ترکیب شیمیایی فعال شامل فلاونوئیدها، کومارین‌ها و آلکالوئیدها است، که این خواص ضدنئوپلاستیک را دارند (۳۳). در مطالعه‌ای دیگر که توسط Khaladafad Lala و همکارانش در سال ۲۰۱۱ صورت گرفت، نشان داده شد که عصاره متانولی گیاه سداب (*Ruta graveolens*) با توجه به دوز، زنده ماندن و کلون‌زایی سلول‌های تیمار شده را کاهش داد و باعث توقف G2/M، میتوزهای غیر طبیعی و فعال‌سازی caspase-3 شد و هم‌چنین مسیر p53 و غلظت کانونی پروتئین‌های پاسخ آسیب DNA، یعنی 53BP1 و γ -H2AX را القا کرد. علاوه بر این، سطوح phospho-Akt و سیکلین B1 با درمان کاهش یافت، در حالی که تنها سیکلین B1 در فیروبلست‌های پوستی طبیعی کاهش یافت. بنابراین یافته‌های این مطالعه نشان داد که، عصاره متانولی گیاه سداب به‌دلیل دارا بودن ترکیبات زیست‌فعال از طریق پاسخ آسیب DNA و القای آپوپتوز از تکثیر سلول‌های سرطانی در سرطان‌های کولون، سینه و پروستات جلوگیری کرده و باعث مرگ سلول‌های سرطانی می‌شود (۳۴). هم‌چنین پژوهش Réthy و همکارانش در سال ۲۰۰۸ نشان دادند که غلظت ۴۰ uM و ۴۰۰ uM از دو ماده آربورینین و فورانوآکریدون‌های گیاه سداب بر روی رده‌های سلولی سرطانی دهانه رحم HeLa، سرطان پستان (MCF-7) و پوست (A431) تأثیر مثبت داشته و از طریق القای آپوپتوز باعث مرگ سلول‌های سرطانی شده است. بنابراین، فورانوآکریدون‌های طبیعی در گیاه سداب را می‌توان به‌عنوان ساختارهای شروع عالی برای توسعه بالقوه عوامل ضدسرطانی جدید در نظر گرفت (۳۵). به‌طور مشابه، در مطالعه‌ای دیگر که توسط PATHAK و همکارانش در سال ۲۰۰۸ صورت گرفت، نشان داده شد که روتا ۶ (*Ruta6*) یک داروی هومیوپاتی رقیق شده از گیاه سداب (*Ruta graveolens*) می‌باشد، در ترکیب با فسفات کلسیم $Ca_3(po_4)_2$ اگر به‌صورت خوراکی مصرف شود،

پتانسیل (قابلیت) تکرار نامحدود: سلول‌های طبیعی بدن نمی‌توانند به طور نامحدود تقسیم شوند و پس از وقوع تعداد محدودی از تقسیم سلولی می‌میرند، یا قادر به تقسیم سلولی نیستند، زیرا DNA تلومری برای هر تقسیم کوتاه‌تر می‌شود. اما سلول‌های سرطانی با کنترل آزیپ‌هایی که طول تلومرها را طولانی‌تر می‌کنند، از این مانع جلوگیری می‌کنند. در نتیجه می‌توانند به اعداد بی‌نهایت تقسیم شوند (۲۸). برخی از تحقیقات و پژوهش‌های صورت گرفته نشان دادند که، گیاه روتا می‌تواند از طریق این مکانیسم بر روی روند سرطان‌های مختلف تأثیر مثبت گذاشته و از پیشرفت بیماری جلوگیری می‌کند. به‌عنوان مثال، در پژوهشی که توسط سید میلاد موسوی و همکارانش در سال ۱۳۹۷ صورت گرفت، نشان داده شد که غلظت $1000 \mu\text{g/ml}$ عصاره گیاه سداب پس از ۷۲ ساعت باعث کاهش معنی‌داری در تکثیر سلول‌های سرطانی دهانه رحم (HeLa) در مقایسه با کنترل شد. بنابراین، عصاره گیاه سداب (*Ruta graveolens*) با تأثیر بر این مکانیسم مانع تکثیر سلول‌های سرطانی دهانه رحم (HeLa) می‌شود و اثر مهاری بر رشد سلول‌ها دارد (۴۰). در پژوهشی دیگر، Zsuzanna Schelz و همکارانش در سال ۲۰۱۶ تحت عنوان "اثرات ضدتکثیری انواع فورانواکریدون‌های جدا شده از گیاه سداب (*Ruta graveolens*) بر رده‌های سلولی سرطان پستان انسان" نشان دادند، که آلکالوئیدهای آکریدون متابولیت‌های ثانویه گیاهان متعلق به خانواده *Rutaceae*، به‌دلیل ارتباط ساختاری با آکریدین‌های پلی‌آروماتیک هتروسیکلیک Heterocyclic polyaromatic، منحصراً مشخصه این خانواده گیاهی و عوامل ضدسرطانی بالقوه می‌باشند. در این پژوهش، شش آلکالوئید فورانواکریدون جدا شده از *Ruta graveolens* برای اثرات ضدتکثیری و پیش‌آپوپتوز آن‌ها بر روی رده‌های سلولی سرطان پستان انسان (MDA-MB-361، MDA-MB-231 و T47D) مورد بررسی قرار گرفت. یافته‌های آزمایشگاهی این پژوهش نشان داد، که فورانواکریدون‌ها کاندیدهای مناسبی برای تولید داروهای ضدسرطان هستند (۴۱).

حمله به بافت و متاستاز: یکی از ویژگی‌های مهم سلول‌های سرطانی توانایی آن‌ها برای حمله به سایر بافت‌های همسایه است. تغییرات متعددی در سلول سرطانی رخ می‌دهد و در نتیجه سلول‌های سرطانی قابلیت متاستاز را به‌دست می‌آورند. این یک روش چند مرحله‌ای است که به‌صورت موضعی در بافت‌های اطراف شروع می‌شود (۲۸). متاستاز به‌عنوان چهارمین و آخرین مرحله پیشرفت سرطان طبقه‌بندی می‌شود، متاستاز فرآیندی است که طی آن سلول‌های سرطانی توانایی فرار از محل اولیه خود را به‌دست می‌آورند، در گردش خون و در سراسر بدن منتشر می‌شوند و در نهایت اندام‌های دوردست را برای تشکیل مکان‌های ثانویه کلونی می‌کنند. زمانی که سرطان به مرحله متاستاتیک خود رسید و توانایی انتشار غیرقابل کنترل را به‌دست آورد، میزان بقا به میزان قابل توجهی کاهش می‌یابد. سلول‌های سرطانی توانایی متاستاتیک شدن را در نتیجه مجموعه‌ای از رویدادها به‌دست می‌آورند که طی آن تغییرات ژنتیکی و اپی‌ژنتیکی را به‌دست می‌آورند، که بر فنوتیپ آن‌ها تأثیر می‌گذارد و عملکردهایی را به‌دست می‌آورند که به‌عنوان نشانه‌های متاستاز تعریف می‌شوند: تحرک و مهاجم، اغلب از طریق انتقال اپی‌تلیال به مزانشیمی (EMT) (Epithelial-mesenchymal transition) ایجاد می‌شود (۴۲). در برخی تحقیقات نشان داده شد که گیاه سداب می‌تواند از طریق تأثیر بر مرحله متاستاز جلوی رشد سلول‌های سرطانی را گرفته و باعث مرگ این سلول‌ها شود. به‌طور مشابه در پژوهشی که توسط Camille Fuselier و همکارانش در سال ۲۰۲۳ صورت گرفت نشان داده شد که، گیاه سداب (*Ruta graveolens*) در مقادیر کم به‌دلیل اختلال در سازماندهی غشایی پلاسمایی، تغییر در سفتی سلول و غشاء، بهم‌ریختگی اسکلت سلولی و تغییر ترکیب چربی غشاء پلاسمایی منجر به کاهش مهاجرت سلول‌های ملانوم (Melanoma) (سرطان پوست) رده سلولی B16f10، در شرایط آزمایشگاهی و هم‌چنین مانع از متاستاز سلول‌های سرطانی در داخل بدن می‌شود (۴۳). بنابراین، می‌توان گیاهان خانواده روتا را به‌عنوان کاندیدای مناسب برای درمان سرطان‌های مختلف در نظر گرفت.

کمکی در کنار سایر درمان‌های ضدسرطانی مؤثر می‌باشد (۴۴). علاوه بر این، در پژوهشی دیگر عصاره‌های گیاه سداب از نظر خاصیت آنتی‌اکسیدانی و میزان ترکیبات فنلی مورد ارزیابی قرار گرفت. یافته‌های این پژوهش نشان داد که خاصیت سیتوتوکسیک عصاره‌های آبی و الکلی گیاه سداب (*Ruta graveolens*) بر روی رده سلولی سرطان پروستات (DU145) ضعیف بوده ولی خاصیت آنتی‌اکسیدانی و میزان فنل آن قابل توجه می‌باشد و می‌تواند در دیگر کاربردهای درمانی مفید باشد (۴۵). در مورد گونه‌های دیگر گیاه روتا از جمله *Ruta chalepensis* پژوهش‌های متعدد نشان دادند که عصاره اتانولی *Ruta chalepensis* به دلیل دارا بودن سطح بالایی از پلی‌فنل‌ها و فلاونوئیدها با مهار رادیکال‌های آزاد در پیشگیری از سرطان مؤثر می‌باشد و می‌تواند به کاهش آسیب‌های اکسیداتیو کمک کند. بنابراین یافته‌های حاصل از این پژوهش‌ها نشان می‌دهند که گونه *Ruta chalepensis* نیز دارای خواص آنتی‌اکسیدانی قوی می‌باشد (۳۹). علاوه بر این، بسیاری از آزمایش‌های *in vitro* و *in vivo* نشان داده‌اند که *Ruta montana* نیز دارای فعالیت‌های بیولوژیکی متنوعی از جمله خواص آنتی‌اکسیدان و ضدسرطان است. به‌عنوان مثال، در پژوهش‌های متعددی آزمایش DPPH2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl فعالیت آنتی‌اکسیدانی این گونه را به‌صورت وابسته به غلظت نشان داد. به عبارتی هرچه غلظت عصاره بیشتر باشد، فعالیت آنتی‌اکسیدان آن نیز بیشتر می‌شود. در این آزمایش در غلظت $16/7 \mu\text{L}/\text{mL}$ از عصاره ۵۰ درصد از رادیکال‌های آزاد مهار شده‌اند، که این نشان دهنده قدرت آنتی‌اکسیدانی بالای این گیاه می‌باشد، که این خاصیت می‌تواند در پیشگیری از بیماری‌های مرتبط با استرس اکسیداتیو، از جمله سرطان مفید باشد (۲۰).

بحث

همان‌طور که پیشتر اشاره گردید، از دیرباز گیاهان برای پیشگیری و درمان بیماری‌ها، به‌ویژه سرطان، مورد استفاده قرار گرفته‌اند. تحقیقات نشان داده است که مصرف میوه‌ها و سبزیجات باعث کاهش شیوع سرطان می‌شود. به‌عنوان مثال، ایزوفلاون‌ها، ترکیبات فیتوکمیکال گیاهی شامل بیش از ۲۳۰

نقش گیاهان خانواده روتا در پیشگیری از سرطان: امروزه ثابت شده است که گیاهان دارویی به‌دلیل عوامل مؤثر موجود در ترکیبات طبیعی برگرفته از آن‌ها، نقش مهمی در پیشگیری از سرطان دارند که گیاهان خانواده روتا شامل *Ruta graveolens*، *Ruta montana*، *Ruta chalepensis* از این قائده مستثنی نیستند. آنتی‌اکسیدان‌ها از مهم‌ترین مواد مؤثر در این ترکیبات می‌باشند. آنتی‌اکسیدان‌ها در پیشگیری از آسیب‌شناسی‌هایی مانند سرطان، بیماری‌های قلبی، آسیب‌های بیولوژیکی در بافت زنده و بیماری‌های عصبی بسیار مؤثر هستند. گونه‌های فعال اکسیژن Reactive Oxygen Species (ROS) و رادیکال‌های آزاد در این بیماری‌ها نقش دارند. آنتی‌اکسیدان‌ها با دادن هیدروژن، کاهش اکسیژن منفرد، عمل به‌عنوان شلاتور و گرفتن رادیکال‌های آزاد به روش‌های مختلف به توقف، رهگیری و ترمیم این بیماری‌ها در مراحل مختلف کمک می‌کنند. آنتی‌اکسیدان‌های مصنوعی به‌طور گسترده در صنایع غذایی برای جلوگیری از ترشیدگی و افزایش عمر مفید استفاده می‌شود. با این‌حال مشخص شده است که آن‌ها دارای معایبی هستند که ممکن است منجر به اثرات سمی شوند، مانند مواد سرطان‌زا و آسیب کبدی. در نتیجه محدودیت‌های اساسی‌تری برای استفاده از آن‌ها اعمال شده است. فیتوکمیکال‌ها به‌ویژه ترکیبات فنولی، آنتی‌اکسیدان‌های طبیعی مؤثری هستند و بر آنتی‌اکسیدان‌های شیمیایی ارجحیت دارند (۱۴). چندین مطالعه نشان دادند که گونه‌های روتا فعالیت‌های بیولوژیکی مختلف از خود نشان می‌دهند. مانند خواص آنتی‌اکسیدانی، فعالیت سیتوتوکسیک و اثرات ضدالتهابی. به‌عنوان مثال، در پژوهشی نشان داده شده است که لکتین‌های ساقه گیاه سداب (*Ruta graveolens*) خاصیت آنتی‌اکسیدانی و کاهش سمیت سلول‌های سرطانی را دارند و به‌عنوان یک داروی کمکی درمانی مفید می‌باشند (۳۷). همچنین در پژوهشی دیگر نشان داده شد که گیاه سداب به‌دلیل مهار واسطه‌های التهابی مانند هیستامین، سروتونین و پروستاگلاندین به‌عنوان ضدالتهاب در سرطان‌ها، تأثیر مثبتی می‌گذارد که با کاهش التهاب می‌تواند به کنترل و کاهش رشد سلول‌های سرطانی کمک کرد و در نتیجه به‌عنوان یک درمان

دارویی، این ترکیبات را می‌توان به‌تنهایی یا مکمل شیمی‌درمانی به‌منظور افزایش اثربخشی درمانی و کاهش سمیت ناشی از شیمی‌درمانی استفاده کرد (۵۱). گیاهان خانواده Ruta نیز از این قاعده مستثنی نیستند. پژوهش‌های انجام شده حاکی از آن است که گیاه Ruta در درمان سرطان‌های مختلف نقش مثبتی دارد که خلاصه‌ای از آن‌ها در (جدول ۴) ارائه گردیده است. البته این پژوهش‌ها بیشتر در مورد *Ruta graveolens* بوده است. این تحقیقات روی سلول‌های سرطانی پروستات (۳۴،۴۵)، سرطان سینه (۳۴،۳۵،۴۱)، استئوسارکوم (۲۹)، پوست (۳۵،۴۳)، کولون (۳۴،۳۸)، دهانه رحم (۳۵،۴۰) و سلول‌های سرطانی مغزی گلیوما (۳۶) انجام شده است. یافته‌های این پژوهش‌ها نشان دادند که *Ruta graveolens* به‌دلیل ترکیبات موجود در آن‌ها دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، سیتوتوکسیک، تقویت ایمنی و ضدتومور می‌باشند و کاندیدای مناسبی برای داروهای ضدسرطان به‌شمار می‌روند و هم‌چنین به‌عنوان داروی مکمل در انکولوژی (۴۳) می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

ترکیبات شیمیایی شناخته شده‌اند که برخی از آن‌ها برای درمان سرطان مورد مطالعه قرار گرفته‌اند (۴۶). درمان‌های رایج سرطان ممکن است عوارض جانبی جدی داشته باشند (۴۷)، اما گیاهان به‌عنوان منابع اصلی داروهای سنتی به محققان کمک می‌کنند تا ترکیبات جدید ضدسرطانی را کشف کنند. گیاهان نه‌تنها منابع غنی از ویتامین‌ها و مواد معدنی هستند، بلکه دارای بیش از ۲۵ هزار فیتوکمیکال با خواص بیولوژیکی مختلف می‌باشند (۴۸،۴۹). مولکول‌های موجود در ترکیبات گیاهی قادرند به عوامل درمانی متصل شوند و به‌طور خاص به سمت تومورها هدایت شوند و ترکیباتی ایجاد کنند که برای سلول‌های سرطانی سمی می‌باشند، اما آسیب کمتری به بافت‌های سالم وارد می‌کنند. تحقیقات نشان می‌دهند که گیاهان می‌توانند به‌عنوان منابع مهم مهارکننده سنتز پروتئین‌های کلیدی در چرخه سلولی تومورها عمل کنند، که این امر به توسعه داروهای ضدسرطانی کمک می‌کند (۵۰). طیف گسترده‌ای از تحقیقات بالینی، تأثیر مثبت داروهای گیاهی را بر بقاء، تقویت سیستم ایمنی و کیفیت زندگی مبتلایان به سرطان تأیید کرده‌اند. علاوه بر این، به‌دلیل ایمنی

جدول ۴: مروری بر اثرات ضدسرطانی گونه‌های *Ruta* در انواع مختلف سلول‌های سرطانی

گونه <i>Ruta</i>	رده‌های سلولی / نوع سرطان	اثرات ضدسرطانی ذکر شده	مراجع
<i>Ruta graveolens</i>	پروستات	القای آپوپتوز، مهار تکثیر سلول، ضدتومور	(۳۴،۴۵)
<i>Ruta graveolens</i>	سینه	القای آپوپتوز، اثر سیتوتوکسیک، تقویت ایمنی	(۳۴،۳۵،۴۱)
<i>Ruta graveolens</i>	استئوسارکوم	کاهش زنده ماندن سلول‌ها، مهار تکثیر	(۲۹)
<i>Ruta graveolens</i>	پوست	سیتوتوکسیک، ضدتومور	(۳۵،۴۳)
<i>Ruta graveolens</i>	کولون (روده بزرگ)	توقف چرخه سلولی، القای آپوپتوز	(۳۴،۳۸)
<i>Ruta graveolens</i>	دهانه رحم	القای آپوپتوز، مهار رشد سلول‌ها	(۳۵،۴۰)
<i>Ruta graveolens</i>	گلیوما (تومور مغزی)	القای آپوپتوز، توقف چرخه سلولی	(۳۶)
<i>Ruta chalepensis</i>	سینه	سیتوتوکسیک، القای آپوپتوز وابسته به دوز و زمان	(۳۹)
<i>Ruta chalepensis</i>	تخم‌دان	اثر ضدتکثیری، آنتی‌اکسیدان	(۵۲)
<i>Ruta montana</i>	عمومی / مدل‌های متعدد بیماری	اثرات دارویی و بیولوژیکی شامل ضدسرطان، ضدالتهاب و تقویت ایمنی	(۲۰)

فایرونگتین سلول‌های ملانوم B16F10 در شرایط آزمایشگاهی باعث کاهش آبخار متاستاتیک در داخل بدن می‌شود (۴۳). در پژوهشی دیگر نشان داده شد که داروی *Ruta D35* بر روی

مکانیسم‌های متعددی برای اثر گیاه سداب در مهار رشد سلول‌های سرطانی پیشنهاد شده است. گزارش تحقیقات حاکی از آن است که گیاه سداب با رقت بسیار کم با تأثیر بر

شیمیایی فعال از این روغن و آزمایش اثرات دارویی آن‌ها، می‌توان این اسانس را به‌عنوان یک عامل درمانی بالقوه برای سرطان سینه معرفی کرد (۳۹). علاوه بر این، نشان داده شد که روغن *Ruta chelepeensis* به دلیل دارا بودن ترکیبات شیمیایی اثر مه‌های قوی و قابل‌توجهی بر روی رده سلولی (A2780) سرطان تخمدان دارد، بنابراین، یک گزینه امیدوار کننده مدیریت پزشکی بیماری‌های غیر قابل انتقال می‌باشد، زیرا سرشار از آنتی‌اکسیدان و مواد فعال زیستی است (۵۲). همچنین، مطالعات زیادی در مورد فعالیت‌های دارویی و بیولوژیکی عصاره *Ruta montana* فواید این گیاه را بر سلامت و محیط زیست نشان داده است. کارهای تحقیقاتی استفاده سنتی از گیاه *Ruta montana (RM)* را تأکید کرده است و امکان استفاده از این گونه برای درمان بسیاری از بیماری‌های مختلف با مشکلات بهداشت عمومی و بیماری‌ها مانند دیابت، اختلالات عصبی، عفونت‌ها، اختلالات سیستم تولید مثل و سرطان را نشان می‌دهد (۲۰). با وجود یافته‌های امیدوارکننده درباره اثرات ضدسرطانی گونه‌های *Ruta*، باید توجه داشت که اکثر مطالعات موجود در سطح سلول‌های سرطانی یا مدل‌های حیوانی انجام شده‌اند و داده‌های بالینی انسانی همچنان محدود است، که این موضوع تعمیم نتایج به بیماران انسانی را با چالش مواجه می‌سازد. همچنین اطلاعات کافی درباره دوزهای بهینه، فارماکوکینتیک و ایمنی ترکیبات فعال در انسان در دسترس نیست. از دیگر چالش‌های پیش رو می‌توان به بررسی ناکافی تعاملات احتمالی ترکیبات گیاهی با داروهای شیمی‌درمانی و عوارض جانبی بلندمدت آن‌ها اشاره کرد. علاوه بر این، تفاوت‌های احتمالی در ترکیبات فعال بین گونه‌های مختلف *Ruta* نیازمند شناسایی و استانداردسازی دقیق پیش از استفاده بالینی است.

نتیجه‌گیری

تحقیقات وسیعی در به‌کارگیری از گیاهان دارویی برای مقابله با انواع بیماری‌ها و از جمله سرطان صورت گرفته است. نتایج حاصل از پژوهش‌ها و آزمایشات مورد بررسی قرار گرفته، حاکی از آن است که، گیاه *Ruta* دارای خواص آنتی‌اکسیدانی،

سلول‌های سرطانی استئوسارکوم و سلول‌های بنیادی مزانشیمی سگ (Msc) تأثیر مثبت داشته و از طریق کاهش زنده ماندن سلول‌های سرطانی از فعالیت این سلول‌ها جلوگیری کرده است (۲۹). یافته‌های آزمایشگاهی مرکز پاتولوژی، تحقیق و پژوهش در سال ۲۰۱۸ نشان داد که مجموعه‌ای از ترکیبات ضدنئوپلاستیک برگرفته از گیاه سداب منجر به تقویت ایمنی، ضدتومور، تولید سمیت سلولی در برابر سلول‌های سرطانی و اختلال در انرژی سلولی می‌شود، که باعث القای آپوپتوز و اختلال همزمان تقسیم سلولی در سلول‌های تومور شده و رشد سلول‌های سرطانی را متوقف می‌کند. همچنین در پژوهشی دیگر نشان داده شد که فیتوکمیکال‌های موجود در گیاه از طریق توقف چرخه سلولی در G2M توسط القای آپوپتوز در مرگ سلول‌های سرطان کولون یا روده بزرگ تأثیر مثبت داشته است (۳۸). عصاره متانولی گیاه سداب و دو ماده مؤثر گیاه سداب به نام‌های اربورینین و فورانوآکریدون از طریق القای آپوپتوز باعث مرگ سلول‌های سرطانی در سرطان کولون، سینه و سرطان پروستات و همچنین سرطان دهانه رحم (رده سلولی HCL)، سرطان سینه (رده سلولی MCF-7) و سرطان پوست (رده سلولی A431) گردیده‌اند (۳۵،۳۴). ترکیبی بدست آمده از رقیق کردن عصاره متانولی سداب (*Ruta 6*) از طریق القای آپوپتوز باعث مهار سلول‌های سرطانی تومور مغزی (گلیوما) گردیده است (۳۶). در پژوهشی دیگر نشان داده شد که شش آلکالوئید فورانوآکریدون جدا شده از گیاه سداب با اثرات ضدتکثیری باعث مهار سلول‌های سرطانی در رده‌های سلولی سرطان پستان شده است (۴۱). در مورد گونه‌های دیگر *Ruta* و تأثیر آن‌ها بر سرطان‌ها هم نیز پژوهش‌هایی صورت گرفته است. مطالعه‌ای تحت عنوان القای آپوپتوز توسط اسانس *Ruta chalepensis L* در سلول‌های سرطان سینه انسان (MCF-7) انجام شده است. نتایج این مطالعه نشان داد که اسانس *Ruta chalepensis L* دارای فعالیت سیتوتوکسیک در برابر رده سلولی MCF-7 سرطان سینه است و از این طریق، آپوپتوز را به‌صورت وابسته به دوز و زمان القا می‌کند. بنابراین، این یافته‌ها نشان می‌دهد که پس از جداسازی ترکیبات

اما هنوز پتانسیل زیادی برای بررسی و کار بر روی گیاه سداب و گونه‌های دیگر وجود دارد.

سپاس‌گزاری

از کلیه متخصصینی که در مسیر جمع‌آوری اطلاعات این مقاله ما را یاری نموده‌اند سپاس‌گزاریم.

حامی مالی: ندارد.

تعارض در منافع: وجود ندارد.

مشارکت نویسندگان

در ایده، نگارش و ویرایش مقاله کلیه نویسندگان مشارکت داشتند.

سیتوتوکسیک، ضدالتهابی، ضدتوموری و تقویت ایمنی می‌باشد، و با تأثیر بر روی مکانیسم‌های مختلف روند بیماری از جمله جلوگیری از تکثیر سلول‌های سرطانی، القای آپوپتوز و جلوگیری از متاستاز سلول‌های سرطانی باعث توقف و مهار سلول‌های سرطانی در سرطان‌های مختلف از جمله سرطان پوست، سینه، دهانه رحم، سرطان کولون، پروستات و تخمدان گردیده است. با توجه به یافته‌های حاصل پژوهش‌های بررسی شده می‌توان گفت که گیاه روتا گونه *Ruta graveolens* (سداب) کاندیدای مناسبی برای داروهای ضدسرطانی می‌باشد.

References:

- Hanahan D, Weinberg RA. *The Hallmarks of Cancer*. Cell 2000; 100(1): 57-70.
- Siegel RL, Miller KD, Jemal A. *Cancer Statistics, 2019*. CA: A Cancer Journal for Clinicians 2019; 69(1): 7-34.
- Hooseini SF, Javanshir-Giv S, Mollaei H, Soleimani H, Sadri F, Rezaei Z. *The Importance of Hsa-Mir-28 in Human Malignancies*. Biomed Pharmacother 2023; 161: 114453.
- Askary M, Behdani MA, Mollaei H, Fallahi HR. *Evaluation of the Effects of Organic and Conventional Cultivation Practices on Phytochemical and Anti-Cancer Activities of Saffron (Crocus Sativus L)*. J Agr Sci Tech 2023; 25(1): 139-54.
- Mousavi-Jazyeri SM, Ebrahimi E, Parsania M. *Evaluation of Different Concentrations Effects of Ruta Graveolens L. Hydroalcoholic Extract in Human Cervical Cancer Cell (Hela)*. Journal of Developmental Biology 2019; 11(1): 3345-49.
- Coimbra AT, Ferreira S, Duarte AP. *Genus Ruta: A Natural Source of High Value Products with Biological and Pharmacological Properties*. J Ethnopharmacol 2020; 260: 113076.
- Hale AL, Meepagala KM, Oliva A, Aliotta G, Duke SO. *Phytotoxins from the Leaves of Ruta Graveolens*. J Agric Food Chem 2004; 52(11): 3345-9.
- Szewczyk A, Marino A, Molinari J, Ekiert H, Miceli N. *Phytochemical Characterization, And Antioxidant and Antimicrobial Properties of Agitated Cultures of Three Rue Species: Ruta Chalepensis, Ruta Corsica, and Ruta Graveolens*. Antioxidants 2022; 11(3): 592.
- Asgarpanah J, Khoshkam R. *Review Phytochemistry and Pharmacological Properties of Ruta Graveolens*. The Journal of Medicinal Plants Research 2012; 6(23): 3942-49.

- 10-Szewczyk A, Grabowski M, Zych D, Ruta Chalepensis L. *In Vitro Cultures as a Source of Bioactive Furanocoumarins and Furoquinoline Alkaloids*. Life 2023; 13(2): 457.
- 11-USDA, NRCS (N.D). *Ruta Chalepensis, The Plants Data Base (Plants, Usda. Gov)*. Greensboro, North Carolina: National Plant Data Team Retrieved. Available at: <https://plants.sc.egov.usda.gov/plant-profile/RUCH4>. Accessed 26 October 2015.
- 12-Ruta Chalepensis. *Kew Plants of the World Online*. Available at: <https://powo.science.kew.org>. Accessed 21 June 2023.
- 13-al-Said MS, Tariq M, al-Yahya MA, Rafatullah S, Ginnawi OT, Ageel AM. *Studies on Ruta Chalepensis, An Ancient Medicinal Herb Still Used in Traditional Medicine*. J Ethnopharmacol 1990; 28(3): 305-12.
- 14-Althaher AR, Oran SA, Awadallah MW, Ameen HH, Shehabi RF, Bourghli LMS, et al. *Chemical Composition, Antioxidant, and Antibacterial Activity of Ruta chalepensis L. Ethanolic Extract*. Chem Biodivers 2024; 21(4): e202400026.
- 15-Drioiche A, Amine S, Boutahiri S, Saidi S, Ailli A, Rhafouri R, et al. *Antioxidant and Antimicrobial Activity of Essential Oils and Phenolic Extracts from the Aerial Parts of Ruta Montana L. of the Middle Atlas Mountains-Morocco*. Journal of Essential Oil Bear Plants 2020; 23(5): 902-17.
- 16-Abolhasanzadeh Z, Ashrafi H, Badr P, Azadi A. *Traditional Neurotherapeutics Approach Intended for Direct Nose to Brain Delivery*. Ethnopharmacol 2017; 209: 116-23.
- 17-Driouèche A, Boutoumi H, Boucherit A. *The Performance of the Ruta Montana L. Essential Oil Bisulfite Adducts as Mixed Natural Emulsifier and A Comparison with Single Tailed Surfactant*. Journal of Dispersion Science and Technology 2020; 41(14): 2159-68.
- 18-Mohammedi H, Mecherara-Idjeri S, Hassani A. *Variability in Essential Oil Composition, Antioxidant and Antimicrobial Activities of Ruta Montana L. Collected from Different Geographical Regions in Algeria*. Journal of Essential Oil Research 2020; 32(1): 88-101.
- 19-Hammiche V, Azzouz M. *Rues: Ethnobotanique, Phytopharmacology and Toxicity*. Phytotherapie 2013; 11(1): 22-30.
- 20-Benkhaira N, Koraichi SI, Fikri-Benbrahim K, Ruta Montana. L.: *An Insight into Its Medicinal Value, Phytochemistry, Biological Properties, And Toxicity*. Journal of Herbmed Pharmacology 2023; 11(3): 305-19.
- 21-Koblovska R, Mackova Z, Vitkova M, Kokoska L, Klejdus B, Lapcik O. *Isoflavones in the Rutaceae Family: Twenty Selected Representatives of the Genera Citrus, Fortunella, Poncirus, Ruta and Severinia*. Phytochem Anal 2008; 19(1): 64-70.
- 22-Adamska-Szewczyk A, Glowniak K, Baj T. *Furochinoline Alkaloids in Plants from Rutaceae Family—A Review*. Current Issues in Pharmacy and Medical Sciences 2016; 29(1): 33-8.
- 23-Morton C, Telmer C. *New Subfamily Classification for the Rutaceae*. Annals of the Missouri Botanical Garden 2014; 99(4): 620-41.
- 24-Abdelghany A, Youssef F, Ahmed AM, Abdelgawad, Hoda SM, Abdel-Gany and Sobhy AS. *Chemical Composition of the Essential Oil from Ruta*

- Chalepensis L. Growing Wild and Its Acaricidal Activity Against the Cattle Tick Rhipicephalus Annulatus*. Egyptian Journal of Veterinary Sciences 2024; 55(4): 955-64.
- 25-Ghedjati N, Mahdeb N, Bouzidi A. Et Ouahab. *Acute and Subchronic Toxicity Study of Methanol Extract of the aerial parts of Ruta montana L. on Adult Female Wistar Rats*. Tropical Journal of Natural Product Research 2022; 6(8): 1203-09.
- 26-Boveri T. *Concerning the Origin of Malignant Tumours by Theodor Boveri. Translated and Annotated by Henry Harris*. J Cell Sci 2008; 1(121): 1-84.
- 27-Kalimuddin Mandal MD, Mohammad M, Parvin SI, Maidul Islam MD, AlRasid Hazi H. *A Short Review on Anticancer Phytochemicals*. Pharmacognosy Reviews 2023; 17(33): 11-23.
- 28-Hanahan D, Weinberg RA. *Hallmarks of Cancer: The Next Generation*. Cell 2011; 144(5): 646-74.
- 29-Valle Viana AC, Carvalho AC, Brunel Sena HS, de Oliveira Rodrigues. *Ruta Graveolens in Homeopathic Dilution Has In vitro Anti-Tumor Activity in Osteosarcoma Cells (U2OS) and Low Effect on Canine Mesenchymal Stem Cells (CTM)*. Asian Journal of Complementary and Alternative Medicine 2022; 10 (3): 58-61.
- 30-Valle V AC, de Carvalho SW, Rahme SW, Bastos Araújo AD, Malard PF, Brunel HS. *Evaluation of Cell Viability and Nitric Oxide Release after Treatment of Hepatocellular Carcinoma Cells (Hepg2) with Ultra Diluted Ruta Graveolens*. European Society of Medicine 2023; 11(12).
- 31-Gudipaty S, Conner C, Rosenblatt J, Montell D. *Unconventional Ways to Live and Die: Cell Death and Survival in Development, Homeostasis, and Disease*. Annu Rev Cell Dev Biol 2018; 34: 311-32.
- 32-Yu R, Lendahl U, Nister M, Zhao J. *Regulation of Mammalian Mitochondrial Dynamics: Opportunities and Challenges*. Front Endocrinol (Lausanne) 2020; 11: 374.
- 33-Law S, Sanyal S, Chatterjee R, Law A, Law A, Chattopadhyay S. *Therapeutic Management of Peritoneal Ascitic Sarcomatosis by Ruta Graveolens: A Study in Experimental Mice*. Pathol Res Pract 2018; 214(9): 1282-90.
- 34-Fadlalla K, Watson A, Yehualaeshet T, Turner T, Samuel T. *Ruta Graveolens Extract Induces DNA Damage Pathways and Blocks Akt Activation to Inhibit Cancer Cell Proliferation and Survival*. Anticancer Res 2011; 31(1): 233-41.
- 35- Réthy B, Zupkó I, Minorics R, Hohmann J, Ocsovszki I, Falkay G. *Investigation of Cytotoxic Activity on Human Cancer Cell Lines of Arborinine and Furanoacridones Isolated from Ruta Graveolens*. Planta Medica 2007; 73(1): 41-8.
- 36-Pathak S, Multani AS, Banerji P, Banerji P. *Ruta 6 Selectively Induces Cell Death in Brain Cancer Cells but Proliferation in Normal Peripheral Blood Lymphocytes: A Novel Treatment for Human Brain Cancer*. International Journal of Oncology 2003; 23(4): 975-82.
- 37-Torres- Alvarez A, Mendoza- Vallejo E, Machuca-Rodriguez C. *Oxidative Stress Evaluation in Cancer-Induced Stress Evaluation in Cancer-Induced Mice Treated with Ruta Graveolens L. Stem Lectins*. Journal of Life Sciences 2015; 9: 436-42.
- 38-Arora Sh, Tandon S. *DNA Fragmentation and Cell Cycle Arrest: A Hallmark of Apoptosis Induced by*

- Ruta Graveolens* in Human Colon Cancer Cells. The Faculty of Homeopathy 2015; 104: 36-47.
- 39-Althaher AR, Oran SA, Bustanji YK. *Induction of Apoptosis by Ruta Chalepensis L. Essential Oil in Human Breast Cancer Cells (MCF-7)*. Journal of Pharmacy and Pharmacognosy Research 2022; 10(1): 73-83.
- 40-Mousavi- Jazayeri SM, Ebrahimi E, Parsania M. *Evaluation of Different Concentration Effect of Ruta Graveolens L. Hydro Alcoholic Extract in Human Cervical Cancer Cells (Hela)*. Journal of Developmental Biology 2019; 11(1): 27-34.
- 41-Schelz Z, Ocsovszki I, Bózsity N, Hohmann J, Zupkó I. *Antiproliferative Effects of Various Furanoacridones Isolated from Ruta Graveolens on Human Breast Cancer Cell Lines*. Anticancer Res 2016; 36(6): 2751-58.
- 42-Gui P, Bivona TG. *Evolution of Metastasis: New Tools and Insights*. Trends in Cancer 2022; 8(2): 98-109.
- 43-Fuselier C, Dufay E, Berquand A, Terryn C, Bonnomet A, Molinari M, et al. *Dynamized Ultra-Low Dilution of Ruta Graveolens Disrupts Plasma Membrane Organization and Decreases Migration of Melanoma Cancer Cell*. Cell Adh Migr 2022; 17(1): 1-13.
- 44-Ratheesh M, Helen A. *Anti-Cancer Inflammatory Activity of Ruta Graveolens Linn on Carrageenan Induced Paw Edema in Wistar Male Rats*. African Journal of Biotechnol 2007; 6(10): 1209-11.
- 45-Karavi A, Shahanipour K, Monajemi R. *Compare Antioxidant and Cytotoxic Effects of Aqueous and Hidroalcoholic Extracts of Ruta Graveolens on DU145 Cell Line*. Biology of Iran 2017; 30(3): 345-52.
- 46-1Mojzis J, Varinska L, Mojzisova G, Kostova I, Mirossay L. *Antiangiogenic Effects of Flavonoids and Chalcones*. Pharmacol Res 2008; 57(4): 259-65.
- 47-Koper K, Wileński S, Koper A. *Advancements in Cancer Chemotherapy*. Physical Sciences Reviews 2023; 8(4): 583-604.
- 48-Rao B. *Bioactive Phytochemicals in Indian Foods and their Potential in Health Promotion and Disease Prevention*. Asia Pac J Nutr 2003; 12: 9-22.
- 49-Ichikawa H, Nakamura Y, Kashiwada Y, Aggarwal Bb. *Anticancer Drugs Designed by Mother Nature: Ancient Drugs but Modern Targets*. Curr Pharm Des 2007; 13: 3400-16.
- 50-Fan TP, Yeh JC, Leung KW, Yue PYK, Wong RNS. *Angiogenesis: From Plants to Blood Vessels*. Trends Pharmacol Sci. 2006; 27(6): 297-309.
- 51-Arzi L, Mollaei H, Hoshyar R. *Countering Triple Negative Breast Cancer via Impeding Wnt/ β -Catenin Signaling a Phytotherapeutic Approach*. Plants 2022; 11: 2191.
- 52-ALMasoudi LM, Hamdi H, Zaid AA. *Chemical Composition, Antifungal, Antibacterial, Antioxidant, Antiviral and Cytotoxic Activities of Ruta Chalepensis L. Fixed Oil from Saudi Arabia*. Journal of Biobased Materials and Bioenergy 2024; 18(4): 701-9.

Evaluation of Anticancer Potential and Bioactive Compounds in Three Medicinal Species of the Genus *Ruta*: A Review Study

Kosar Karimian¹, Homa Mollaei^{*2}, Maryam Naseroleslami³

Review Article

Introduction: Cancer remains one of the leading causes of mortality worldwide and in Iran. Common treatment approaches such as chemotherapy, radiotherapy, and surgery often have limited effectiveness and may lead to substantial adverse effects. Therefore, medicinal plants have gained increasing interest due to their lower toxicity and high therapeutic potential, especially in cases where cancer cells become resistant to conventional treatments. One of the notable medicinal plant genera is *Ruta*, from the *Rutaceae* family, which includes species such as *Ruta graveolens*, *Ruta chalepensis*, and *Ruta montana*.

Methods: This study was conducted as a systematic review. Relevant articles were searched using keywords such as *Rutaceae*, *Ruta graveolens*, *Ruta montana*, cancer, metastasis, and apoptosis within the PubMed and Google Scholar databases from 2003 to 2024. The inclusion criteria consisted of studies related to the anticancer effects and bioactive compounds of the three species. In total, 51 articles met the inclusion criteria, while 29 were excluded due to lack of relevant or failure to meet the required standards.

Results: The reviewed findings show that various *Ruta* species contain secondary metabolites, particularly flavonoids, which possess antioxidant, anti-inflammatory, immune-stimulating, and apoptosis-inducing properties in cancer cells. These plants have demonstrated inhibitory effects on cancer cell proliferation and metastasis in different experimental models.

Conclusion: *Ruta* species may function as effective complementary agents when used alongside conventional cancer therapies. This article provides valuable insights for future experimental and clinical research on the therapeutic potential of these plants in cancer treatment.

Keywords: *Ruta graveolens*, *Rutaceae*, *Ruta montana*, *Ruta chalepensis*, cancer, metastasis, apoptosis, anticancer compounds.

Citation: Karimian K, Mollaei H, Naseroleslami M. "Evaluation of Anticancer Potential and Bioactive Compounds in Three Medicinal Species of the Genus *Ruta*: A Review Study". *J Shahid Sadoughi Uni Med Sci* 2026; 34(2): 9892-9908.

¹M.Sc. in Cellular and Molecular Biology, Faculty of Advanced Sciences and Technologies, Islamic Azad University, Tehran Medical Branch, Tehran, Iran.

²Department of Biology, Faculty of Science, University of Birjand, Birjand, Iran.

³Department of Cellular and Molecular Biology, Faculty of Advanced Sciences and Technologies, Islamic Azad University, Tehran Medical Branch, Tehran, Iran.

*Corresponding author: Tel: 915 562 4568, Email: hmollaei@birjand.ac.ir