نقش مواد شیمیایی گیاهی در حساس سازی شیمیایی سلول های سرطان‌های خونی به داروهای شیمی درمانی

۱-علیرضا قربانخانلو

۱-دانشجوی دکتری عمومی دامپزشکی دانشگاه ارومیه

Email: Alirezaghorbankhanloo@gmail.com

چکیده

علیرغم پیشرفت های قابل توجهی که در درمان سرطان طی چند دهه گذشته انجام شده است، سرطان همچنان یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است که سالانه حدود ۹/۶ میلیون نفر را می کشد. چالش اصلی برای موفقیت در درمان، مقاومت شیمیایی در سلول‌های سرطانی در برابر عوامل شیمی‌درمانی مرسوم از طریق مدولاسیون مسیرهای سیگنالینگ بقا و انکوژنیک است. بنابراین، حساس کردن سلول‌های سرطانی به داروهای معمولی با استفاده از داروهای چند هدفه‌ای که مسیرهای بقا و انکوژن را سرکوب می‌کنند، به صورت تنها یا ترکیبی، یک استراتژی نوظهور برای غلبه بر مقاومت دارویی است. در طی چند دهه گذشته مواد شیمیایی گیاهی مانند کورکومین(Curcumin)، رسوراترول(Resveratrol)، توکوترینول(Tocotrienol) و کوئرستین(Quercetin) به دلیل خواص کمتر سمی و چند هدفه خود به عنوان عوامل شیمیایی حساس کننده بالقوه در سلول های سرطانی ظاهر شده اند. مطالعات پیش بالینی و بالینی متعددی، پتانسیل آن‌ها را برای جلوگیری از مقاومت دارویی و حساس کردن سلول‌های سرطانی به عوامل شیمی‌درمانی با تعدیل چندین ژن/پروتئین یا مسیرهایی که عوامل کلیدی را در طول رشد و پیشرفت تومورها تنظیم می‌کنند. این تنظیم شامل مهار پروتئین‌های ضد آپوپتوز، فعال‌سازی پروتئین های پیش آپوپتوزی، کاهش بیان فاکتورهای رونویسی مختلف، کموکاین ها، آنزیم ها، مولکول های چسبندگی سلولی، تیروزین کینازها و تنظیم کننده های چرخه سلولی می‌شود. بنابراین در آینده نزدیک، عوامل شیمیایی حساس کننده جایگاه ویژه ای در درمان سرطان خواهند داشت. این بررسی جامع داده‌های به‌دست‌آمده از مطالعات مختلف in vitro، in vivo، و بالینی را خلاصه می‌کند تا دید جدیدی برای کاربرد عوامل به‌دست‌آمده از "طبیعت" به‌عنوان حساس‌کننده‌های شیمیایی بالقوه برای تحقیق و توسعه بیشتر داروهای سرطان ارائه کند.

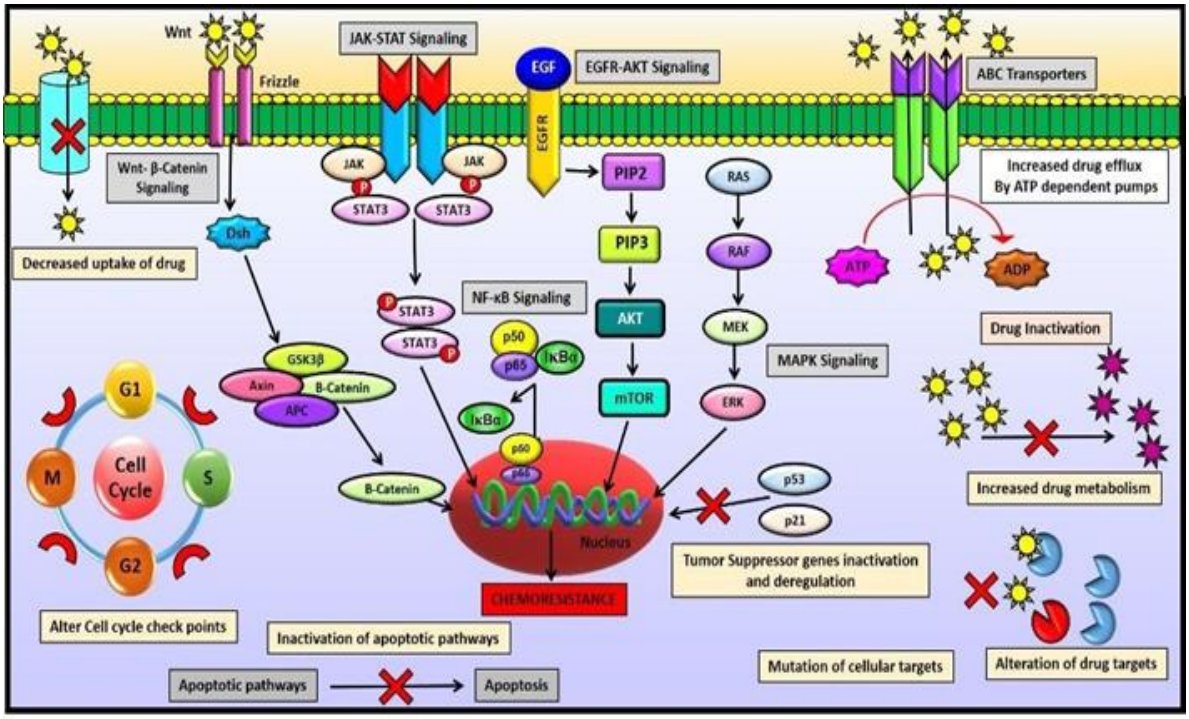
کلمات کلیدی: سرطان، مقاومت شیمیایی، حساسیت شیمیایی، مواد شیمیایی گیاهی، داروهای چند هدفه

۱. مقدمه

علیرغم پیشرفت های قابل توجه در درک عوامل خطر، استراتژی های درمانی و پیش آگهی سرطان، تا به امروز، سرطان یکی از علل اصلی مرگ و میر در سراسر جهان است. سرطان مجموعه وسیعی از بیماری‌های نئوپلاستیک را شامل می‌شود که به دلیل اختلالات در مسیرهای سیگنالینگ متعدد و همچنین تغییرات بیش از ۵۰۰ ژن مختلف ایجاد می‌شود که ۱۰تا۳۰ سال طول می‌کشد تا علائم

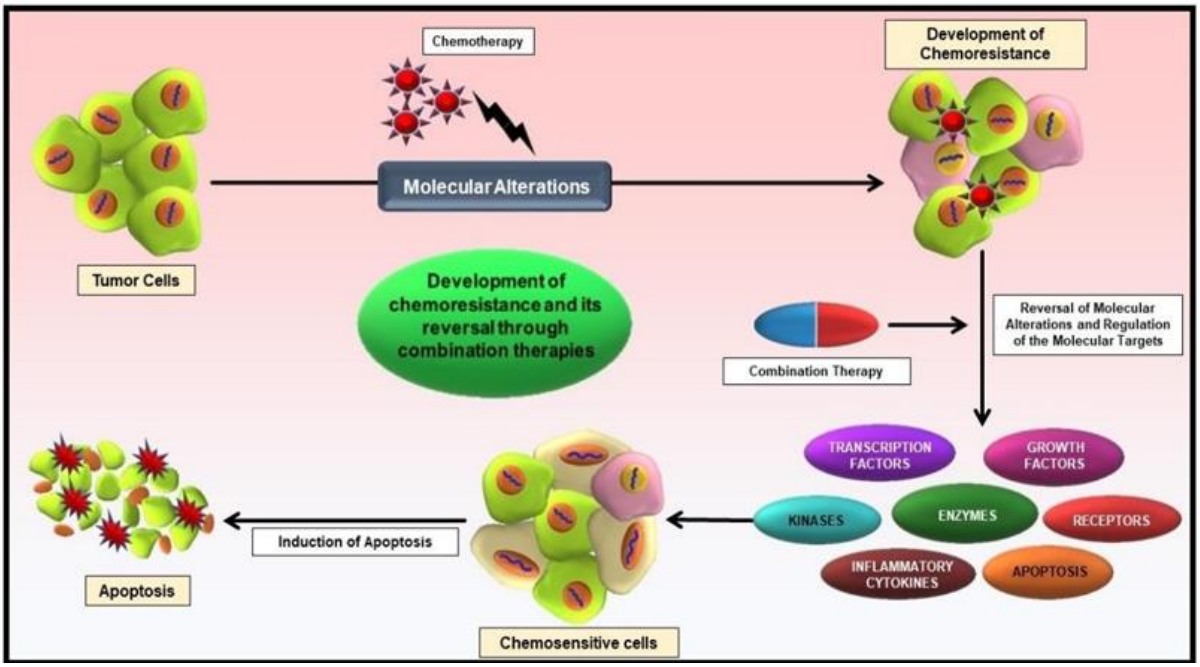
آشکار شوند. تحقیقات گسترده در چند دهه گذشته گزارش کرده‌اند که بیشتر سرطان ها به دلیل اختلال در تنظیم محصولات ژنی ایجاد می شوند که شامل فاکتورهای رشد (به عنوان مثال، فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فاکتور رشد اپیدرمی (EGF) و فاکتور رشد شبه انسولین ۱ (IGF-1)) ، گیرنده های فاکتور رشد (به عنوان مثال، گیرنده EGF (EGFR)، گیرنده VEGF (VEGFR) و گیرنده IGF-1 (IGF-1R)) ، سایتوکاین های التهابی (به عنوان مثال، فاکتور نکروز تومور (TNF)، اینترلوکین‌ها (IL-6 و IL-1)، آنزیم های التهابی (به عنوان مثال، سیکلواکسیژناز-2 (COX-2)، فسفولیپاز A2 (PLA2)، ۵-لیپوکسیژناز(5-LOX)) ، پروتئین های ضد آپوپتوز (به عنوان مثال، لنفوم سلول های B 2 (Bcl-2)، لنفوم سلول B بسیار بزرگ (Bcl-xL)، پروتئین مهاری شبه FLICE سلولی (cFLIP)، مهارکننده آپوپتوزIAP-1، IAP-2 و survivin، پروتئین های پیش آپوپتوزی (مانند TNF، لیگاند القا کننده آپوپتوز مرتبط با فاکتور نکروز تومور (TRAIL) و Fas)، پروتئین کینازها (مانند Src)، سرکوبگرهای تومور (مانند p53 و رتینوبلاستوما) و بسیاری از عوامل رونویسی (به عنوان مثال ، فاکتور هسته ای کاپا B (NF-κB))، مبدل سیگنال و فعال کننده رونویسی 3 (STAT3)، پروتئین فعال کننده 1، گیرنده γ فعال شده توسط تکثیرکننده پراکسی زوم (PPARγ) و عامل القایی با هیپوکسی 1 (HIF-1))[1]. تومورهای بدخیم مسیرهای سیگنالینگ پرولیفراتیو فعال را حفظ می‌کنند، مکانیسم‌های نامیرایی همانندسازی را به دست می‌آورند و با تنظیم پروتئین‌های ضد و پیش آپوپتوزی مقاومت بالاتری در برابر مرگ سلولی دارند [2–4]. علاوه بر این، تومورها سنتز فاکتورهای رگ زایی را افزایش می دهند و متابولیسم سلولی را به منظور به دست آوردن مواد مغذی بیشتر تعدیل می کنند [2،5]. تحقیقات گسترده نشان داده است که سرطان را می توان با روش درمانی استاندارد فعلی، یعنی داروهای شیمی درمانی، که اسیدهای نوکلئیک، پروتئین ها و مسیرهای سیگنالینگ انکوژنیک را هدف قرار می دهند، سرکوب کرد. سازمان غذا و دارو (FDA) بیش از ۳۰۰ داروی شیمی درمانی مانند تاکسول، آلکالوئیدهای وینکا و مشتقات آنها، 5-فلوراوراسیل (5-FU)، آنالوگ های پلاتین، erlotinib، sunitinib، nivolumab، ipilimumab، pembrolizumab و Olaparib را به همراه ترکیبی از این داروها برای درمان سرطان را تایید کرده است. با این حال، اکثر این داروهای ضد سرطان مورد تایید FDA بسیار سمی هستند و به عنوان القا کننده مقاومت شیمیایی در سلول‌های سرطانی که منجر به عود تومور و متاستاز می‌شود، شناخته شده‌اند، بنابراین خواص ضد سرطانی آنها را محدود می‌کنند [6–13]. از این رو، شکست شیمی‌درمانی‌های موجود عمدتاً به توسعه مقاومت شیمیایی سلول‌های سرطانی و سمیت غیر اختصاصی برای سلول‌های طبیعی نسبت داده می‌شود [14، 15]. به خوبی شناخته شده است که سرطان از تغییر مسیرهای مولکولی متنوع ناشی می شود. از این رو، نتیجه درمان با عوامل شیمی درمانی مرسوم موجود هنوز در بیماران ضعیف باقی می ماند، زیرا این درمان ها یک یا چند پروتئین یا مسیر را هدف قرار می دهند. به همین دلیل، داروهای مرسوم در دوزهای بالا برای از بین بردن سلول های سرطانی تجویز می شوند که اثرات بدتری از خود بیماری ایجاد می کنند [6]. اگرچه استفاده از این عوامل برای کشتن سلول های سرطانی شناخته شده است، اما آنها همچنین به طور همزمان بسیاری از مسیرهای بقا را فعال می کنند که در نهایت منجر به القای مقاومت دارویی می شود که معمولاً مقاومت شیمیایی نامیده می شود. مقاومت شیمیایی زمانی ایجاد می‌شود که سلول‌های سرطانی توانایی مقاومت در برابر اثرات شیمی‌درمانی را پیدا می‌کنند و به دو نوع مختلف طبقه‌بندی می‌شوند، یعنی ذاتی (از قبل) و اکتسابی (القا شده توسط داروها) [15]. توسعه مقاومت شیمیایی در سلول‌های توموری شامل مکانیسم‌های مولکولی مختلفی مانند تنظیم ورود و خروج دارو از طریق خانواده انتقال‌دهنده کاست اتصالی ATP (ABC)، مهار مرگ سلولی، تغییرات در متابولیسم و تخریب دارو، عوامل اپی ژنتیک، غیرفعال‌سازی عوامل شیمی‌درمانی، جهش هدف دارویی، بهبود ترمیم DNA و تغییرات سیگنال دهی فاکتور رشد است. این عوامل یا به طور مستقل یا به صورت ترکیبی از طریق مسیرهای سیگنالینگ مختلف عمل می کنند [9,16–21]. به عنوان مثال،

گزارش شده است که بیان بیش از حد NF-kB،EGFR و STAT3 را فعال می کند که منجر به مقاومت شیمیایی و پیش آگهی ضعیف در گلیوما و سرطان ریه می شود [22]. بیان بیش از حد پروتئین کیناز اختصاصی سرین/ترئونین Akt همچنین باعث ایجاد مقاومت در سلول‌های سرطان سلول غیر کوچک ریه (NSCLC) به عوامل شیمی‌درمانی مانند سیس پلاتین (CIP) از طریق تنظیم مثبت پروتئین ضد آپوپتوز، Bcl-xL و به تاخیر انداختن فعال‌سازی ژن سرکوبگر تومور p53 شد [23]. مشاهده شد که جهش K-ras باعث القای مقاومت شیمیایی اولیه در سلول‌های سرطان ریه به داروهای ضد سرطان مانند gefitinib (GEF)، erlotinib و sunitinib [23] می‌شود. علاوه بر این، P–گلیکوپروتئین (P-gp) که توسط ژن مقاومت چند دارویی 1 (MDR1) کد می‌شود، باعث افزایش جریان ترکیبات آمفی پاتیک و آبگریز می شود و بنابراین مکانیسم های غیرفعال سازی دارو را القا می کند [23]. همچنین گزارش شده است که افزایش فعال شدن مسیرهای سیگنالینگ مانند پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن (MAPK) و مسیرهای فسفوئینوزیتید 3–کیناز (PI3K) تکثیر و بقای سلولی را از طریق القای بیوشیمیایی یا جهش افزایش می دهد و در نتیجه یک فنوتیپ مقاوم به شیمی درمانی ایجاد می کند [24]. همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است مکانیسم های مولکولی مختلفی در ایجاد مقاومت شیمیایی نقش دارند. مقاومت شیمیایی یک محدودیت عمده برای استفاده از رژیم های شیمی درمانی است و محققان را وادار می کند تا بر روی یافتن ترکیبات جدید و بی خطری تمرکز کنند که می توانند مقاومت شیمیایی را سرکوب کنند و سلول های سرطانی را به طور قابل توجهی نسبت به داروهای شیمی درمانی حساس کنند.



شکل ۱. ایجاد مقاومت شیمیایی در سلول‌های سرطانی مکانیسم‌های مولکولی مختلفی مانند تنظیم ورود و خروج دارو از طریق خانواده ناقل ABC، کاهش مرگ سلولی، تغییر در اهداف دارویی، عوامل اپی ژنتیک، غیرفعال‌سازی عوامل شیمی‌درمانی، غیرفعال‌سازی و عدم تنظیم ژن‌های سرکوبگر تومور، جهش اهداف سلولی، بهبود ترمیم DNA و تغییرات سیگنال دهی فاکتور رشد را شامل می‌شود.

ایجاد حساسیت شیمیایی استراتژی است که به طور گسترده برای افزایش فعالیت یک دارو از طریق ترکیب آن با داروی دیگر برای غلبه بر مقاومت شیمیایی استفاده می شود. عامل حساس کننده شیمیایی باید کمتر سمی باشد، چند هدفه باشد و باید بتواند سلول های سرطانی را از طریق مهار یک یا چند مسیر سیگنال دهی درگیر در مقاومت شیمیایی، ترجیحا چندین مسیر، به داروهای شیمی درمانی حساس کند. ترکیب داروهای شیمی درمانی موجود با عوامل چند هدفه ایمن با القای اثرات هم‌افزای ضد سرطانی از طریق سرکوب ژن ها، پروتئین ها و مسیرهای مسئول مقاومت شیمیایی و مدولاسیون همزمان اهداف مولکولی مختلف که در توسعه سرطان نقش دارند، نتایج مطلوبی به همراه داشته است؛ در نتیجه باعث حساس شدن سلول های سرطانی به داروهای معمولی و افزایش اثر آنها در حداقل دوز می‌شوند [6]. یافته‌های in vitro، in vivo و بالینی نشان داده است که فیتوکمیکال‌ها با تجویز دوزهای بالا برای درمان بدخیمی‌های مختلف و همچنین برای حساس کردن سلول‌های سرطانی به عوامل شیمی‌درمانی، ایمن، کمتر سمی، مقرون‌به‌صرفه و مؤثر هستند. [25،26]. روند ایجاد مقاومت شیمیایی و معکوس شدن آن از طریق درمان های ترکیبی در شکل ۲ نشان داده شده است. اهداف مولکولی مختلف درگیر در حساسیت شیمیایی در شکل ۳ نشان داده شده است.



شکل۲. ایجاد مقاومت شیمیایی در سلول های تومور و معکوس شدن آن از طریق درمان های ترکیبی. سلول های سرطانی از طریق تغییرات مولکولی مسیرهای سیگنالینگ مختلف، در برابر داروهای شیمی درمانی مختلف مقاومت شیمیایی ایجاد می کنند. درمان ترکیبی فیتوکمیکال ها همراه با داروهای شیمی درمانی به معکوس کردن تغییرات مولکولی و تنظیم اهداف مختلف مولکولی کمک می کند که در نهایت باعث حساسیت شیمیایی سلول های سرطانی می شود.

شکل۳. اهداف مولکولی مختلف مانند آنزیم‌ها، فاکتورهای رشد، گیرنده‌ها، فاکتورهای رونویسی، کینازها، پروتئین‌های آپوپتوتیک، سایتوکین‌های التهابی و سایر عوامل دخیل در حساسیت شیمیایی سلول‌های سرطانی. AAPK: پروتئین کیناز فعال شده با اتوفسفوریلاسیون. AATF-1: آریلامین N-استیل ترانسفرازها. AHR: گیرنده هیدروکربنی آریل. ATPase: آدنوزین تری فسفات. BAD: پروموتر مرگ مرتبط باBcl-2. Ca2+PK : پروتئین کیناز وابسته به +CREB-BP.Ca2 : پروتئین متصل شونده به CTGF.CREB : فاکتور رشد بافت همبند. DFF-40: فاکتور ۴۰ قطعه قطعه شدن DNA .DNA pol: پلیمراز. EGR-1: پاسخ رشد اولیه-1. ELAM-1: مولکول چسبندگی اندوتلیال-لکوسیت 1. EPCR: گیرنده پروتئین C اندوتلیال. ERE: عنصر پاسخ الکتروفیل؛ FAK: کیناز چسبندگی کانونی. Fas R: گیرنده FGF .Fas/CD95 : فاکتور رشد فیبروبلاست. FPT: پروتئین ترانسفراز فارنسیل. GCL: گلوتامیل سیستئین لیگاز. GST: گلوتاتیون-S-ترانسفراز؛ H2R: گیرنده هیستامین H2. HER-2: گیرنده 2 فاکتور رشد اپیدرمی انسانی. HGF: فاکتور رشد هپاتوسیت. Hsp-70: پروتئین شوک حرارتی-70; IL-1R AK: کیناز مرتبط با گیرنده IL-1. IL-8R : گیرنده IL-8. IR : گیرنده اینتگرین. ITR: گیرنده تری فسفات اینوزیتول. LDLR: گیرنده لیپوپروتئین با چگالی کم. MaIP: پروتئین التهابی ماکروفاژ. MCP: پروتئین جذب کننده شیمیایی مونوسیت. MIP: پروتئین مهار مهاجرت. MDRP: پروتئین مقاوم به چند دارو. NGF: فاکتور رشد عصبی. NQO-1: NAD[P]H کینون اکسیدوردوکتاز-1. ODC: اورنیتین دکربوکسیلاز. PAK: پروتامین کیناز؛ PDGF: فاکتور رشد مشتق از پلاکت. PhPD: فسفولیپاز D. PKA : پروتئین کیناز آ. PKB: پروتئین کیناز ب.Pp60c-tk : پروتوآنکوژن تیروزین-پروتئین کیناز PTK. Src : پروتئین تیروزین کیناز.Src-2: کمک فعال کننده گیرنده استروئیدی 2; TF: ترانسفرین. TGF-β1: فاکتور مبدل رشد بتا 1. TMMP-3: مهارکننده بافتی متالوپروتئیناز-3. uPA: فعال کننده پلاسمینوژن نوع اوروکیناز. VCAM-1: پروتئین چسبندگی سلول های عروقی 1. WTG-1: ژن تومور ویلمز 1

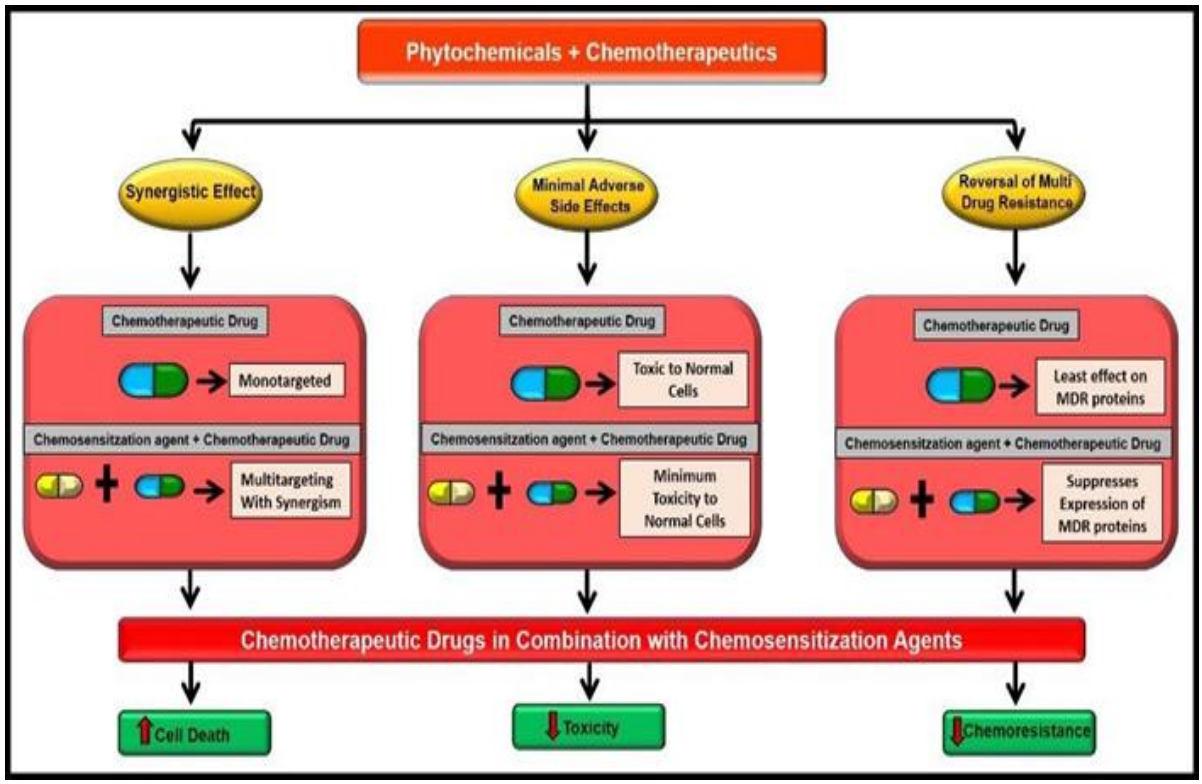
در طی چند سال گذشته، طیف وسیعی از فیتوکمیکال‌های چند هدفه برای بهبود اثربخشی شیمی‌درمانی مرسوم مورد بررسی قرار گرفته‌اند و چندین بررسی نقش آن‌ها را به عنوان حساس‌کننده‌های شیمیایی در سرطان‌های مختلف مستند کرده‌اند. به عنوان مثال، در سال ۲۰۱۶، حسین و همکاران [27] نقش پلی فنول های طبیعی در محافظت از سلول های طبیعی و حساس شدن سلول های تومور به درمان سرطان را مورد بحث قرار دادند. به طور مشابه، تورینی و گروهش [28] یک مرور کلی با ذکر کورکومین و سولفورافان

(SFN) به عنوان عوامل طبیعی برای غلبه بر مقاومت شیمیایی ارائه کردند. علاوه بر این، اولیویرا جونیور و همکاران [29] مطالعات پیش بالینی شامل استفاده از مواد شیمیایی گیاهی به عنوان عوامل شیمیایی حساس کننده سلول های سرطانی به داروهای شیمی درمانی را خلاصه کردند. علاوه بر این، وینود و همکاران [30] همچنین پتانسیل مواد شیمیایی گیاهی فنولی، یعنی کورکومین، کورستین، جنیستئین، امودین، اپی گالوکاتچین گالات و رسوراترول را به عنوان حساس کننده های شیمیایی مورد بحث قرار دادند و پتانسیل درمانی آنها را که از آزمایشات بالینی به دست آمده بود را ذکر کردند. مطالعه دیگری نشان داد که فیتوکمیکال ها و مشتقات جدید آن ها می توانند به طور قابل توجهی عوامل متعدد خود نوسازی را که با سلول های بنیادی سرطانی (CSCs) مرتبط هستند تعدیل کنند [31]. فیتوکمیکال ها همچنین می توانند از استرس التهابی و اکسیداتیو ایجاد شده در فرآیند سرطان زایی از طریق عملکرد مسیرهای سیگنال دهی سلولی متعدد جلوگیری کنند [32–36]. علاوه بر این، خواص آنتی اکسیدانی و ضد التهابی فیتوکمیکال ها همچنین می تواند عوارض جانبی شدیدی مانند سمیت کلیوی ناشی از CIP را که در نتیجه درمان داروهای شیمی درمانی ایجاد می شود، بهبود بخشد [37]. مهمتر از همه، این عوامل طبیعی همچنین برای تقویت اثر سیتوتوکسیک داروهای ضد سرطان، با القای مرگ سلولی از طریق فعال سازی اهداف پروآپوپتوتیک، تقویت زمان اقامت داروی شیمی درمانی در سلول های سرطانی، ایجاد آسیب DNA یا تنظیم بیان اهداف دارویی تغییر یافته/بدون تغییر، یک اثر هم افزایی در سلول های مقاوم به شیمی درمانی ایجاد می کنند [38،39]. رسوراترول یکی از این عوامل است که به خوبی به عنوان یک حساس کننده شیمیایی در سلول های سرطانی ثابت شده است [40]. سایر پلی فنل های گیاهی، به ویژه جنیستئین، اپی گالوکاتچین گالات (EGCG) و کورکومین، که اثر مهاری پروتئازوم را نشان می دهند، نیز به عنوان حساس کننده های شیمیایی بالقوه عمل می کنند و اثربخشی درمانی داروهای شیمی درمانی را افزایش می دهند [41]. بنابراین، یک رویکرد چند هدفه، مانند ترکیب داروهای شیمی‌درمانی با حساس کننده‌های شیمیایی طبیعی، چشم‌انداز امیدوارکننده‌ای را در درمان چندین سرطان ارائه می‌دهد [11،42]. با این حال، تا کنون هیچ بررسی جامعی در دانش ما وجود ندارد که اهمیت حساس سازی شیمیایی را توصیف کند و پتانسیل مواد فیتوکمیکال حساس‌کننده شیمیایی و همچنین همتایان ترکیبی آن‌ها را برای درمان سرطان تحلیل کند. بنابراین، بررسی جامع فعلی برای بحث در مورد پیشرفت‌های اخیر در استفاده از فیتوکمیکال‌ها به‌عنوان حساس‌کننده‌های شیمیایی طراحی شده است. در این بررسی، ما پتانسیل ۳۲ ماده شیمیایی گیاهی را به عنوان استراتژی‌های جایگزین برای درمان سرطان به همراه مکانیسم‌های مولکولی آنها در حساسیت شیمیایی در انواع مختلف سرطان خون مورد بحث قرار داده‌ایم. علاوه بر این، ما استفاده از فیتوکمیکال های ترکیبی را به عنوان عوامل جدید برای مقابله با مقاومت شیمیایی با غلبه بر محدودیت های عوامل طبیعی مانند فراهمی زیستی و جذب ضعیف را خلاصه کرده ایم.

۲. حساسیت زایی شیمیایی سلول های سرطانی توسط مواد شیمیایی گیاهی

بررسی متون علمی اثر ایجاد حساسیت شیمیایی فیتوکمیکال ها را در سرطان های مختلف نشان داده است. در میان همه این عوامل طبیعی، کورکومین جدا شده از زردچوبه، به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته است که دارای مزایای درمانی فراوان و طیف وسیعی از اثرات دارویی است، به عنوان مثال، این دارو فعالیت آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد تکثیری و ضد رگ زایی دارد و عاری از سمیت شدید است [43]. اثر چند هدفی کورکومین آن را به یک عامل شیمی درمانی عالی برای درمان سرطان های مختلف تبدیل می کند. این ترکیب تغییرات اپی ژنتیکی را تقویت می کند، به عنوان مثال، می تواند فعالیت هیستون استیلاز و داستیلاز و همچنین دی متیلاسیون را با فعال کردن ریزآرناهای (miRNAs) سرکوب کننده تومور و سرکوب ریزآرنا های انکوژنیک تنظیم کند و در نتیجه از پیشرفت

سرطان جلوگیری کند[4] . همراه با کورکومین، سایر مواد شیمیایی گیاهی مانند آپیژنین، بربرین، اسید بتولینیک، اسید بوسولیک، بوتئین، بتاکاروتن، کپسایسین، کاردومینین، سلاسترول، EGCG، فیستین، دیوسژنین، امبلین، اسسین، گامبوژیک اسید، گارسینول، ژنیسترون، هونوکیول، ایندول-3-کاربینول (I3C)، منگیفرین، پیپرین، پیپرلونگومین، کوئرستین، رسوراترول، SFN، تیموکینون (TQ)، توکوترینول (T3)، اسید اورسولیک و ویتافرین پتانسیل بسیار زیادی برای هدف قرار دادن مسیرهای سلولی و مولکولی متنوع نشان داده اند و به طور گسترده به عنوان کاندیداهای داروهای ضد سرطان برای درمان های ترکیبی در سرطان های مختلف در محیط های پیش بالینی و بالینی مختلف مورد مطالعه قرار گرفته اند. مزایای ترکیب فیتوکمیکال ها با داروهای شیمی درمانی استاندارد در شکل ۴ نشان داده شده است. در ادامه نیز اطلاعات به روز و جامعی در مورد استفاده از این مواد گیاهی حساس کننده شیمیایی در محیط های مختلف in vitro، in vivo و بالینی ارائه می‌شود.



شکل۴. مزایای ترکیب مواد شیمیایی گیاهی با داروهای شیمی درمانی استاندارد. شیمی درمانی های مرسوم که برای درمان و پیشگیری از سرطان استفاده می شود اغلب با عوارض جانبی نامطلوب و ایجاد مقاومت شیمیایی همراه است. فیتوکمیکال های به دست آمده از مواد گیاهی دارای پتانسیل ضد سرطانی بسیار زیادی هستند. آنها مقرون به صرفه هستند، حداقل عوارض جانبی دارند و به راحتی در دسترس هستند. داروهای شیمی درمانی عمدتاً تک هدفه هستند و در سلول های طبیعی سمیت نشان می دهند. با این حال، در ترکیب با فیتوکمیکال‌های مختلف، به عنوان عوامل چند هدفه عمل می‌کنند و برای سلول‌ها و بافت‌های طبیعی غیرسمی هستند.

۳. سرطان های خونی

لوسمی، سرطان خون و مغز استخوان، یک بیماری به شدت ناهمگون(Heterogenous) است و حدود ۹۰ درصد از این موارد سرطان عمدتاً در بزرگسالان تشخیص داده می شود که شایع ترین انواع آن لوسمی میلوئیدی مزمن (CML) (۳۸ درصد) و لوسمی میلوئید حاد(AML) (۳۰٪) است. مقاومت شیمیایی به عنوان یک مانع اصلی برای درمان موفقیت آمیز لوسمی عمل می کند که در نهایت منجر به پیشرفت تومور عود کننده می شود [44]. چندین مطالعه اثر کورکومین را در برابر سلول های سرطان خون شناسایی کرده اند. مطالعه Houseini El- و همکاران [45] نشان داد که ترکیب کورکومین همراه با تورین دارای اثر درمانی قوی علیه سرطان خون است. علاوه بر این، ترکیب کورکومین با اسید رتینوئیک تمام ترانس (ATRA) بیان CD11b را فعال کرد و فسفوریلاسیون Akt را افزایش داد، در نتیجه تمایز سلول‌های لوسمی پرومیلوسیتیک حاد مقاوم به ATRA، NB4-R1 را تقویت کرد [46]. مطالعه دیگری نشان داد که ترکیب کورکومین و تری اکسید آرسنیک با کاهش بیان PARP، Bcl-2 و افزایش بیان Bax در سلول‌های KG1a، کاهش در تکثیر سلولی و القای آپوپتوز را نشان می‌دهد [47]. علاوه بر این، اثربخشی درمانی imatinib mesylate و cytarabine توسط کورکومین از طریق تعدیل پروتئین‌های شوک حرارتی (HSPs) از طریق HDAC6 در سلول‌های لوسمی افزایش یافت [48]. علاوه بر این، چندین مطالعه in vitro نشان داده اند که کورکومین به طور قابل توجهی سلول های لوسمیک را به سایر عوامل ضد سرطانی مانند DOX، TOF، ETP، MET، L-ASP، اسید کارنوزیک، سیلیبینین، لونیدامین، والپروئیک اسید، راپامایسین، اریترومایسین و تریکوستاتین A حساس می کند. [49–59]. یک مطالعه in vitro نشان داد که کورستین، همراه با کورکومین از طریق افزایش ROS و کاهش پتانسیل غشای میتوکندری در سلول‌های لوسمی میلوئیدی مزمن، آپوپتوز را القا می‌کنند [60]. همچنین گزارش شده است که درمان همزمان سلول‌های لوسمی با امبلین و مهارکننده PI3K LY294002 یا امبلین و سلاسترول فعالیت ضد توموری افزایش یافته‌ای را نشان می‌دهد [62,61]. در مطالعه دیگری مشخص شد که I3C باعث افزایش حساسیت به فلودارابین در سلول‌های لوسمی لنفوسیتی مزمن (CLL) از طریق کاهش مهارکننده مرتبط با X پروتئین آپوپتوز (XIAP) و مهارکننده سلولی پروتئین آپوپتوز 1/2 (cIAP) و افزایش آپوپتوز وابسته به کاسپاز ۹ می‌شود [63]. مطالعات همچنین نشان داده اند که کورستین دارای پتانسیل بالایی به عنوان حساس کننده شیمیایی در سلول های لوسمی است. به عنوان مثال، کورستین با مهار قابل توجهی از تکثیر سلول‌های لوسمی اولیه و بقای طولانی‌مدت، و کاهش آسیب میوکارد موش‌های لوسمی T-ALL غیر تحت تابش، آن‌ها را به ADM حساس کرد [64]. سایر درمان های ترکیبی مانند رسوراترول و تری اکسید آرسنیک، TQ و DOX فعالیت ضد سرطانی هم افزایی را در سلول های لوسمیک در شرایط in vitro نشان می دهند [66,65]. مولتیپل میلوما (MM)، یک اختلال بدخیم سلول های پلاسما، تقریباً ۱۰ درصد از کل بدخیمی های هماتولوژیک را تشکیل می دهد و همچنان یک بیماری صعب العلاج است. پاتوژنز این بیماری پیچیده است و تقریباً همه بیماران در نهایت عود می کنند و مقاومت دارویی ایجاد می کنند. مشاهده شده است که سلاسترول با افزایش مهاجرت و تهاجم در مدل موش زنوگرافت MM، اثر ضد سرطانی BTZ را تحریک می کند [67]. سانگ و همکاران [68] گزارش کردند که کورکومین به طور موثری سلول های MM را به تالیدومید و BTZ از طریق کاهش NF-kB و محصولات ژنی تنظیم شده آن حساس می کند. اثر ترکیبی کورکومین با سایر ترکیبات بر علیه MM مورد مطالعه قرار گرفته است و بسیار امیدوارکننده است. به عنوان مثال، کورکومین در ترکیب با بورتزومیب (BTZ)، فسفوریلاسیون STAT3 و ERK ناشی از گیرنده IL-6/IL-6 را به طور قابل توجهی در سلول‌های مولتیپل میلومای انسانی U266 مهار می‌کند [69]. علاوه بر این، ترکیب کورکومین و BTZ از طریق مهار محصولات ژنی تنظیم‌شده NF-kB که در آپوپتوز نقش دارند، تکثیر را مهار و آپوپتوز را در سلول‌های H929 القا کرد

[70]. همچنین گزارش شده است که Mangiferin به طور موثری حساسیت شیمیایی سلول های MM انسانی به عوامل ضد تومور مانند ADM، VCR و ملفالان را از طریق مهار NF-kB افزایش می دهد [71]. مطالعه دیگری نشان داد که اسید اورسولیک به طور قابل توجهی فعالیت آپوپتوتیک تالیدومید و BTZ را در MM در شرایط in vitro افزایش داد [72]. مطالعات بالینی مختلفی برای ارزیابی پتانسیل مواد شیمیایی گیاهی در بیماران مبتلا به سرطان خون انجام شده است. به عنوان مثال، اثر ترکیب کورکومین و کوله کلسیفرول (ویتامین D3) در بیماران مبتلا به لنفوم مورد بررسی قرار گرفت، اما وضعیت کارآزمایی ناشناخته است (NCT02100423) [43]. به طور مشابه، اثر ترکیب کورکومین و بیوپرین در بیماران MM مورد آزمایش قرار گرفت که ایمن و قابل تحمل بود (NCT00113841) [135]. علاوه بر این، یک مطالعه فاز دوم با SRT501 (رزوراترول میکرونیزه) در ترکیب با BTZ در بیماران مبتلا به MM عود کننده و یا مقاوم انجام شد [73]. با این حال، پروفایل ایمنی نامناسب و اثر بخشی کم این ترکیب در بیماران MM منجر به خاتمه این کارآزمایی شد.

جدول ۱: مطالعات in vitro که فیتوکمیکال ها را به عنوان حساس کننده شیمیایی نشان می دهد.

نوع سرطان	ترکیب	رده‌ی سلولی	مکانیسم عمل	مرجع
Leukemia	Curcumin, Taurine	Leukemia cells from AML, CML patients	↑IFN-γ, ↑CD4, ↑CD8 T cells	[45]
	Curcumin, ATRA	NB4-R1	↑PI3K/Akt	[46]
	Curcumin, ATO	KG1a	↓Bcl-2, ↓PARP, ↑Bax	[47]
	Curcumin, Imatinib mesylate	K-562, HL-60	↓HSP, ↓HDAC6	[48]
	Curcumin, Cytarabine	K-562, HL-60	↓HSP, ↓HDAC6	[48]
	Curcumin, DOX	CCRF–CEM, CEM/ADR5000	-	[49]
	Curcumin, TOF	K562	-	[50]
	Curcumin, ETP	LT12	↑G2/M phase arrest	[51]
	Curcumin, MET	KG-1	↑Folate receptor β	[52]
	Curcumin, L-ASP	RS4, 11, Reh & Jurkat	↓Akt	[53]
	Curcumin, Carnosic acid, Silibinin	HL-60, KG-1a	↑Caspase-8,-9, ↓Mcl-1, ↓Bid, ↓Bax	[54]
	Curcumin, ATO	U937, HL60, K562	↑Bax, ↑Bid, ↑Caspase-3,-9, ↓XIAP	[55]
	Curcumin, Lonidamine	U937, HL60, K562	↑Bax, ↑Bid, ↑Caspase-3,-9, ↓XIAP	[55]
	Curcumin, Valproic acid	HL-60	↑p38 MAPK, ↑ Bax	[56]
	Curcumin, Rapamycin	B-CLL	↑Bax, ↑Caspase-3,-7,-9, ↓Bcl-2	[57]

	Curcumin, Erythromycin	K562, K562/A02	↓P-gp	[58]
	Curcumin, Trichostatin A	HL-60	↑Histone acetylation, ↓ROS	[59]
	Curcumin, Quercetin	K562	↑Apoptosis, ↑ROS, ↓GSH	[60]
	Embelin, LY294002	K562, U937	↓XIAP, ↓p-Akt, ↑Caspase-3, ↓PARP	[61]
	Embelin, Celastrol	HL-60	↓Survivin, ↓COX-2	[62]
	I3C, Fludarabine	PBMC from CLL patients	↓XIAP, ↓cIAP1/2, ↑Caspase-9, ↓c-Myc	[63]
	Quercetin, ADM	CCK-8	-	[64]
	Resveratrol, Arsenic trioxide	K562/RA	↑Caspase-3, ↓NF-κB, ↓p53, ↓Bcl-2	[65]
	TQ, DOX	HuT-102, Jurkat	↑ROS	[66]
MM	Celastrol, BTZ	U266	↓NF-κB, ↑Apoptosis	[67]
	Curcumin, Thalidomide	U266	↓NF-κB, ↓Akt	[68]
	Curcumin, BTZ	U266	↓NF-κB, ↓Akt	[68]
	Curcumin, BTZ	U266 co-cultured with BMSCs	↓STAT3, ↓ERK phosphorylation	[69]
	Curcumin, BTZ	H929	↓Transcription of NF-κB	[70]
	Mangiferin, ADM, VCR, Melphalan	IM9, RPMI8226	↓NF-κB, ↑p53, ↑Noxa, ↓XIAP, ↓survivin, ↓Bcl-xL, ↑Caspase-3, ↑sub-G1 phase arrest	[71]
	Ursolic acid, Thalidomide, BTZ	U266, RPMI 8226, MM1.S	↓Cyclin D1, ↓Bcl-2, ↓Bcl-xL, ↓Survivin, ↓Mcl-1	[72]

جدول ۲: مطالعات in vivo که فیتوکمیکال ها را به عنوان حساس کننده شیمیایی نشان می دهد.

نوع سرطان	ترکیب	مدل	مکانیسم عمل	مرجع
Leukemia	Quercetin, ADM	T-ALL leukemia mice	↑SOD,↓Malondialdehyde, ↓Myocardial damage	[64]
MM	Celastrol, BTZ	U266 xenograft mice	↓Tumor growth	[67]

جدول ۳: مطالعات بالینی ایجاد حساسیت شیمیایی در سرطان های مختلف توسط فیتوکمیکال های مختلف

نوع سرطان	ترکیب	تعداد بیماران	نتیجه بالینی	مرجع
CLL/SLL	Curcumin, Cholecalciferol	۳۵	-	[43]
MM	Curcumin, Bioperine	۴۲	ایمن است و به خوبی تحمل می‌شود	[43]
	Resveratrol, BTZ	-	مشخصات ایمنی غیر قابل قبول و کارایی پایین	[73]

۳. فیتوکمیکال های هیبریدی

مطالعات اخیر سنتز و فعالیت بسیاری از فرمولاسیون‌های فیتوکمیکال‌ها را گزارش کرده‌اند که با ترکیب با ادجوانت‌های خاص، آنتی‌بادی‌ها یا سایر محصولات طبیعی در یک مولکول به منظور افزایش حلالیت و فراهمی زیستی و گاهی کاهش مقاومت سلول‌های سرطانی ایجاد شده‌اند. این فرمول‌های جدید پتانسیل بهبود فارماکودینامیک فیتوکمیکال‌ها را برای استفاده بالینی در آینده با غلبه بر محدودیت‌های فارماکوکینتیک آن‌ها دارند. علاوه بر این، فیتوکمیکال های هیبریدی به از بین بردن مقاومت شیمیایی نسبت به داروهای مختلف در سرطان های مختلف کمک می کند. بنابراین، این یک استراتژی امیدوارکننده برای غلبه بر چالش‌های درمانی مرتبط با مواد شیمیایی گیاهی در کاربردهای بالینی است.

۴. نتیجه گیری و چشم اندازهای آینده

شیمی درمانی به عنوان یکی از موثرترین راهبردهای درمانی در درمان انواع سرطان ها محسوب می شود. با این حال، مقاومت شیمیایی یک مانع بزرگ برای استفاده از داروهای ضد سرطان است [74]. برخی از عوامل دخیل در ایجاد مقاومت شیمیایی عبارتند از کاهش در دسترس بودن دارو، مسیرهای سیگنال دهی انکوژنیک و القای EMT [19]. در سال‌های اخیر، درمان دارویی مرسوم میزان موفقیت نسبتاً پایینی را نشان داده است، در حالی که درمان دارویی چند هدفه، اثربخشی داروهای تجویز شده به‌صورت جداگانه را بهبود بخشیده و عوارض جانبی را به حداقل رسانده است. بنابراین، حساسیت زایی شیمیایی نشان دهنده یک استراتژی جایگزین برای غلبه بر مقاومت شیمیایی است که در آن مولکول ها یا ترکیبات به صورت ترکیبی برای بهبود فعالیت دیگری از طریق مدولاسیون یک یا چند مکانیسم مقاومت استفاده می شوند [75]. همانطور که در بالا توضیح داده شد، در این بررسی، ما در مورد چگونگی تقویت اثربخشی داروهای

شیمی‌درمانی و سایر ترکیبات توسط فیتوکمیکال‌ها از طریق تنظیم آبشارهای سیگنالینگ درگیر در فرآیندهای سلولی مختلف بحث کردیم. علاوه بر این، این بررسی همچنین بر استفاده از فیتوکمیکال های هیبریدی به عنوان عوامل جدید برای مقابله با مقاومت شیمیایی تاکید می کند. در نتیجه، حساس سازی سلول‌های سرطانی با استفاده از مواد شیمیایی گیاهی به‌عنوان یک استراتژی جدید برای غلبه بر مقاومت شیمیایی ظاهر شده است و این زمینه تحقیقاتی باید در سال‌های آینده به سرعت در حال گسترش باشد تا جایگزین‌های کارآمد برای مدیریت مقاومت شیمیایی تومور ارائه شود. ترکیبات طبیعی مزایای متعددی در مدیریت سرطان دارند زیرا منبعی پایان ناپذیر با مدل‌های ساختاری منحصربه‌فرد با مکانیسم‌های جدید عمل هستند. به طور کلی، این مولکول‌ها با افزایش زمان ماندگاری داروهای شیمی‌درمانی در سلول‌های تومور، القای مرگ سلولی با تنظیم مثبت اهداف پروآپوپتوتیک، ایجاد آسیب DNA، یا از طریق تنظیم بیان اهداف دارویی تغییریافته و بدون تغییر، به عنوان حساس‌کننده شیمیایی عمل می‌کنند. این مکانیسم ها با هم می توانند اثر سیتوتوکسیک داروهای ضد سرطان را افزایش داده و اثر هم افزایی را در سلول های مقاوم به شیمی درمانی تقویت کنند [38]. اگرچه بیشتر مطالعات اثرات حساسیت زایی شیمیایی فیتوکمیکال‌ها را نشان داده‌اند ولی مطالعات پیش بالینی و بالینی برای شناسایی اینکه آیا این ترکیب‌ها اثرات آگونیستی/هم افزایی یا آنتاگونیستی دارند مورد نیاز است. برای تعیین اینکه آیا درمان های ترکیبی سمیت این ترکیبات را افزایش می دهند و یا اثرات آنتاگونیستی ایجاد می کنند، باید دقت شود. با این حال، فیتوکمیکال ها عوامل حساسیت زای شیمیایی امیدوارکننده ای برای سلول های سرطانی هستند.

۵. مراجع

[1] B. Aggarwal, S. Prasad, B. Sung, S. Krishnan, S. Guha, Prevention and Treatment of Colorectal Cancer by Natural Agents From Mother Nature, Curr. Colorectal Cancer Rep. 9 (2013) 37–56, https://doi.org/10.1007/s11888 012-0154-1.

[2] D. Hanahan, R.A. Weinberg, Hallmarks of cancer: the next generation, Cell. 144 (2011) 646–674, https://doi.org/10.1016/j.cell.2011.02.013.

[3] J.W. Shay, W.E. Wright, Role of telomeres and telomerase in cancer, Semin. Cancer Biol. 21 (2011) 349–353, https://doi.org/10.1016/j.semcancer.2011.10.001.

[4] M. Hassan, H. Watari, A. AbuAlmaaty, Y. Ohba, N. Sakuragi, Apoptosis and molecular targeting therapy in cancer, Biomed Res. Int. 2014 (2014), https://doi.org/10.1155/2014/150845.

[5] Y.A. Fouad, C. Aanei, Revisiting the hallmarks of cancer, Am. J. Cancer Res. 7 (2017) 1016–1036, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28560055.

[6] D. Bordoloi, K. Banik, B. Shabnam, G. Padmavathi, J. Monisha, F. Arfuso, A. Dharmarajan, X. Mao, L.H.K. Lim, L. Wang, L. Fan, K.M. Hui, A.P. Kumar, G. Sethi, A.B. Kunnumakkara, TIPE Family of Proteins and Its Implications in Different Chronic Diseases, Int. J. Mol. Sci. 19 (2018) 2974, https://doi.org/10.3390/ijms19102974.

[7] D. Bordoloi, N.K. Roy, J. Monisha, G. Padmavathi, A.B. Kunnumakkara, Multi-Targeted Agents in Cancer Cell Chemosensitization: What We Learnt from Curcumin Thus Far, Recent Pat. Anticancer. Drug Discov. 11 (2016) 67–97, https://doi.org/10.2174/1574892810666151020101706.

[8] A.D. Khwairakpam, D. Bordoloi, K.K. Thakur, J. Monisha, F. Arfuso, G. Sethi, S. Mishra, A.P. Kumar, A.B. Kunnumakkara, Possible use of Punica granatum (Pomegranate) in cancer therapy, Pharmacol. Res. 133 (2018) 53 64, https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.04.021.

[9] K. Banik, C. Harsha, D. Bordoloi, B. Lalduhsaki Sailo, G. Sethi, H.C. Leong, F. Arfuso, S. Mishra, L. Wang, A.P. Kumar, A.B. Kunnumakkara, Therapeutic potential of gambogic acid, a caged xanthone, to target cancer, Cancer Lett. 416 (2018) 75–86, https://doi.org/10.1016/j.canlet.2017.12.014.

[10] K. Banik, A.M. Ranaware, V. Deshpande, S.P. Nalawade, G. Padmavathi, D. Bordoloi, B.L. Sailo, M.K. Shanmugam, L. Fan, F. Arfuso, G. Sethi, A.B. Kunnumakkara, Honokiol for cancer therapeutics: A traditional medicine that can modulate multiple oncogenic targets, Pharmacol. Res. 144 (2019) 192–209, https://doi.org/10.1016/j.phrs.2019.04.004.

[11] J. Monisha, A. Jaiswal, K. Banik, H. Choudhary, A.K. Singh, D. Bordoloi, A.B. Kunnumakkara, Cancer cell chemoresistance: A prime obstacle in cancer therapy, in: Cancer Cell Chemoresistance and Chemosensitization. (2018) 15-49, https://doi.org/10.1142/9789813208575_0002.

[12] A.B. Kunnumakkara, D. Bordoloi, B.L. Sailo, N.K. Roy, K.K. Thakur, K. Banik, M. Shakibaei, S.C. Gupta, B.B. Aggarwal, Cancer drug development: The missing links, Exp. Biol. Med. (Maywood). 244 (2019) 663–689, https://doi.org/10.1177/1535370219839163.

[13] B.L. Sailo, K. Banik, S. Girisa, D. Bordoloi, L. Fan, C.E. Halim, H. Wang, A.P. Kumar, D. Zheng, X. Mao, G. Sethi, A.B. Kunnumakkara, FBXW7 in Cancer: What Has Been Unraveled Thus Far?, Cancers (Basel). 11 (2019) 246, https://doi.org/10.3390/cancers11020246.

[14] Y. Sun, Chemosensitization by emodin, a plant-derived anti-cancer agent: mechanism of action, Cancer Biol. Ther. 7 (2008) 476–478, https://doi.org/10.4161/cbt.7.3.5584.

[15] M. Król, K.M. Pawłowski, K. Majchrzak, K. Szyszko, T. Motyl, Why chemotherapy can fail?, Pol. J. Vet. Sci. 13 (2010) 399–406, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20731201.

[16] C. Holohan, S. Van Schaeybroeck, D.B. Longley, P.G. Johnston, Cancer drug resistance: an evolving paradigm, Nat. Rev. Cancer. 13 (2013) 714–726, https://doi.org/10.1038/nrc3599.

[17] I.A. Cree, P. Charlton, Molecular chess? Hallmarks of anti-cancer drug resistance, BMC Cancer. 17 (2017) 10, https://doi.org/10.1186/s12885-016-2999-1.

[18] B.L. Sailo, K. Banik, G. Padmavathi, M. Javadi, D. Bordoloi, A.B. Kunnumakkara, Tocotrienols: The promising analogues of vitamin E for cancer therapeutics, Pharmacol. Res. 130 (2018) 259–272, https://doi.org/10.1016/j.phrs.2018.02.017.

[19] G. Housman, S. Byler, S. Heerboth, K. Lapinska, M. Longacre, N. Snyder, S. Sarkar, Drug resistance in cancer: an overview, Cancers (Basel). 6 (2014) 1769–1792, https://doi.org/10.3390/cancers6031769.

[20] A.M. Ranaware, K. Banik, V. Deshpande, G. Padmavathi, N.K. Roy, G. Sethi, L. Fan, A.P. Kumar, A.B. Kunnumakkara, Magnolol: A Neolignan from the Magnolia Family for the Prevention and Treatment of Cancer, Int. J. Mol. Sci. 19 (2018) 2362, https://doi.org/10.3390/ijms19082362.

[21] B. Shabnam, G. Padmavathi, K. Banik, S. Girisa, J. Monisha, G. Sethi, L. Fan, L. Wang, X. Mao, A.B. Kunnumakkara, Sorcin a Potential Molecular Target for Cancer Therapy, Transl. Oncol. 11 (2018) 1379–1389, https://doi.org/10.1016/j.tranon.2018.08.015.

[22] H.-C. Zheng, The molecular mechanisms of chemoresistance in cancers, Oncotarget. 8 (2017) 59950–59964, https://doi.org/10.18632/oncotarget.19048.

[23] R. Krishna, L.D. Mayer, Multidrug resistance (MDR) in cancer. Mechanisms, reversal using modulators of MDR and the role of MDR modulators in influencing the pharmacokinetics of anticancer drugs, Eur. J. Pharm. Sci. 11 (2000) 265–283, https://doi.org/10.1016/s0928-0987(00)00114-7.

[24] M.C. Mendoza, E.E. Er, J. Blenis, The Ras-ERK and PI3K-mTOR pathways: cross-talk and compensation, Trends Biochem. Sci. 36 (2011) 320–328, https://doi.org/10.1016/j.tibs.2011.03.006.

[25] P. Pratheeshkumar, C. Sreekala, Z. Zhang, A. Budhraja, S. Ding, Y.-O. Son, X. Wang, A. Hitron, K. Hyun-Jung, L. Wang, J.-C. Lee, X. Shi, Cancer prevention with promising natural products: mechanisms of action and molecular targets, Anticancer. Agents Med. Chem. 12 (2012) 1159–1184, https://doi.org/10.2174/187152012803833035.

[26] C. Harsha, K. Banik, D. Bordoloi, A.B. Kunnumakkara, Antiulcer properties of fruits and vegetables: A mechanism based perspective, Food Chem. Toxicol. 108 (2017) 104–119, https://doi.org/10.1016/j.fct.2017.07.023.

[27] S.A. Hussain, A.A. Sulaiman, C. Balch, H. Chauhan, Q.M. Alhadidi, A.K. Tiwari, Natural Polyphenols in Cancer Chemoresistance, Nutr. Cancer. 68 (2016) 879–891, https://doi.org/10.1080/01635581.2016.1192201.

[28] E. Turrini, L. Ferruzzi, C. Fimognari, Natural compounds to overcome cancer chemoresistance: toxicological and clinical issues, Expert Opin. Drug Metab. Toxicol. 10 (2014) 1677-1690, https://doi:10.1517/17425255.2014.972933.

[29] R.G. de Oliveira Júnior, A.F. Christiane Adrielly, J.R.G. da Silva Almeida, R. Grougnet, V. Thiéry, L. Picot, Sensitization of tumor cells to chemotherapy by natural products: A systematic review of preclinical data and molecular mechanisms, Fitoterapia. 129 (2018) 383– 400, https://doi.org/10.1016/j.fitote.2018.02.025.

[30] B.S. Vinod, T.T. Maliekal, R.J. Anto, Phytochemicals as chemosensitizers: from molecular mechanism to clinical significance, Antioxid. Redox Signal. 18 (2013) 1307–1348, https://doi.org/10.1089/ars.2012.4573.

[31] P. Dandawate, S. Padhye, A. Ahmad, F.H. Sarkar, Novel strategies targeting cancer stem cells through phytochemicals and their analogs, Drug Deliv. Transl. Res. 3 (2013) 165–182, https://doi.org/10.1007/s13346-012 0079-x.

[32] A.B. Kunnumakkara, B.L. Sailo, K. Banik, C. Harsha, S. Prasad, S.C. Gupta, A.C. Bharti, B.B. Aggarwal, Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked?, J. Transl. Med. 16 (2018) 14, https://doi.org/10.1186/s12967-018-1381-2.

[33] A.B. Kunnumakkara, K. Banik, D. Bordoloi, C. Harsha, B.L. Sailo, G. Padmavathi, N.K. Roy, S.C. Gupta, B.B. Aggarwal, Googling the Guggul (Commiphora and Boswellia) for Prevention of Chronic Diseases, Front Pharmacol. 9 (2018) 686, https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00686.

[34] N.K. Roy, D. Parama, K. Banik, D. Bordoloi, A.K. Devi, K.K. Thakur, G. Padmavathi, M. Shakibaei, L. Fan, G. Sethi, A.B. Kunnumakkara, An Update on Pharmacological Potential of Boswellic Acids against Chronic Diseases, Int. J. Mol. Sci. 20 (2019) 4101, https://doi.org/10.3390/ijms20174101.

[35] L. Shu, K.-L. Cheung, T.O. Khor, C. Chen, A.-N. Kong, Phytochemicals: cancer chemoprevention an suppression of tumor onset and metastasis, Cancer Metastasis Rev. 29 (2010) 483–502, https://doi.org/10.1007/s10555-010 9239-y.

[36] Y.P. Singh, S. Girisa, K. Banik, S. Ghosh, P. Swathi, M. Deka, G. Padmavathi, J. Kotoky, G. Sethi, L. Fan, X. Mao, C.E. Halim, F. Arfuso, A.B. Kunnumakkara, Potential application of zerumbone in the prevention and therapy of chronic human diseases, J. Funct. Foods. (2019), https://doi.org/10.1016/j.jff.2018.12.020.

[37] C.Y. Sun, Q.Y. Zhang, G.J. Zheng, B. Feng, Phytochemicals: Current strategy to sensitize cancer cells to cisplatin, Biomed. Pharmacother. (2019), https://doi.org/10.1016/j.biopha.2018.12.010.

[38] G. Jacquemin, S. Shirley, O. Micheau, Combining naturally occurring polyphenols with TNF-related apoptosis inducing ligand: a promising approach to kill resistant cancer cells?, Cell. Mol. Life Sci. 67 (2010) 3115–3130, https://doi.org/10.1007/s00018-010-0407-6.

[39] U. Vaishampayan, M. Hussain, M. Banerjee, S. Seren, F.H. Sarkar, J. Fontana, J.D. Forman, M.L. Cher, I. Powell, J.E. Pontes, O. Kucuk, Lycopene and soy isoflavones in the treatment of prostate cancer, Nutr. Cancer. 59 (2007) 1–7, https://doi.org/10.1080/01635580701413934.

[40] S.C. Gupta, R. Kannappan, S. Reuter, J.H. Kim, B.B. Aggarwal, Chemosensitization of tumors by resveratrol, Ann. N. Y. Acad. Sci. 1215 (2011) 150–160, https://doi.org/10.1111/j.1749-6632.2010.05852.x.

[41] M. Shen, T. Hang Chan, Q. Ping Dou, Targeting Tumor Ubiquitin-Proteasome Pathway with Polyphenols for Chemosensitization, Anticancer. Agents Med. Chem. (2012), https://doi.org/10.2174/187152012802649978.

[42] A. Jimeno, M. Hidalgo, Molecular biomarkers: their increasing role in the diagnosis, characterization, and therapy guidance in pancreatic cancer, Mol. Cancer Ther. 5 (2006) 787– 796, https://doi.org/10.1158/1535 7163.MCT-06-0005.

[43] ClinicalTrials.gov, ClinicalTrials.gov Search Results 18/04/2020, ClinicalTrials.Gov. (2019).

[44] J. Zhao, Cancer stem cells and chemoresistance: The smartest survives the raid, Pharmacol. Ther. 160 (2016) 145–158, https://doi.org/10.1016/j.pharmthera.2016.02.008.

[45] M.E. El-Houseini, M.O. Refaei, A.I. Amin, M.A. Abol-Ftouh, Potential role of curcumin and taurine combination therapy on human myeloid leukemic cells propagated in vitro, Leuk. Lymphoma. 54 (2013) 2281–2287, https://doi.org/10.3109/10428194.2013.776167.

[46] T.-Y. Chen, F. Xu, Y.-Y. Kong, F. Wen, F.-Y. Xie, L.-G. Wan, Z.-L. Zhang, Effect of curcumin combined with ATRA on differentiation of ATRA-resistant acute promyelocytic leukemia cells, Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi. 21 (2013) 895–898, https://doi.org/10.7534/j.issn.1009-2137.2013.04.016.

[47] J.-X. Fan, Y.-J. Zeng, J.-W. Wu, Z.-Q. Li, Y.-M. Li, R. Zheng, G.-Y. Weng, K.-Y. Guo, Synergistic killing effect of arsenic trioxide combined with curcumin on KG1a cells, Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi. 22 (2014) 1267 1272, https://doi.org/10.7534/j.issn.10092137.2014.05.015.

[48] R. Sarkar, A. Mukherjee, S. Mukherjee, R. Biswas, J. Biswas, M. Roy, Curcumin augments the efficacy of antitumor drugs used in leukemia by modulation of heat shock proteins via HDAC6, J. Environ. Pathol. Toxicol. Oncol. 33 (2014) 247–263, https://doi.org/10.1615/jenvironpatholtoxicoloncol.2014010913.

[49] E. Ooko, T. Alsalim, B. Saeed, M.E.M. Saeed, O. Kadioglu, H.S. Abbo, S.J.J. Titinchi, T. Efferth, Modulation of P-glycoprotein activity by novel synthetic curcumin derivatives in sensitive and multidrug-resistant T-cell acute lymphoblastic leukemia cell lines, Toxicol. Appl. Pharmacol. 305 (2016) 216–233, https://doi.org/10.1016/j.taap.2016.06.002.

[50] L.S. Pedroso, G.M. Fávero, L.E.A. de Camargo, R.M. Mainardes, N.M. Khalil, Effect of the o-methyl catechols apocynin, curcumin and vanillin on the cytotoxicity activity of tamoxifen, J. Enzyme Inhib. Med. Chem. 28 (2013) 734–740, https://doi.org/10.3109/14756366.2012.680064.

[51] M.A. Papiez, The influence of curcumin on the action of etoposide in a rat acute myeloid leukemia cell line, Folia Med. Cracov. 53 (2013) 61–72, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24858458.

[52] S. Dhanasekaran, B.K. Biswal, V.N. Sumantran, R.S. Verma, Augmented sensitivity to methotrexate by curcumin induced overexpression of folate receptor in KG-1 cells, Biochimie. 95 (2013) 1567–1573, https://doi.org/10.1016/j.biochi.2013.04.004.

[53] H. Wang, Q.-R. Geng, L. Wang, Y. Lu, Curcumin potentiates antitumor activity of Lasparaginase via inhibition of the AKT signaling pathway in acute lymphoblastic leukemia, Leuk. Lymphoma. 53 (2012) 1376–1382, https://doi.org/10.3109/10428194.2011.649478.

[54] S. Pesakhov, M. Khanin, G.P. Studzinski, M. Danilenko, Distinct combinatorial effects of the plant polyphenols curcumin, carnosic acid, and silibinin on proliferation and apoptosis in acute myeloid leukemia cells, Nutr. Cancer. 62 (2010) 811–824, https://doi.org/10.1080/01635581003693082.

[55] Y. Sánchez, G.P. Simón, E. Calviño, E. de Blas, P. Aller, Curcumin stimulates reactive oxygen species production and potentiates apoptosis induction by the antitumor drugs arsenic trioxide and lonidamine in human myeloid leukemia cell lines, J. Pharmacol. Exp. Ther. 335 (2010) 114–123, https://doi.org/10.1124/jpet.110.168344.

[56] J. Chen, G. Wang, L. Wang, J. Kang, J. Wang, Curcumin p38-dependently enhances the anticancer activity of valproic acid in human leukemia cells, Eur. J. Pharm. Sci. 41 (2010) 210–218, https://doi.org/10.1016/j.ejps.2010.06.011.

[57] R. Hayun, E. Okun, A. Berrebi, L. Shvidel, L. Bassous, B. Sredni, U. Nir, Rapamycin and curcumin induce apoptosis in primary resting B chronic lymphocytic leukemia cells, Leuk. Lymphoma. 50 (2009) 625–632, https://doi.org/10.1080/10428190902789181.

[58] H. Chang, K. Pan, F. Ma, X. Jiao, H. Zhu, J. Liu, Y. Huang, Y. Cao, The study on reversing mechanism of multidrug resistance of K562/A02 cell line by curcumin and erythromycin, Zhonghua Xue Ye Xue Za Zhi. 27 (2006) 254–258, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16875558.

[59] J. Chen, H. Bai, C. Wang, J. Kang, Trichostatin A improves the anticancer activity of low concentrations of curcumin in human leukemia cells, Pharmazie. 61 (2006) 710–716, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16964716.

[60] E. Mutlu Altundağ, A.M. Yılmaz, S. Koçtürk, Y. Taga, A.S. Yalçın, Synergistic Induction of Apoptosis by Quercetin and Curcumin in Chronic Myeloid Leukemia (K562) Cells, Nutr. Cancer. 70 (2018) 97–108, https://doi.org/10.1080/01635581.2018.1380208.

[61] K.S. Prabhu, K.S. Siveen, S. Kuttikrishnan, A. Iskandarani, M. Tsakou, I.W. Achkar, L. Therachiyil, R. Krishnankutty, A. Parray, M. Kulinski, M. Merhi, S. Dermime, R.M. Mohammad, S. Uddin, Targeting of X-linked inhibitor of apoptosis protein and PI3kinase/AKT signaling by embelin suppresses growth of leukemic cells, PloS One. 12 (2017), https://doi.org/10.1371/journal.pone.0180895.

[62] Y. Pazhang, H.Z. Jaliani, M. Imani, H. Dariushnejad, Synergism between NF-kappa B inhibitor, celastrol, and XIAP inhibitor, embelin, in an acute myeloid leukemia cell line, HL60, J. Cancer Res. Ther. 12 (2016) 155-160, https://doi.org/10.4103/0973-1482.150407.

[63] G. Perez-Chacon, C. Martinez-Laperche, N. Rebolleda, B. Somovilla-Crespo, C. Muñoz-Calleja, I. Buño, J.M. Zapata, Indole-3-Carbinol Synergizes with and Restores Fludarabine Sensitivity in Chronic Lymphocytic Leukemia Cells Irrespective of p53 Activity and Treatment Resistances, Clin. Cancer Res. 22 (2016) 134–145, https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-15-0736.

[64] Y.-X. Shi, H. DU, X.-T. Su, Y.-Q. Han, Efficacy of Quercetin-sensitized Adriamycin for Treatment of Refractory Acute Leukemia, Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi. 27 (2019) 1094–1103, https://doi.org/10.19746/j.cnki.issn.1009-2137.2019.04.017.

[65] J. Chen, B. Tian, C. Zhou, J. Sun, L. Lin, S. Jin, Q. Liu, S. Fu, L. Liu, H. Liu, Z. Zhang, C. Li, H. Wei, A novel resveratrol-arsenic trioxide combination treatment synergistically induces apoptosis of adriamycin-selected drug resistant leukemia K562 cells, J. Cancer. 10 (2019) 5483-5493, https://doi.org/10.7150/jca.34506.

[66] M. Fatfat, I. Fakhoury, Z. Habli, R. Mismar, H. Gali-Muhtasib, Thymoquinone enhances the anticancer activity of doxorubicin against adult T-cell leukemia in vitro and in vivo through ROS-dependent mechanisms, Life Sci. 232 (2019) 116628, https://doi.org/10.1016/j.lfs.2019.116628.

[67] M.K. Shanmugam, K.S. Ahn, J.H. Lee, R. Kannaiyan, N. Mustafa, K.A. Manu, K.S. Siveen, G. Sethi, W.J. Chng, A.P. Kumar, Celastrol Attenuates the Invasion and Migration and Augments the Anticancer Effects of Bortezomib

in a Xenograft Mouse Model of Multiple Myeloma, Front. Pharmacol. 9 (2018) 365, https://doi.org/10.3389/fphar.2018.00365.

[68] B. Sung, A.B. Kunnumakkara, G. Sethi, P. Anand, S. Guha, B.B. Aggarwal, Curcumin circumvents chemoresistance in vitro and potentiates the effect of thalidomide and bortezomib against human multiple myeloma in nude mice model, Mol. Cancer Ther. 8 (2009) 959–970, https://doi.org/10.1158/1535-7163.MCT-08-0905.

[69] J. Park, V. Ayyappan, E.-K. Bae, C. Lee, B.-S. Kim, B.K. Kim, Y.-Y. Lee, K.-S. Ahn, S.-S. Yoon, Curcumin in combination with bortezomib synergistically induced apoptosis in human multiple myeloma U266 cells, Mol. Oncol. 2 (2008) 317–326, https://doi.org/10.1016/j.molonc.2008.09.006.

[70] X.-Y. Zhang, Q.-X. Bai, G.-S. Huang, H. Zhao, J.-J. Chen, L.-J. Yang, Effect of curcumin in combination with bortezomib on proliferation and apoptosis of human multiple myeloma cell line H929 and its mechanism, Zhongguo shi yan xue ye xue za zhi. 19 (2011) 684–688, https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21729550.

[71] T. Takeda, M. Tsubaki, T. Kino, A. Kawamura, S. Isoyama, T. Itoh, M. Imano, G. Tanabe, O. Muraoka, H. Matsuda, T. Satou, S. Nishida, Mangiferin enhances the sensitivity of human multiple myeloma cells to anticancer drugs through suppression of the nuclear factor κB pathway, Int. J. Oncol. 48 (2016) 2704-2712, https://doi.org/10.3892/ijo.2016.3470.

[72] A.K. Pathak, M. Bhutani, A.S. Nair, S.A. Kwang, A. Chakraborty, H. Kadara, S. Guha, G. Sethi, B.B. Aggarwal, Ursolic acid inhibits STAT3 activation pathway leading to suppression of proliferation and chemosensitization of human multiple myeloma cells, Mol. Cancer Res. 5 (2007), https://doi.org/10.1158/1541-7786.MCR-06-0348.

[73] R. Popat, T. Plesner, F. Davies, G. Cook, M. Cook, P. Elliott, E. Jacobson, T. Gumbleton, H. Oakervee, J. Cavenagh, A phase 2 study of SRT501 (resveratrol) with bortezomib for patients with relapsed and or refractory multiple myeloma, Br. J. Haematol. 160 (2013) 714–717, https://doi.org/10.1111/bjh.12154.

[74] B.C. Baguley, Multiple drug resistance mechanisms in cancer, Mol. Biotechnol. 46 (2010) 308–316, https://doi.org/10.1007/s12033-010-9321-2.

[75] D. Bordoloi, B.L. Sailo, N. Manteghi, G. Padmavathi, A.B. Kunnumakkara, Introduction and basic concepts of cancer, Cancer Cell Chemoresistance and Chemosensitization. (2018) 113, https://doi.org/10.1142/9789813208575_0001.