

A Mini-Review on Iron Chelating Agents as a Promising Therapeutic Target in Treatment of Leishmaniasis

Mahdi Fakhari¹,
Mohammad Azadbakht²,
Ali Davoodi³,
Shahram Eslami⁴,
Hajar Ziaei Hezarjaribi¹,
Masoud Keighobadi⁵

¹ Associated Professor, Toxoplasmosis Research Center, Iranian National Registry Center for Lophomoniasis and Toxoplasmosis, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

² Professor, Department of Pharmacognosy and Biotechnology, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ PhD Student in Pharmacognosy, Student Research Committee, Faculty of Pharmacy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁴ PhD in Pharmaceutical Sciences, Toxoplasmosis Research Center, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

⁵ Assistant Professor, Toxoplasmosis Research Center, Iranian National Registry Center for Hydatid Cyst, Mazandaran Branch, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

(Received September 7, 2019 ; Accepted April 26, 2020)

Abstract

There is a high prevalence of infections caused by *Leishmania* parasites and increasing rate of drug resistance. Lack of successful treatment with existing drugs calls for new therapeutic approaches. The main strategy in treatment of leishmaniasis is creating apoptosis and eliminating different forms of the parasite. So far, numerous drugs with specific mechanisms including 14- α -demethylase enzyme inhibition, inhibition of tubulin polymerization and cell division, radical formation, inhibiting the glycolytic and hydrolysis of fatty acids, and reducing the parasite's access to energy reserves such as ATP have been introduced. Moreover, different mineral compounds especially iron are needed for metabolism and survival of the parasite. This review article introduces iron-chelating compounds as a new therapeutic approach in treatment of leishmaniasis.

Keywords: leishmania, iron chelating agent

J Mazandaran Univ Med Sci 2020; 30 (185): 173-183 (Persian).

* Corresponding Author: Masoud Keighobadi - Toxoplasmosis Research Center, Iranian National Registry Center for Hydatid Cyst, Mazandaran Branch, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran (E-mail: keighobadi216@yahoo.com)

مروری کوتاه بر عوامل شلات کننده آهن به عنوان هدف دارویی امیدوارکننده در درمان لیشمانیوز

مهدی فخار¹
محمد آزادبخت²
علی داوودی³
شهرام اسلامی⁴
هاجر ضیایی هزارجریبی¹
مسعود کیقبادی⁵

چکیده

با توجه به شیوع بالای عفونت‌های ناشی از انگل لیشمانیا و مقاومت دارویی روزافزون و به تبع آن کاهش کیفیت درمان با داروهای موجود، ایجاد راهکارهای درمانی جدید ضرورت پیدا کرده است. در روند درمان عفونت‌های لیشمانیایی، استراتژی مهم، حذف و ایجاد مرگ برنامه‌ریزی شده در فرم‌های متعدد انگل از بدن بوده که تا کنون داروهای متعددی با مکانیسم‌های اختصاصی شامل مهار آنزیم کلیدی 14-آلفا-دمتیلاز، مهار پلی‌مریزاسیون میکروتوبول‌های موثر در تقسیم سلولی، ایجاد رادیکال‌های آزاد مخرب انگل، مهار روند هیدرولیز قندها و اسیدهای چرب و کاهش دسترسی انگل به ذخایر انرژی مانند ATP معرفی شده‌اند. ترکیبات متعددی برای متابولیسم و بقای انگل نیاز بوده که آهن از مهم‌ترین آن‌ها می‌باشد. در این مقاله مروری، ترکیبات شلات کننده آهن به عنوان راهکار درمانی جدید معرفی می‌شود.

واژه‌های کلیدی: لیشمانیا، شلاتور آهن

مقدمه

همچنین بیش از 350 میلیون نفر در دنیا در معرض خطر ابتلا به این بیماری می‌باشند. پیشگیری از این بیماری، عمدتاً با نابودی ناقلین این بیماری صورت می‌گیرد. البته تلاش‌های زیادی در زمینه تهیه واکسن آن انجام شده، ولی تحقیقات بیش‌تری در زمینه پیشگیری از این بیماری مورد نیاز می‌باشد. همچنین در حال حاضر، جهت درمان لیشمانیوز، داروهائی مانند مگلو مین آنتیمونات و سدیم استیو گلوکونات تجویز شده که در اغلب موارد مصارف طولانی مدتی از این داروها اندیکاسیون پیدا کرده و به

در حال حاضر بیماری لیشمانیوز یکی از مهم‌ترین چالش‌های پیشرو سازمان جهانی بهداشت بوده که عمدتاً در مناطق نیمه گرمسیری جهان و جوامع فقیر کشورهای در حال توسعه، شیوع نسبتاً بالائی دارد. این بیماری با گونه‌های مختلف این انگل و به صورت موضعی و سیستمیک ایجاد و نیش پشه‌های خاکی آلوده هنگام خونخواری منتقل می‌شود. هم‌اکنون، این بیماری در حدود 100 کشور دنیا به صورت اندمیک وجود داشته و بیش از 12 میلیون نفر در کل دنیا به آن مبتلا هستند.

E-mail: keighobadi216@yahoo.com

مؤلف مسئول: مسعود کیقبادی؛ ساری؛ کیلومتر 17 جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی

1. دانشیار، مرکز تحقیقات مرکز ثبت ملی لوفومونایزس و توکسوپلاسموز، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

2. استاد، گروه فارماکولوژی و بیوتکنولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

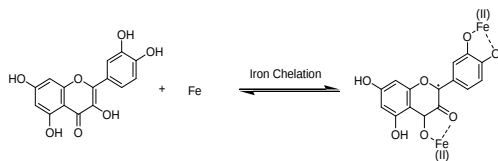
3. دانشجوی Ph.D فارماکولوژی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

4. Ph.D علوم دارویی، مرکز تحقیقات توکسوپلاسموز، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

5. استادیار، مرکز تحقیقات توکسوپلاسموز، مرکز ثبت ملی کیست هیداتیک شاخه مازندران، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران

تاریخ دریافت: 1398/6/16 تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: 1398/6/24 تاریخ تصویب: 1399/2/7

این ترکیبات با به دام اندازی و یا احیای فلزاتی مانند آهن باعث حذف آن‌ها از محیط و مانع عملکرد بیولوژیک آن‌ها می‌شوند (تصویر شماره 2).



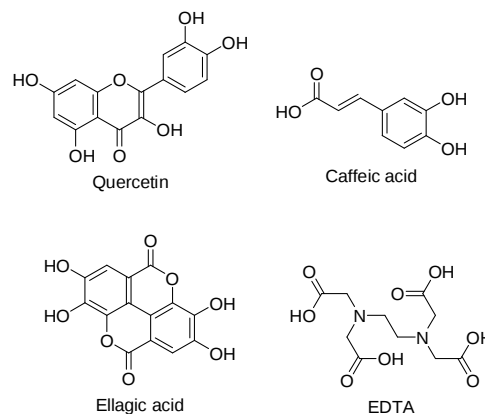
تصویر شماره 2: مکانیسم شلات کنندگی آهن توسط ترکیبات فلاوونوئیدی

در این مقاله مروری، ضمن بحث در مورد انواع شلات‌ورهای آهن، در مورد مسیرها و مکانیزم‌های مبارزه با انگل لیشمانیا پرداخته شده است. در این جا تلاش شده است تا شلاته کردن آهن مورد نیاز این انگل را به عنوان یک فرضیه و روش درمانی جدید معرفی کنیم.

شلات‌ورهای آهن

در حالی که شلات‌ورهای آهن از نظر شیمیایی بسیار متنوع هستند، آن‌ها معمولاً حاوی اتم‌های اکسیژن، نیتروژن یا گوگرد هستند که پیوندهای هماهنگ با آهن را تشکیل می‌دهند (5). آهن می‌تواند شش لیگاند را در یک ترتیب هشت ضلعی کئوردینه کند. شلات‌ورهای آهن موثر باید به طور مؤثری با لیگاندهای بیولوژیکی، که به طور عادی متصل به آهن هستند، رقابت کنند. بنابراین، تمایل شلات‌ورها برای اتصال به آهن و استوکیومتری اتصال آهن، به میزان زیادی بر فعالیت آن‌ها به عنوان عوامل درمانی تأثیر خواهد گذاشت (6، 7). به دلیل توانایی شلات‌ورها در توقیف فلزات ضروری از جمله آهن، می‌توان گفت که شلات‌ورها ممکن است در بیماری‌هایی که به واسطه استرس اکسیداتیو پدید می‌آیند مانند بیماری‌های عفونی (8) و التهابی (9) نقش داشته باشد. شلات‌ورهای آهن با اتصال به آهن ترکیبات پایدار ایجاد می‌کنند (10). عوامل شلات کننده به عنوان آنتی اکسیدان‌های ثانویه هستند زیرا آن‌ها پتانسیل احیا را کاهش داده و باعث پایداری فرم اکسید شده یون فلزی آهن می‌شوند (11).

تبع آن عوارض فراوانی را در پی خواهد داشت. این توضیحات ضرورت تلاش بیش‌تر برای پیشگیری و درمان این بیماری را مشخص می‌کند (1-3). شلات کنندہ‌های (شلات‌ورها) آهن (III) داروهایی هستند که اگرچه برای مقاصدی غیر از درمان بیماری‌های انگلی ساخته شده‌اند، ولی در شرایط آزمایشگاهی فعالیت ضد انگلی از خود نشان داده‌اند. شلات‌ورهای آهن از طریق مکانیسم حذف آهن از مسیرهای متابولیک حیاتی انگل داخل اریتروسیت‌ها عمل می‌کنند. برخی از شلات‌ورهای آهن (II) نیز فعالیت ضد انگلی داشته و به‌طور مشخص فعالیت ضد مالاریایی آن تأیید شده است، اما مکانیسم عمل آن‌ها به نظر می‌رسد که از طریق تشکیل کمپلکس‌های سمی با آهن می‌باشد. مطالعات در محیط برون تن نشان داده است که شلات‌ورهای آهن رشد انگل پلاسمودیوم فالسیپاروم در گلبول‌های قرمز را سرکوب کرده است (4). نمک آهن به صورت Fe^{2+} و Fe^{3+} در عملکرد انگل لیشمانیا بسیار مهم بوده و در نبود آن اختلال عملکرد و مرگ انگل رخ خواهد داد. ترکیبات متعدد سنتتیک و طبیعی توانایی شلات کردن انواع فلزات و املاح را دارند که از بین ترکیبات سنتتیک عامل شلات کننده قوی EDTA و از بین ترکیبات جداسازی شده از منابع طبیعی، ترکیبات پلی فنولیک، آلکالوئیدها، فلاوونوئیدها و همچنین نانوذرات فلزی سنتز شده با استفاده از بیومولکول‌های گیاهی را می‌توان نام برد (تصویر شماره 1).



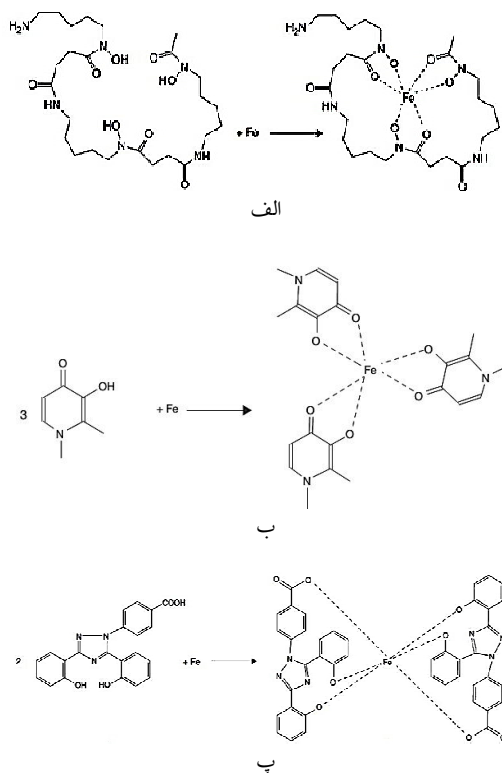
تصویر شماره 1: مثال‌هایی از ترکیبات شلات کننده آهن.

اتم‌های اکسیژن هستند که معمولاً برای کاتیون‌های فلزی سه ظرفیتی نسبت به کاتیون‌های دو ظرفیتی انتخابی تر می باشند (21). از ترکیبات سینتتیک شلاته کننده آهن می توان به دفریپرون، دفریپروکس، مشتقات Tachpyridine، 8-hydroxyqnoliuine، Dexrazone، Thiosemicarbazone و آنالوگ‌های

Pyridoxal isonicotinoyl hydrazine اشاره کرد.

دفریپرون، به راحتی به بافت های مختلف نفوذ می کند. برای شلات کردن آهن، سه مولکول دفریپرون با 6 اوریتال می تواند یون های Fe^{3+} را شلاته کند. مدت زمان نیمه عمر این دارو نسبتاً کوتاه و کم تر از 2 ساعت می باشد (22) (تصویر شماره 3-ب).

دفریپروکس، این مولکول سه دنداننه بوده، بنابراین برای شلات کردن آهن به دو مولکول از آن نیاز است (22) (تصویر شماره 3-پ).



تصویر شماره 4: الف - شلاته کردن آهن توسط دسفرال، ب - شلاته کردن آهن توسط دفریپرون، پ - شلاته کردن آهن توسط دفریپروکس

شلاتورهای موجود در داروهای فعلی شامل ترکیبات طبیعی حاصل از میکروارگانیسم‌ها (سایدروفور)، شلاتورهای مصنوعی یا سینتتیک و شلاتورهای مشتق شده از گیاه هستند.

سایدروفور

میکروارگانیسم های وابسته به آهن، استراتژی خود را برای حل مشکلات فراهمی زیستی و سمیت آهن از طریق سنتز siderophore ها (شلاتورهای خاص Fe^{3+} با جرم مولی کم) که برای جذب و ذخیره آهن استفاده شده اند، توسعه داده اند (12).

ثابت اتصال آهن siderophore ها می تواند حداقل به 1030 مولار برسد و استخراج میکروبی آهن حتی از فولاد زنگ نزن را امکان پذیر می کند (13).

دسفرال، شناخته شده ترین نمونه از یک سایدروفور دارویی و رایج ترین آن در پزشکی است (14-16). دسفرال توسط تخمیر باکتری استرپتومایسس تولید می شود (17، 18). نیمه عمر دسفرال 5-10 دقیقه می باشد (19). دسفرال دارای 3 گروه فعال هیدروکسامیک اسید میباشد که با 6 اوریتال می تواند Fe^{3+} را شلاته کند (تصویر شماره 3-الف).

دسفریتوسین، یک سایدروفور سه دنداننه، یک شلاتور آهن موثر خوراکی است (20). دسفریتوسین فعالیت ضد پاتوژن قوی در برابر سلول های کارسینوما سلول های کبدی در شرایط آزمایشگاهی با سطح پایین سمیت سلولی برای سلول های کبدی نرمال نشان داد. فعالیت بالای خوراکی دسفریتوسین باعث شده است که این ساختار شیمیایی یک ساختار امیدوارکننده داشته باشد و مطالعات مربوط به ساختار و فعالیت برای تولید مشتقات با سمیت کم تر از این فارماکوفور انجام شده است (21).

شلاتورهای سینتتیک

تمرکز اصلی در مورد شلاتورهای سینتتیک بر روی طراحی شلاتورهای انتخابی Fe^{3+} است، که دارای

شلاتورهای طبیعی

شواهد از اثربخشی درمانی ترکیبات فیتوشیمیایی و داروهای گیاهی در شرایط مختلف از سرطان گرفته تا بیماری‌های عصبی حمایت می‌کند. اگرچه مطالعات، در بسیاری موارد ناقص هستند، داده‌ها حاکی از آن است که غذاهای حاوی پلی‌فنول‌های گیاهی و ترکیبات فلاونوئیدی ممکن است نه تنها به عنوان آنتی‌اکسیدان‌های قوی، بلکه به عنوان شلاتورهای آهن نیز مزایایی داشته باشند. پروآنتوسیانیدین‌ها، اپی‌کاتشین‌ها، فلاونول‌ها و آنتوسیانین‌ها شامل یک الگوی اتصال آهن شبیه به بخش کاتکول هستند که یک ترکیب متصل به آهن شناخته شده از سایدروفورهای میکروبی است (23). گزارش شده است که متداول ترین گروه فلاونوئیدها در رژیم غذایی ایالات متحده، فلاوان 3-ال‌ها و محصولات تراکمی پلیمری آن‌ها، پروآنتوسیانیدین‌ها، دارای ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانتی، ضد سرطانی، محافظت کننده قلب، ضد میکروبی، ضد ویروسی و محافظت کننده عصبی هستند (24). توانایی فلاوان 3-ال در شلات کردن آهن و دیگر مواد معدنی ضروری، رشد میکروارگانیسم‌های تهاجمی را با کاهش شدید مواد معدنی محدود می‌کند، همچنین برای دفاع از گیاه در برابر پاتوژن‌ها بسیار حیاتی است (25).

به عنوان نمونه، عصاره متانولی قارچ‌های دارویی *Ganoderma lucidum antler*, *Ganoderma lucidum* و *Ganoderma tsugae* دارای قدرت شلاته کردن یون‌های آهن هستند (25). ابراهیم زاده و همکاران (2010) در محیط برون تن قدرت شلاته‌کنندگی یون آهن را در دو گونه قارچ *Cantharellus cibarius* و *Porrigens pleurotus* را مطالعه کردند. مطالعات آن‌ها نشان داد که این قارچ قدرت زیادی در ایجاد کمپلکس با آهن دارد (26). ترکیبات بیاکالین و کوثرستین توانایی شلاته کردن آهن اضافی را در موش‌های iron overload شده را دارند (27-28).

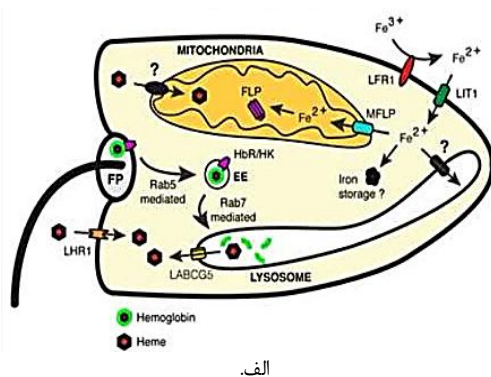
مطالعات مختلف نشان داده است که ترکیبات فلاونوئیدی مانند کاتشین، کوثرستین و دیوسمتین توان شلاته کردن یون آهن را در موش‌های iron overload شده دارند (29). مطالعات نشان داده‌اند که ترکیبات طبیعی مانند فلاونوئیدها، کومارین‌ها، کرومون‌ها، آنتوسیانیدین‌ها، چالکون‌ها دارای قدرت شلاته‌کنندگی فلزات سنگین می‌باشند (30،31). شلاتورهای طبیعی و متابولیت‌های آنها به ویژه آنتی‌اکسیدان‌های خوبی هستند، آن‌ها به دلیل پایداری بیش تر و طبیعت با سمیت کم تر رادیکال مشتق شده از آن‌ها، بهتر از شلاتورهای سنتتیک در نظر گرفته می‌شوند (32). اگرچه بسیاری از نتایج گزارش شده از ترکیبات فیتوشیمیایی بسیار دلگرم کننده هستند، در تفسیر برخی از این مطالعات احتیاط لازم است. به طور خاص، داروهای گیاهی گاه به عنوان عصاره استفاده می‌شوند که در واقع مخلوطی از چند ترکیب فیتوشیمیایی می‌باشد. در چنین مطالعاتی، اثرات را نمی‌توان همیشه به یک ترکیب فیتوشیمیایی خاص مربوط دانست، زیرا ممکن است نتیجه‌ی مخلوطی از ترکیبات فیتوشیمیایی گوناگون باشد.

پژوهش‌های تحقیقاتی ضد لیشمانیایی انجام شده

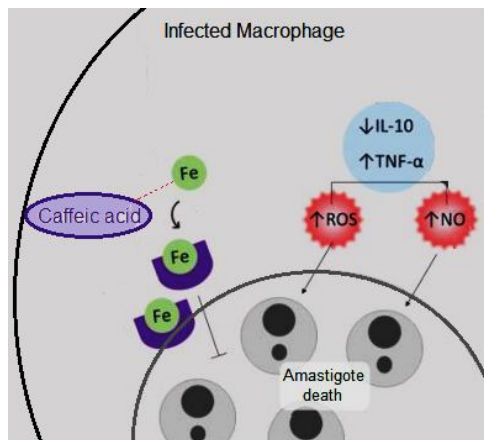
مطالعات مختلفی در زمینه بررسی اثرات ضد لیشمانیایی ترکیبات گوناگون انجام شده است. این ترکیبات با مکانیسم‌های مختلفی مانند مهار تقسیم سلولی با مهار پلی‌مریزاسیون میکروتوبول، تخریب دیواره سلولی و ارگانل‌های انگل، القای روند آپتوز سلولی در انگل و برخی مکانیسم دیگر باعث مرگ سلولی در انگل لیشمانیا در مراحل پروماستیگوتی و آماستیگوتی می‌شوند.

به عنوان نمونه، ترکیب پودوفیلوتوکسین به عنوان یک ترکیب آنتی‌توبولین (33) و فرمولاسیون کربن نانولوله‌های کربنی داروی سیس پلاتین به عنوان یک داروی قوی آنتی‌توبولین با اثربخشی بیش از 40 برابری داروی استاندارد گلوکانتیم (34)، ترکیبی از اسانس و

در مطالعه دیگری توسط da Silva Bortoleti و همکاران در سال 2019، اثرات ضد لیشمانیایی کافئیک اسید بر روی انگل *Leishmania amazonensis* بررسی شد. مشخص شد که کافئیک اسید باعث کاهش درصد ماکروفاژهای آلوده و کاهش تعداد آماستیگوت ها در هر ماکروفاژ شد. این عمل با افزایش ROS، TNF- α ، NO (رادیکال نیتریک اکساید) و کاهش سطح IL-10 و همچنین کاهش دسترسی به آهن شد. آنان نشان دادند که کافئیک اسید، با افزایش ظرفیت آهن متصل شده در ماکروفاژهای آلوده به انگل و کاهش آهن آزاد، باعث کاهش دسترسی آهن به انگل ها شده است (تصویر شماره 4) (42).



الف.



ب.

تصویر شماره 4: الف. نقش آهن در متابولیسم انگل لیشمانیا، ب. نحوه عمل بیومولکول های گیاهی در حذف آهن اقتباس و اصلاح شده از da Silva Bortoleti و همکاران (2019)، (42).

نانوآمولسیون اسانس دو گونه اسطوخودوس و مریم گلی (35)، شکل لیپوزومال داروی استاندارد دوکسوروبیسین با مکانیسم مهار آنتیژن های توپوایزومراز (36)، ترکیب پلی ساکاریدی کیتوزان (37)، ترکیبات فلاونوئلیگنانی سیلی بنین، فلاونوئیدهای استخراج شده از جنس گیاهی *Silybum* مخصوصا *Silybum marianum* با مکانیسم مهار گلیکوپروتئین پی (PGP) (38)، ترکیب Sesquiterpene lactone artemisinin با مکانیسم اختلال در عملکرد میتوکندریال (39) و ترکیبات جداسازی شده گیاه *Salvia uliginosa Benth.* (40) اثرات آنتی لیشمانیایی در مراحل پروماستیگوتی و آماستیگوتی ایجاد کردند. علی رغم تمامی این مطالعات، عملکرد ترکیبات شلات کننده املاح مورد نیاز انگل در درمان عفونت های لیشمانیایی مورد بررسی قرار نگرفته اند.

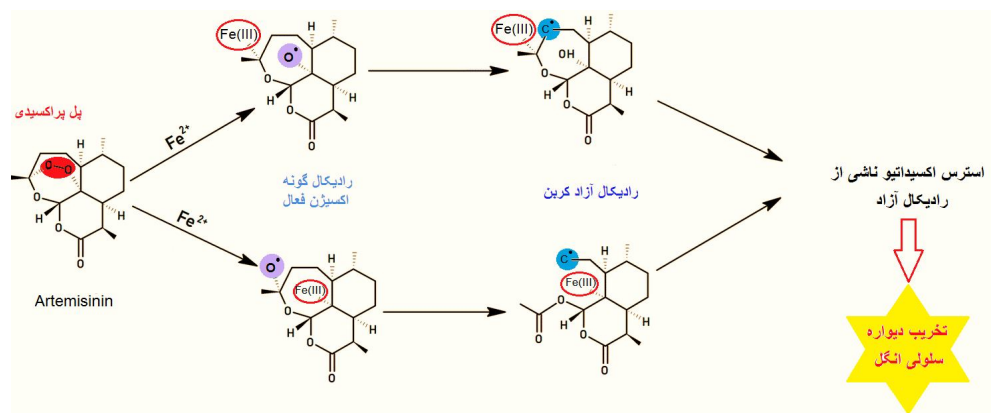
در مطالعات آزمایشگاهی، گرچه میزان عدم رشد پروماستیگوت ها با استفاده از شلات های فلزی سنتتیک شیمیایی مانند دسفرال یا دفروکسامین (DFO) نشان داده شده است، ولی به دلیل قابلیت انحلالی کم و به دنبال آن نفوذپذیری غشایی محدود آن، این شلاتور برای استفاده بالینی مناسب نمی باشد (41). این امر باعث افزایش روز افزون علاقه مندی محققین برای مطالعه بر روی شلات کننده های فلزی طبیعی شده است.

در سال 2008، Sen و همکارانش اثرات ضد لیشمانیایی کوئرستین بر روی انگل لیشمانیا دونووانی را بررسی کردند که نشان داده شد، کوئرستین به عنوان یک شلاتور آهن، موجب کاهش مقدار ریبونوکلوئید ردوکتاز، یک آنزیم وابسته به آهن، در انگل شد. این یافته، به کاهش دسترسی آماستیگوت ها به آهن و به احتمال زیاد برای ناپایدار کردن رادیکال تیروزیل در زیر واحد R2 این آنزیم و ایجاد خلل در فعالیت آن در مرحله محدود کننده سرعت در سنتز DNA در انگل و در نتیجه مهار تکثیر آن دلالت می کند (41).

Sarkar و همکارانش در سال 2019 نشان دادند که، Artemisinin، یک sesquiterpene lactone حضور عوامل کاهش دهنده مانند Fe^{2+} ، heme و Cu^{2+} ناپایدارند و در مواجهه با آن‌ها، پل endoperoxide موجود در آن شکسته شده و منجر به تولید رادیکال‌های با محور اکسیژن سیتوتوکسیک می‌شوند (تصویر شماره 5)، (43).

تشکیل رادیکال در پروماستیگوت‌های لیشمانیا گام کلیدی برای تحریک فعالیت ضد لیشمانیایی آن بود و در مرحله دوم باعث دیپلاریزاسیون غشای میتوکندری و همراه با کاهش قابل توجه آدنوزین تری فسفاتاز (ATP) و منجر به اختلال عملکرد میتوکندری شد. این نشان می‌دهد که endoperoxide ها می‌توانند به عنوان یک استراتژی درمانی امیدوارکننده علیه لیشمانیا مطرح شوند که، از نظر درمان دارویی شایسته توجه است. بنابراین، ترکیب دارویی Artemisinin در حضور یون‌های آهن ناپایدار در لیشمانیا باعث شکسته شدن پل endoperoxide می‌شود و این Artemisinin را وادار می‌کند تا به عنوان یک رادیکال آزاد عمل کند و از طریق ایجاد استرس اکسیداتیو و به دنبال آن تخریب دیواره سلولی انگل لیشمانیا، موجب از بین رفتن آن گردد (44).

نتایج تحقیقات da Silva Bortoleti و همکاران در سال 2012 نشان داد اثر ضد لیشمانیایی ترکیبات فلاونولی می‌تواند به واکنش بین آنزیم L-arginine و فلاونول ارتباط داشته باشد. به طوری که، تجزیه و تحلیل داکینگ نشان داد که گروه کاتولی ترکیب فلاونولی با Asp129 اینترکشن دارد، که این در شکل‌گیری پل فلزی برای کوفاکتورهای Mn^{2+} در اکتیو سایت L-arginine نقش دارد. آرژیناز که یک متالوهیدرولاز است که در ساختار خود منگنز دارد و اولین آنزیمی است که در بیوسنتز پلی آمین دخیل است و آرژنین را به اورنیتین و اوره تبدیل می‌کند. اورنیتین برای تکثیر سلولی و سم‌زدایی ROS ضروری است (45). بر اساس مطالعه‌ی اسلامی و همکاران در سال 2018، نانو ذرات آهن - گیاه مورد (Myrtus communis-Nano Iron)، توانستند یون‌های اضافی آهن را در خون و در سلول‌های هپاتوسیت کبدی در موش مدل تالاسمی دارای بار آهن اضافی، به مقدار قابل ملاحظه‌ای شلاته کرده و کاهش دهند (46). لذا، از این ترکیبات به عنوان یک استراتژی درمانی قطعی و کمکی در انواع لیشمانیوز به صورت بالقوه می‌توان استفاده کرد. از این رو، ترکیبات شلات‌کننده آهن به عنوان داروهای بالقوه برای درمان عفونت‌های لیشمانیایی پیشنهاد می‌شوند.



تصویر شماره 5: مکانیسمی که پیش‌داروی Artemisinin تحت فعالیت کاهشی قرار می‌گیرد در حضور یون‌های آزاد $heme/Fe^{2+}$ ROS تولید می‌کند که نوآرایی شده و به رادیکال‌های آزاد کربن تبدیل می‌شود. اقتباس و اصلاح شده از Pasupureddy و همکاران (2019) (44).

چشم انداز آینده

به دلیل اهمیت شلاتورهای آهن، استفاده از شلاتورهای مورد تأیید بالینی در تالاسمی ماژور، سرطان و عفونت قارچی و همچنین کاربرد بالقوه شلاتورهای جدید که برای حالت‌های خاص بیماری طراحی شده‌اند، تعدادی مقاله مروری در زمینه برنامه‌های کاربردی درمانی این ترکیبات در سال‌های اخیر منتشر شده است (47). با توجه به فرصت‌های فراوان در زمینه‌های مختلف درمانی برای کشف و توسعه شلاتورهای جدید آهن، می‌توان انتظار داشت که در آینده شاهد مقالات علمی بسیار بیش‌تری باشیم. علاوه بر این، با توجه به سرعت تحقیقات در مورد استفاده بالقوه از آهن در برابر بیماری‌های مختلف، مرور این زمینه در فواصل کوتاه‌تر سودمند خواهد بود. با وجود این واقعیت که، لیشمانیوز بیماری جوامع فقیر می‌باشد، به نظر می‌رسد می‌توان برای کاهش بار این بیماری و غلبه بر زیان‌های اقتصادی و اجتماعی ناشی از آن، استفاده از شلات‌کننده‌های خاص آهن، برای درمان این بیماری بسیار راهگشا و امیدبخش باشد.

گرچه متابولیسم آهن میکروبی بسیار مورد مطالعه و حتی به منظور بررسی تأثیر جذب دارو است، اما حمله مستقیم به انتقال آهن کم‌تر مورد توجه بوده است. این که چندین مسیر برای جذب آهن توسط میکروب‌ها، برای اطمینان از موفقیت در جذب آهن، مورد استفاده قرار می‌گیرد، این حوزه را به یک حوزه بالقوه چالش برانگیز برای توسعه آنتی‌بیوتیک‌های درمانی تبدیل می‌کند. به دلیل نگرانی خاصی که در این زمینه وجود دارد، این احتمال مطرح می‌شود که در صورت مسدود شدن یک مسیر تأمین‌کننده آهن، مسیر دیگری فعال شود یا اینکه ژن‌های موجود در حال تحول هستند تا به نوعی این مشکل جبران شود.

با این حال، مطالعات اولیه با هدف قرار دادن متابولیسم آهن نشان می‌دهد که تحقیق بر روی شلات کردن آهن مورد نیاز انگل لیشمانیا می‌تواند یک مسیر امیدبخش در درمان این بیماری باشد. از این رو، چشم انداز استفاده از شلاتورهای آهن در درمان و پیشگیری از بیماری‌های عفونی بیش از هر زمان دیگری ضروری به نظر می‌رسد (48).

References

- Alvar J, Velez ID, Bern C, Herrero M, Desjeux P, Cano J, et al. Leishmaniasis worldwide and global estimates of its incidence. *PloS One* 2012; 7(5): 1-12.
- Fakhar M, Motazedian M, Hatam G, Asgari Q, Kalantari M, Mohebbali M. Asymptomatic human carriers of *Leishmania infantum*: possible reservoirs for Mediterranean visceral leishmaniasis in southern Iran. *Ann Trop Med Parasitol* 2008;102(7): 577-583.
- Keighobadi M, Emami S, Fakhar M, Shokri A, Mirzaei H, Teshnizi SH. Repurposing azole antifungals into antileishmanials: Novel 3-triazolylflavanones with promising in vitro antileishmanial activity against *Leishmania major*. *Parasitol Int* 2019; 69: 103-109.
- Mabeza GF, Loyevsky M, Gordeuk VR, Weiss G. Iron chelation therapy for malaria: A review. *Pharmacol Ther* 1999; 81(1): 53-75.
- Kalinowski DS, Richardson DR. The evolution of iron chelators for the treatment of iron overload disease and cancer. *Pharmacol Rev* 2005; 57(4): 547-583.
- Buss JL, Torti FM, Torti SV. The role of iron chelation in cancer therapy. *Curr Med Chem* 2003 ;10(12): 1021-1034.
- Buss JL, Greene BT, Turner J, Torti FM, Torti SV. Iron chelators in cancer chemotherapy. *Curr Top Med Chem* 2004; 4(15): 1623-1635.
- Ibrahim A, Spellberg B, Edwards Jr J. Iron Acquisition: a novel prospective on

- mucormycosis pathogenesis and treatment. *Curr Opin Infect Dis* 2008; 21(6): 620-625.
9. Lehmann C, Islam S, Jarosch S, Zhou J, Hoskin D, Greenshields A, et al. The utility of iron chelators in the management of inflammatory disorders. *Mediat Inflamm* 2015; 2015: 1-12.
 10. Lim H-W, Yoon J-H, Kim Y-S, Lee M-W, Park S-Y, Choi H-K. Free radical-scavenging and inhibition of nitric oxide production by four grades of pine mushroom (*Tricholoma matsutake* Sing.). *Food Chem* 2007; 103(4): 1337-1342.
 11. Benzie IFF, Strain JJ. The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of 'antioxidant power': The FRAP assay. *Anal Biochem* 1996; 239(1): 70-76.
 12. Haas H, Eisendle M, Turgeon BG. Siderophores in fungal physiology and virulence. *Annu Rev Phytopathol* 2008; 46: 149-187.
 13. Askwith CC, de Silva D, Kaplan J. Molecular biology of iron acquisition in *Saccharomyces cerevisiae*. *Mol Microbiol* 1996; 20(1): 27-34.
 14. Buss JL, Torti FM, Torti SV. The role of iron chelation in cancer therapy. *Curr Med Chem* 2003; 10(12): 1021-1034.
 15. Buss JL, Greene BT, Turner J, Torti FM, Torti SV. Iron chelators in cancer chemotherapy. *Curr Top Med Chem* 2004; 4(15): 1623-1635.
 16. Kell DB. Iron behaving badly: inappropriate iron chelation as a major contributor to the aetiology of vascular and other progressive inflammatory and degenerative diseases. *BMC Med Genomics* 2009; 2(1): 2.
 17. Schupp T, Toupet C, Divers M. Cloning and expression of two genes of *Streptomyces pilosus* involved in the biosynthesis of the siderophore desferrioxamine B. *Gene* 1988; 64(2): 179-188.
 18. Chiani M, Mazinani M. Desferrioxamine B (Desferal) in *Streptomyces pilosus*. *Pak J Biol Sci* 2010; 13(11): 546-550.
 19. Marcus R, Davies S, Bantock H, Underwood S, Walton S, Huehns E. Desferrioxamine to improve cardiac function in iron-overloaded patients with thalassaemia major. *Lancet* 1984; 323(8373): 392-393.
 20. Bergeron RJ, Wiegand J, Dionis JB, Egli-Karmakka M, Frei J, Huxley-Tencer A, Peter HH. Evaluation of desferrithiocin and its synthetic analogs as orally effective iron chelators. *J Med Chem* 1991; 34(7): 2072-2078.
 21. Kalinowski DS, Richardson DR. The evolution of iron chelators for the treatment of iron overload disease and cancer. *J Med Chem* 2005; 57(4): 547-583.
 22. Heli H, Mirtorabi S, Karimian K. Advances in iron chelation: an update. *Expert Opin Ther Pat* 2011; 21(6): 819-856.
 23. Baker HM, Anderson BF, Baker EN. Dealing with iron: common structural principles in proteins that transport iron and heme. *Proc Natl Acad Sci U S A* 2003; 100(7): 3579-3583.
 24. Aron PM, Kennedy JA. Flavan 3 ols: Nature, occurrence and biological activity. *Mol Nutr Food Res* 2008; 52(1): 79-104.
 25. Mau JL, Lin HC, Chen CC. Antioxidant properties of several medicinal mushrooms. *J Agric Food Chem* 2002; 50(21): 6072-6077.
 26. Ebrahimzadeh MA, Nabavi SM, Nabavi SF, Eslami S. Antioxidant and free radical scavenging activities of culinary-medicinal mushrooms, golden chanterelle *Cantharellus cibarius* and Angel's wings *Pleurotus porrigens*. *Int J Med Mushrooms* 2010; 12(3): 265-272.

27. Zhang Y, Li H, Zhao Y, Gao Z. Dietary supplementation of baicalin and quercetin attenuates iron overload induced mouse liver injury. *Eur J Pharmacol* 2006; 535(1-3): 263-269.
28. Zhang Y, Huang Y, Deng X, Xu Y, Gao Z, Li H. Iron overload-induced rat liver injury: Involvement of protein tyrosine nitration and the effect of baicalin. *Eur J Pharmacol* 2012; 680(1-3): 95-101.
29. van Acker SA, van Balen GP, van den Berg DJ, Bast A, van der Vijgh WJ. Influence of iron chelation on the antioxidant activity of flavonoids. *Biochem Pharmacol* 1998; 56(8): 935-943.
30. Morel I, Lescoat G, Cogrel P, Sergeant O, Pasdeloup N, Brissot P, et al. Antioxidant and iron-chelating activities of the flavonoids catechin, quercetin and diosmetin on iron-loaded rat hepatocyte cultures. *Biochem Pharmacol* 1993; 45(1): 13-19.
31. Fernandez MT, Mira ML, Florêncio MH, Jennings KR. Iron and copper chelation by flavonoids: an electrospray mass spectrometry study. *J Inorg Biochem* 2002; 92(2):105-111.
32. Hatcher HC, Singh RN, Torti FM, Torti SV. Synthetic and natural iron chelators: therapeutic potential and clinical use. *Future Med Chem* 2009; 1(9): 1643-1670.
33. Escudero-Martínez JM, Pérez-Pertejo Y, Reguera RM, Castro MÁ, Rojo MV, Santiago C, et al. Antileishmanial activity and tubulin polymerization inhibition of podophyllotoxin derivatives on *Leishmania infantum*. *Int J Parasitol Drugs Drug Resist* 2017; 7(3): 272-285.
34. Akhtari J, Faridnia R, Kalani H, Bastani R, Fakhar M, Rezvan H, et al. Potent in vitro antileishmanial activity of a nanoformulation of cisplatin with carbon nanotubes against *Leishmania major*. *J Glob Antimicrob Resist* 2019; 16: 11-16.
35. Shokri A, Saeedi M, Fakhar M, Morteza-Semnani K, Keighobadi M, Teshnizi SH, et al. Antileishmanial activity of *Lavandula angustifolia* and *Rosmarinus officinalis* essential oils and nano-emulsions on *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER). *Iran J Parasitol* 2017; 12(4): 622-631.
36. Shokri A, Akhtari J, Keighobadi M, Fakhar M, Teshnizi SH, Emami S, et al. Promising antileishmanial effectiveness of doxorubicin and Doxil against *Leishmania major*: an in vitro assay. *Asian Pac J Trop Med* 2017; 10(6): 544-548.
37. Esboei BR, Mohebbali M, Mousavi P, Fakhar M, Akhoundi B. Potent antileishmanial activity of chitosan against Iranian strain of *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER): In vitro and in vivo assay. *J Vector Borne Dis* 2018; 55(2): 111-115.
38. Faridnia R, Kalani H, Fakhar M, Akhtari J. Investigating in vitro anti-leishmanial effects of silibinin and silymarin on *Leishmania major*. *Ann Parasitol* 2018; 64(1): 29-35.
39. De Sarkar S, Sarkar D, Sarkar A, Dighal A, Chakrabarti S, Staniek K, et al. The leishmanicidal activity of artemisinin is mediated by cleavage of the endoperoxide bridge and mitochondrial dysfunction. *Parasitology* 2019; 146(4): 511-520.
40. Cezarotto CS, Dorneles A, Baldissera FG, da Silva MB, Markoski MM, Júnior LCR, et al. Leishmanicidal and antichemotactic activities of icetexanes from *Salvia uliginosa* Benth. *Phytomedicine* 2019; 58: 152748.
41. Sen G, Mukhopadhyay S, Ray M, Biswas T. Quercetin interferes with iron metabolism in *Leishmania donovani* and targets ribonucleotide reductase to exert leishmanicidal activity. *J*

- Antimicrob Chemother 2008; 61(5): 1066-1075.
42. da Silva Bortoleti BT, Tomiotto-Pellissier F, Gonçalves MD, Miranda-Sapla MM, Assolini JP, Carloto AC, et al. Caffeic acid has antipromastigote activity by apoptosis-like process; and anti-amastigote by TNF- α /ROS/NO production and decreased of iron availability. *Phytomedicine* 2019; 57: 262-270.
43. De Sarkar S, Sarkar D, Sarkar A, Dighal A, Chakrabarti S, Staniek K, et al. The leishmanicidal activity of artemisinin is mediated by cleavage of the endoperoxide bridge and mitochondrial dysfunction. *Parasitology* 2019; 146(4): 511-520.
44. Pasupureddy R, Seshadri S, Pande V, Dixit R, Pandey KC. Current scenario and future strategies to fight artemisinin resistance. *Parasitol Res* 2019; 118(1): 29-42.
45. da Silva ER, do Carmo Maquiaveli C, Magalhães PP. The leishmanicidal flavonols quercetin and quercitrin target *Leishmania (Leishmania) amazonensis* arginase. *Exp Parasitol* 2012; 130(3): 183-188.
46. Eslami S, Ebrahimzadeh MA, Biparva P. Green synthesis of safe zero valent iron nanoparticles by *Myrtus communis* leaf extract as an effective agent for reducing excessive iron in iron-overloaded mice, a thalassemia model. *RSC Adv* 2018; 8(46): 26144-26155.
47. Heli H, Mirtorabi S, Karimian K. Advances in iron chelation: an update. *Expert Opin Ther Pat* 2011; 21(6): 819-856.
48. Frederick RE, Mayfield JA, DuBois JL. Iron trafficking as an antimicrobial target. *Biometals* 2009; 22(4): 583-593.