ORIGINAL ARTICLE

Modulation of PI3K/AKT/mTOR-Related Gene Expression and Induction of Apoptosis in Pancreatic Cancer Cells by Hemiscorpius lepturus Scorpion Venom

Iraj Rashidi[1],
Mona Pazhouhi[2],
Fuzieh Khani Hemmatabadi[3],
Mehdi Asadollahi[4]

[1] Assistant Professor of Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[2] PhD in Biochemistry, Researcher, Department of Anatomical Sciences, Faculty of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[3] Assistant Professor of Department of Anatomical Sciences, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran
[4] Student Research Committee, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received November 19, 2025; Accepted May 6, 2026)

Abstract

Background and purpose: Pancreatic cancer is one of the most aggressive and lethal malignancies and continues to have a poor prognosis due to its marked resistance to chemotherapy. In recent years, natural compounds, including peptides derived from *scorpion* venom, have attracted considerable attention as potential novel anticancer agents. The venom of the *scorpion* Hemiscorpius lepturus, which is considered one of the most potent venoms in Iran, contains bioactive molecules capable of targeting key cellular pathways involved in survival and proliferation. This study aimed to investigate the cytotoxic and apoptotic effects of this *scorpion* venom on pancreatic cancer cells and to evaluate its role in modulating the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway.

Materials and methods: Pancreatic cancer cells and fibroblasts were treated with venom at concentrations of 80, 40, 20, 10, and 5 μg/mL for 24, 48, and 72 hours, and cell viability and cytotoxicity were assessed. Subsequently, after treating the cells with the IC50 concentration of the venom for 24 hours, the apoptosis rate was evaluated using the diphenylamine assay. In addition, to analyze molecular changes, the expression of PI3K, AKT, GSK3β, and mTOR genes was measured using real-time PCR.

Results: H. lepturus venom significantly reduced the viability of pancreatic cancer cells and increased cytotoxicity in a dose- and time-dependent manner. The rate of apoptosis was also significantly increased at all concentrations. Molecular analysis further demonstrated a significant decrease in the expression of PI3K, AKT, GSK3β, and mTOR genes after 24 hours of treatment, indicating inhibition of the survival signaling pathway.

Conclusion: Hemiscorpius lepturus venom exhibits significant anticancer effects on pancreatic cancer cells by inducing apoptosis and inhibiting key components of the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. These findings may facilitate the identification of active peptides and support the development of novel therapeutic agents derived from natural sources for pancreatic cancer treatment.

Keywords: Pancreatic cancer, *scorpion* venom, Apoptosis, Cytotoxicity

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (257): 30-41 (Persian).

Corresponding Author: Fuzieh Khani Hemmatabadi - Student Research Committee, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran, Iran (E-mail: fuziekhani@yahoo.com)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

پژوهشی

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی و ششم شماره ۲۵۷ خرداد سال ۱۴۰۵ (۴۱-۳۰)

تعدیل بیان ژن‌های مرتبط با مسیر *PI3K/AKT/mTOR* و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان پانکراس توسط زهر عقرب Hemiscorpius lepturus

ایرج رشیدی[1]
مونا پژوهی[2]
فوزیه خانی همت آبادی[3]
مهدی اسدالهی[4]

چکیده

سابقه و هدف: سرطان پانکراس یکی از تهاجمی‌ترین و کشنده‌ترین بدخیمی‌هاست که به‌واسطه مقاومت شدید به شیمی درمانی، همچنان با چشم‌انداز درمانی نامطلوب همراه است. در سال‌های اخیر، ترکیبات طبیعی از جمله پپتیدهای مشتق از زهر عقرب، توجه زیادی را به‌عنوان گزینه‌های نوین ضد سرطان به خود جلب کرده است. زهر عقرب Hemiscorpius lepturus که به‌عنوان یکی از قوی‌ترین زهرها در ایران شناخته می‌شود، حاوی مولکول‌های فعالی است که می‌توانند مسیرهای حیاتی بقا و تکثیر سلولی را هدف قرار دهند. این مطالعه با هدف، بررسی اثرات سیتوتوکسیک و آپوپتوتیک زهر این عقرب بر سلول‌های سرطان پانکراس و ارزیابی نقش آن در تعدیل مسیر سیگنالینگ PI3K/AKT/mTOR، انجام پذیرفت.

مواد و روش ها: در این مطالعه تجربی-آزمایشگاهی، سلول‌های سرطان پانکراس و فیبروبلاست با غلظت‌های زهر ۸۰، ۴۰، ۲۰، ۱۰ و ۵ میروگرم/میلی‌لیتر به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار و زنده‌مانی و سمیت سلولی سنجیده شد. در ادامه پس از تیمار سلول‌ها با غلظت IC50 عصاره به مدت ۲۴ ساعت، میزان آپوپتوز با آزمون دی‌فنیل‌آمین ارزیابی شد. هم‌چنین برای تحلیل تغییرات مولکولی، بیان ژن‌های *PI3K*، *AKT*، *GSK3β* و *mTOR* با استفاده از (Real-time Real-Time PCR (polymerase chain reaction اندازه‌گیری گردید.

یافته‌ها: زهر H. lepturus به‌صورت وابسته به دوز و زمان موجب کاهش معنی‌دار زنده‌مانی سلول‌های پانکراسی و افزایش سمیت سلولی می‌شود. هم‌چنین میزان آپوپتوز در تمامی غلظت‌ها به‌طور قابل توجهی افزایش یافت. تحلیل مولکولی نیز کاهش چشمگیر بیان ژن‌های *PI3K*، *AKT*، *GSK3β* و *mTOR* را پس از ۲۴ ساعت تیمار تایید کرد که نشان دهنده مهار مسیر سیگنالینگ بقا است.

استنتاج: زهر عقرب Hemiscorpius lepturus با القای آپوپتوز و مهار ژن‌های اصلی مسیر کلیدی PI3K/AKT/mTOR، اثرات ضد سرطانی بارزی بر سلول‌های سرطان پانکراس دارد. این نتایج می‌تواند زمینه‌ساز شناسایی پپتیدهای فعال و توسعه عوامل درمانی نوین مبتنی بر منابع طبیعی برای کنترل سرطان پانکراس باشد.

واژه های کلیدی: سرطان پانکراس، زهر عقرب، آپوپتوز، سمیت سلولی

مولف مسئول: فوزیه خانی همت آبادی-کرمانشاه- دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران **E-mail:** fuziekhani@yahoo.com
۱. استادیار گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۲. دکترای بیوشیمی، پژوهشگر گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۳. استادیار گروه علوم تشریح، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
۴. دانشجوی پزشکی، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران
تاریخ دریافت : ۱۴۰۴/۸/۲۸ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات : ۱۴۰۴/۸/۱۲ تاریخ تصویب : ۱۴۰۵/۲/۱۶

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

مقدمه

سرطان پانکراس یکی از مخرب‌ترین بدخیمی‌های دستگاه گوارش است و به دلیل رفتار بالینی مهاجم، تشخیص دیر هنگام و مقاومت گسترده به درمان، همچنان یکی از چالش برانگیزترین سرطان‌ها در پزشکی نوین محسوب می‌شود(۱). با وجود پیشرفت‌های دو دهه اخیر در روش‌های تشخیص و درمان، نرخ بقای پنج ساله بیماران مبتلا به این سرطان کم‌تر از ۱۰ درصد گزارش شده است؛ آماری که نشان دهنده نیاز فوری به راهکارهای درمانی جدید، مؤثر و کم‌عارضه‌تر است(۲). از سوی دیگر، اغلب بیماران در مراحل پیشرفته مراجعه می‌کنند، زمانی که تومور قابل برداشت جراحی نیست و تنها گزینه‌های درمانی موجود، شیمی درمانی‌های کم اثر و همراه با عوارض شدید هستند(۳).

یکی از مهم‌ترین دلایل شکست درمان در سرطان پانکراس، فعال‌سازی غیرطبیعی مسیرهای سیگنالینگ سلولی به‌ویژه مسیر *PI3K/AKT/mTOR* است(۴). این مسیر نقش اساسی در تنظیم رشد، بقا، تکثیر، متابولیسم و مقاومت دارویی سلول‌های سرطانی دارد(۵). افزایش فعالیت PI3K، فسفریلاسیون بیش از حد *AKT* و فعال‌سازی *mTOR* از ویژگی‌های بارز سلول‌های سرطانی است که موجب افزایش تکثیر و فرار سلول‌ها از مرگ برنامه‌ریزی شده می‌شود(۶). مهار این مسیر، یکی از اهداف اصلی در طراحی داروهای جدید ضدسرطان محسوب می‌شود(۷).

در سال‌های اخیر، تحقیقات گسترده‌ای به سوی کشف ترکیبات طبیعی مؤثر بر سرطان معطوف شده است(۸). زهر جانوران سمی، به‌ویژه عقرب‌ها، حاوی مجموعه‌ای پیچیده از پپتیدها، آنزیم‌ها و پروتئین‌های فعال زیستی است که بسیاری از آن‌ها توانایی تعامل مستقیم با گیرنده‌ها، کانال‌های یونی و مسیرهای سیگنالینگ سلولی را دارند. جالب این که برخی از این مولکول‌ها اثرات ضدتوموری، ضدالتهابی و سیتوتوکسیک انتخابی بر سلول‌های بدخیم نشان داده‌اند(۹). در میان گونه‌های مختلف عقرب، عقرب ایرانی، Hemiscorpius lepturus که در ایران به‌عنوان یکی از خطرناک‌ترین گونه‌ها شناخته می‌شود، دارای زهر بسیار قوی و متفاوت از سایر گونه‌ها است(۱۰). زهر این عقرب شامل پپتیدهایی با خواص سیتوتوکسیک و آپوپتوتیک است که در مطالعات محدود بر رده‌های سلولی مختلف، پتانسیل ضدسرطانی قابل توجهی نشان داده‌اند(۱۱).

با وجود این، تاکنون مطالعه‌ای جامع در مورد اثر زهر H. lepturus بر سلول‌های سرطان پانکراس و تأثیر آن بر مسیر *PI3K/AKT/mTOR* گزارش نشده است. بررسی این اثرات می‌تواند چشم‌اندازی نو برای کشف رویکردهای درمانی جدید و توسعه ترکیبات ضد سرطان مشتق از زهر عقرب فراهم کند. از آنجا که این مسیر نقش حیاتی در مقاومت دارویی و بقای سلول‌های سرطانی دارد، هر گونه عامل مهارکننده آن، پتانسیل قابل توجهی برای تبدیل شدن به گزینه درمانی آینده خواهد داشت. بر این اساس، مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر زهر عقرب Hemiscorpius lepturus بر زنده‌مانی، سمیت، میزان آپوپتوز و بیان ژن‌های کلیدی مسیر *PI3K/AKT/mTOR* در سلول‌های سرطان پانکراس طراحی شد. نتایج این پژوهش می‌تواند گامی مهم در جهت شناسایی پپتیدهای فعال و زمینه‌سازی برای توسعه داروهای نوین با منشأ طبیعی علیه سرطان پانکراس باشد.

مواد و روش‌ها

پژوهش فوق حاصل طرح تحقیقاتی مصوب دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با کد ۴۰۳۰۹۵۰ است که در دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه انجام گرفته است. کد اخلاق طرح IR.KUMS.MED.REC.1403.326 می باشد. این مطالعه از نوع تجربی-آزمایشگاهی، بود که در آزمایشگاه کشت سلول گروه علوم تشریح دانشکده پزشکی دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه انجام شد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

کشت سلول و تهیه محلول زهر

در این پژوهش، رده سلولی سرطان پانکراس (Panc-1) در داخل فلاسک ۲۵ سانتی متر مربع به صورت کشت شده از انستیتو پاستور ایران خریداری شد. سلول های سرطانی در محیط کشت RPMI ۱۶۴۰ و سرم جنینی گاو FBS 10 درصد به همراه ۱ درصد آنتی بیوتیک های استرپتومایسین و پنی سیلین کشت داده شدند و در انکوباتور ۵ درصد CO2 و دمای ۳۷ درجه سانتی گراد نگهداری شدند. هر لیوفیلیزه از موسسه تحقیقاتی واکسن و سرم سازی رازی خریداری شد، در محیط کشت حل شد و با استفاده از فیلتر ۰/۲۲ میکرومتر فیلتر شد.

تست زنده مانی

بعد از شمارش سلولی به میزان ۱۰۰ میکرولیتر شامل تقریبا ۱۵ هزار سلول از سوسپانسیون سلولی در پلیت‌های ۹۶ خانه ریخته و به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور حاوی CO2 و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد به‌منظور چسبیدن به کف پلیت قرار داده شد. سپس محیط کشت رویی سلول‌ها خارج و محیط حاوی زهر عقرب با غلظت‌های ۸۰، ۴۰، ۲۰، ۱۰ و ۵ میکروگرم/میلی‌لیتر و هم‌چنین محیط کشت فاقد سرم به‌عنوان کنترل به سلول ها اضافه شد. بعد از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت به هر یک از چاهک‌ها به میزان ۱۰ میکرولیتر MTT اضافه شد و بعد از آن که ۴ ساعت در انکوباتور نگهداری شدند به هر یک از چاهک‌ها ۱۵۰ میکرولیتر DMSO اضافه شد و بعد از ۳۰ دقیقه جذب سلول‌ها توسط دستگاه الیزا ریدر در طول موج‌های جذب ۴۹۰ و ۶۳۰ خوانده شد و میزان بقا سلول حاصل کسر جذب هر نمونه بر نمونه کنترل (تیمار نشده) بود. سپس میزان IC50 توسط نرم افزار GraphPad Prism محاسبه شد(۱۲). منحنی دوز–پاسخ با استفاده از nonlinear regressionو مدل (variable slope, four-parameter logistic) sigmoidal dose–response برازش شد. مقدار IC_{50} به‌عنوان غلظتی که موجب کاهش ۵۰ درصد زنده‌مانی سلولی نسبت به کنترل می‌شود، از منحنی برازش شده استخراج گردید.

سنجش شاخص اختصاصی بودن

به‌منظور ارزیابی اختصاصی بودن اثر زهر عقرب Hemiscorpius lepturus بر سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های فیبروبلاست نرمال، از شاخص اختصاصی بودن استفاده شد. شاخص اختصاصی بودن بر اساس نسبت IC_{50} زهر عقرب در سلول‌های نرمال فیبروبلاست به IC_{50} آن در سلول‌های سرطان پانکراس محاسبه شد، طبق فرمول زیر مقادیر SAI بزرگ‌تر از ۱ نشان دهنده اختصاصی بودن اثر زهر بر سلول‌های سرطانی نسبت به سلول‌های نرمال تلقی شد.

$SI = IC_{50}$ (Normal fibroblast cells) / IC_{50} (Pancreatic cancer cells)

تست سمیت

به‌طور خلاصه، سلول‌های سرطانی در پلیت‌های ۲۴ خانه‌ای کشت داده شدند و پلیت‌ها به مدت یک شب در دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد انکوبه شدند. محیط کشت (۳۰۰ میکرولیتر) حاوی غلظت‌های ۸۰، ۴۰، ۲۰، ۱۰ و ۵ میکروگرم/میلی لیتر زهر به هر چاهک اضافه شد و پلیت‌ها به مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت انکوبه شدند. سپس، ۱۰۰ میکرولیتر از محیط کشت از هر چاهک به پلیت‌های جدید منتقل شد. فعالیت آنزیم لاکتات دهیدروژناز با استفاده از کیت تشخیص سمیت سلولی (Roche Chemical Co., Basel, Switzerland) طبق روش سازنده اندازه‌گیری شد. در نهایت، جذب نوری در طول موج ۴۹۰ نانومتر با طول موج مرجع ۶۹۰ نانومتر برای هر نمونه اندازه‌گیری شد(۱۳). برای هر پلیت، کنترل Background شامل سلول‌های تیمار نشده بود تا جذب ناشی از LDH آزاد شده پایه اصلاح شود. همچنین کنترل Maximum LDH release شامل سلول‌هایی بود که با Triton X-100 تیمار شده و LDH آن ها به طور کامل آزاد شده بود تا مرجع ۱۰۰ درصد سمیت فراهم گردد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

تست آپوپتوز

در صد قطعه، قطعه قطعه شدن DNA پس از انکوباسیون با استفاده از رنگ آمیزی دی فنیل آمین اندازه‌گیری شد. به صورت مختصر، بعد از تیمار، تعداد پنج میلیون عدد سلول در ۱ میلی‌لیتر از بافر- Tristris(hydroxymethyl)methylamino]propanesu lfonic acid - Ethylenediaminetetraacetic acid به حالت سوسپانسیون درآمد. ۱ میلی‌لیتر از هر نمونه در یک میکروتیوب (میکروتیوب B سلول‌های تیمار شده) ریخته شد. سپس سلول‌ها سانتریفیوژ شدند (۲۰۰ گرم، ۱۰ دقیقه، ۴ درجه سانتی‌گراد) و محلول رویی به یک میکروتیوب جدید (میکروتیوب S) منتقل شد. ۱ میلی‌لیتر از محلول به رسوب در میکروتیوب B اضافه شد. تریتون X-100/Tris/EDTA اضافه شد و به شدت ورتکس شد تا کروماتین تکه‌تکه شده پس از لیز سلولی آزاد شود. سپس، برای جدا کردن کروماتین تکه‌تکه شده از میکروتیوب B سالم، محلول سانتریفیوژ شد (۲۰۰۰۰ گرم، ۱۰ دقیقه، ۴ درجه سانتی‌گراد). محلول رویی به میکروتیوب T منتقل شد و ۱ میلی‌لیتر محلول X-100/Tris/EDTA به رسوب در میکروتیوب B اضافه شد. ۱ میلی‌لیتر محلول تری‌کلرواستیک اسید ۲۵ درصد به هر ۳ میکروتیوب اضافه شد و به مدت یک شب (در دمای ۴ درجه سانتی‌گراد) برای رسوب DNA انکوبه شد. سپس، هر ۳ میکروتیوب سانتریفیوژ شدند (۲۰۰۰۰ g، ۱۰ دقیقه، ۴ درجه سانتی‌گراد). محلول رویی جدا شد و ۱۶۰ میکرولیتر اسید تری کلرواستیک ۵ درصد به رسوب باقی مانده اضافه شد (به مدت ۱۵ دقیقه در دمای ۹۰ درجه سانتی‌گراد حرارت داده شد). ۳۲۰ میکرولیتر محلول فنیل آمین به هر میکروتیوب اضافه و ورتکس شد. محتویات میکروتیوب‌ها به مدت یک شب (در دمای اتاق) انکوبه شدند. ۲۰۰ میکرولیتر از هر نمونه برای اندازه‌گیری جذب در طول موج ۶۰۰ نانومتر استفاده شد. درصد DNA قطعه قطعه شده با استفاده از فرمول زیر محاسبه شد(۱۴).

DNA fragmentation (%) = (absorption rate of S + absorption rate of T + absorption rate of B / absorption rate of S + absorption rate of T) × 100

سنجش بیان ژن

در این مطالعه، RNA کل سلول‌های کنترل و تیمار شده بر اساس پروتکل سازنده معرف DENAzist (تهران، ایران) استخراج شد. RNA در ۸۰- درجه سانتی‌گراد ذخیره شد. برای تعیین غلظت RNA از اسپکتروفتومتر نانودراپ استفاده شد. RNA کل با استفاده از کیت (Vivantis Technologies, Selangor DE, Malaysia) به cDNA تبدیل شد. در نهایت Real-time PCR، توسط کیت مخصوص (SYBR Premix Ex Taq Technology, Takara Bio Inc., Shiga, Japan) انجام شد. تفاوت در مقادیر چرخه آستانه (CT) (Threshold Cycle) ژن هدف با ژن β-اکتین (کنترل داخلی) مربوطه محاسبه شد. سطح بیان نسبی ژن هدف به β-اکتین با استفاده از معادله ΔCT-۲ توصیف شد(۱۴). توالی پرایمرها به شرح زیر می‌باشد.

PI3K Forward 5′- AAGG CACA AGAGG CCCTA GATTTCT -3′

Reverse 5′- ACTG AGGA TTGCA AGTTC CGCCA -3′

Akt Forward 5′- TGAG GAGC GGGA GGAGTG3 -3′

Reverse 5′- GAGG ATCTT CATGG CGTAG TAGC -3′

mTOR Forward 5’- AGTGGACCAGTGGAAACAGG -3’

Reverse 5’- TTC AGCGATGTCTTGTGAGG -3’

GSK 3β Forward 5’- CCG ACTA ACAC CACT GGAA GCT -3’

Reverse 5’- AGGA TGGTA GCCAGA GGTGG AT -3’

β-actin Forward 5’-GGAG ATTA CTGCC CTGGC TCCTA-3’

Reverse 5’-GACTCA TCGTACT CCTG CTTGC TG-3’

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

تجزیه و تحلیل آماری

برای تحلیل آماری داده‌ها از نرم‌افزار SPSS نسخه ۱۶ استفاده شد. تمام داده‌ها به‌صورت میانگین ± انحراف معیار (Mean ± SD) از سه تکرار بیولوژیکال مستقل، هر کدام با سه تکرار تکنیکال گزارش شدند. نرمال بودن داده‌ها با استفاده از آزمون کولموگروف–اسمیرنوف بررسی شد. تفاوت بین گروه‌ها با استفاده از One-way ANOVA تحلیل شد و تست Tukey به‌عنوان Post-hoc برای مقایسه زوجی گروه‌ها به کار گرفته شد. سطح معنی‌داری برای همه آزمون‌ها P < ۰/۰۵ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

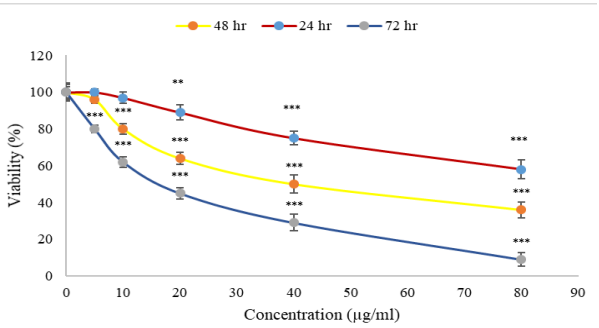
اثر زهر عقرب H. lepturus بر زنده مانی سلول‌های سرطان پانکراس

اثر غلظت‌های مختلف زهر عقرب بر زنده مانی سلول های سرطان پانکراس و فیبروبلاست در تصویر شماره ۱، نشان داده شده است. زنده مانی سلول‌ها به صورت وابسته به غلظت زهر عقرب و زمان بعد از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار کاهش پیدا کرد (P <۰/۰۵). میزان IC50 محاسبه شده برابر ۹۲/۷۸ ± ۳/۶۷، ۴۲/۷۵ ± ۳/۵۵ و ۱۷/۱۰ ± ۲/۲۰ میکروگرم/میلی‌لیتر برای سلول‌های سرطانی و ۲۳/۱۴ ± ۵۳۶/۴۷، ۱۲/۳۷ ± ۳۰۲/۴۵ و ۹/۸۳ ± ۲۲۲/۴۶ برای سلول‌های فیبروبلاست برای ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بود. زنده مانی سلول‌ها به صورت وابسته به غلظت زهر عقرب و زمان بعد از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار کاهش پیدا کرد (P <۰/۰۵). این موضوع نشان می‌دهد که سلول‌های سرطان پانکراس نسبت به زهر عقرب حساسیت افزاینده‌ای در گذر زمان پیدا می کنند. میزان شاخص اختصاصی بودن ۵/۷۸، ۷/۰۷ و ۱۳/۰۰ برای ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بود.

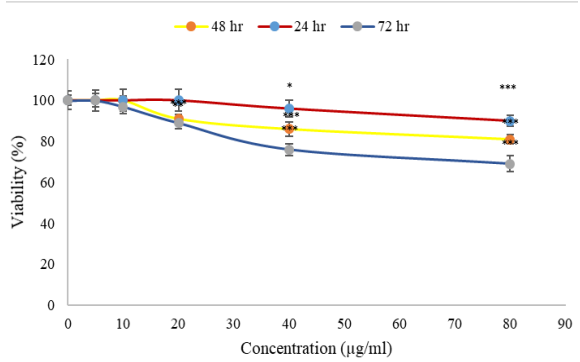
اثر سمیت زهر عقرب H. lepturus بر سلول های سرطان پانکراس

اثر سمیت غلظت‌های مختلف زهر عقرب بر سلول های سرطان پانکراس در تصویر شماره ۲، B نشان داده شده است. سمیت به صورت وابسته به غلظت زهر عقرب به صورت معنی دار بعد از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار افزایش پیدا کرد (P≤ ۰/۰۵)، به‌طوری که میزان آنزیم لاکتات دهیدروژناز آزاد شده در محیط کشت متناسب با افزایش غلظت زهر بیش‌تر شد و تفاوت محسوسی با گروه کنترل داشت.

A



B



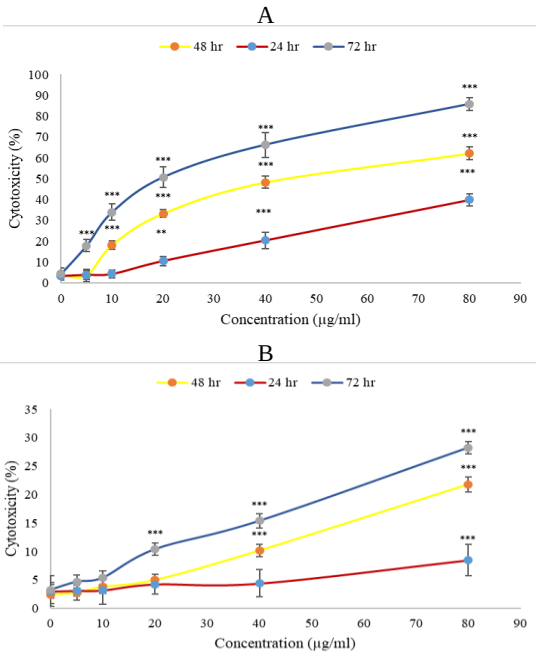
تصویر شماره ۱: اثر زهر عقرب H. lepturus بر زنده مانی سلول های (A) سرطان پانکراس و (B) فیبروبلاست، زنده مانی با روش MTT بررسی شد و داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین (SEM) از سه تکرار بیولوژیکال مستقل، که هرکدام با سه تکرار تکنیکال انجام شده‌اند و به عنوان درصد نسبت به مقادیر کنترل بیان می شود، **: نشان دهنده P < ۰/۰۱، و ***: نشان دهنده P < ۰/۰۰۱ در مقایسه با کنترل

اثر زهر عقرب H. lepturus بر آپوپتوز سلول های سرطان پانکراس

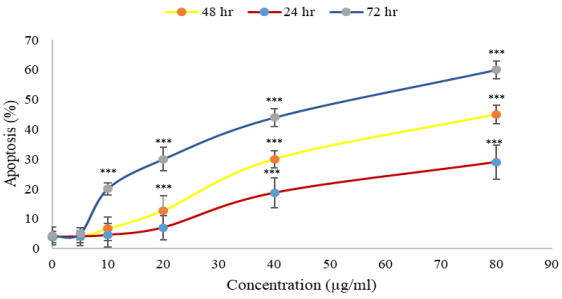
اثر غلظت‌های مختلف زهر عقرب بر آپوپتوز سلول‌های سرطان پانکراس در تصویر شماره ۳ نشان داده شده است. آپوپتوز سلول ها به صورت وابسته به

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

غلظت زهر عقرب و زمان بعد از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار افزایش پیدا کرد (P≤ ۰/۰۵). بنابراین بررسی میزان آپوپتوز با روش دی‌فنیل‌آمین نشان داد که زهر عقرب به‌شدت باعث افزایش تکه‌تکه شدن DNA و در نتیجه افزایش وقوع مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی می‌شود.



تصویر شماره ۲: اثر سمیت زهر عقرب H. lepturus بر سلول های (A) سرطان پانکراس و (B) فیبروبلاست، سمیت به روش سنجش فعالیت آنزیم لاکتات دهیدروژناز بررسی شد. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین (SEM) از سه تکرار بیولوژیکال مستقل، که هرکدام با سه تکرار تکنیکال انجام شده‌اند و به عنوان درصد نسبت به مقادیر کنترل بیان می شود، **: نشان دهنده P < ۰/۰۱، و ***: نشان دهنده P < ۰/۰۰۱ در مقایسه با کنترل



تصویر شماره ۳: اثر زهر عقرب H. lepturus بر آپوپتوز سلول های سرطان پانکراس، آپوپتور یه روش دی فنیل آمین بررسی شد. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین (SEM) از سه تکرار بیولوژیکال مستقل که هرکدام با سه تکرار تکنیکال انجام شده‌اند و به عنوان درصد نسبت به مقادیر کنترل بیان می شود، **: نشان دهنده P < ۰/۰۱، و ***: نشان دهنده P < ۰/۰۰۱ در مقایسه با کنترل

اثر زهر عقرب H. lepturus بر بیان ژن های PI3K، GSK3β، Akt and mTOR سلول‌های سرطان پانکراس

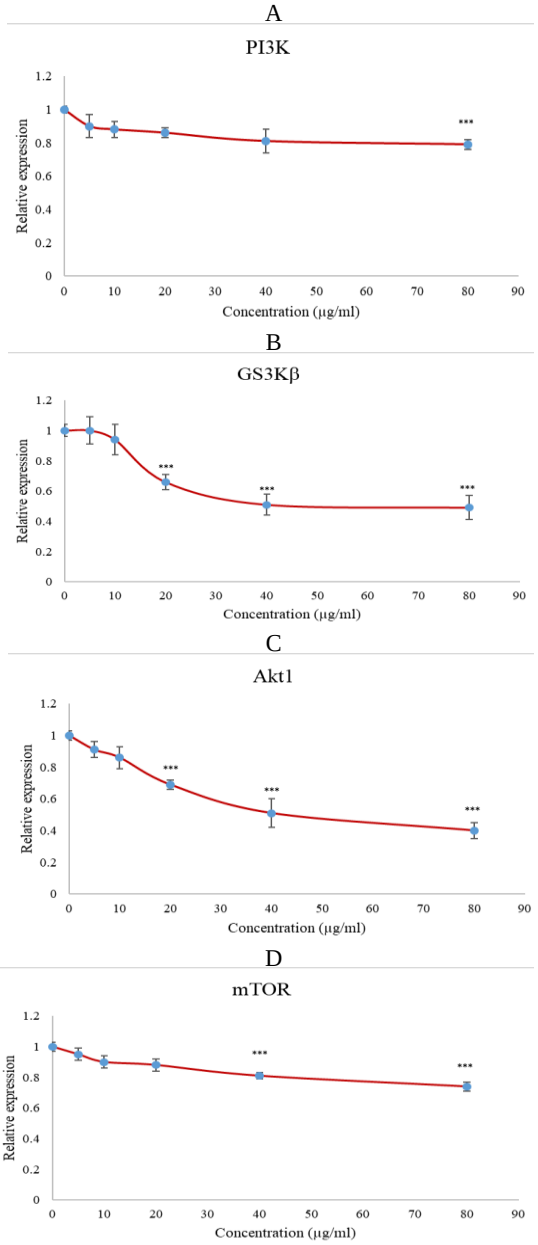
اثر غلظت‌های مختلف زهر عقرب بر بیان ژن‌های *PI3K*، *GSK3β*، *Akt* and *mTOR* در سلول‌های سرطان پانکراس در تصویر شماره ۴ نشان داده شده است. بیان هر چهار ژن به صورت وابسته به غلظت زهر عقرب و زمان بعد از ۲۴ ساعت تیمار کاهش پیدا کرد(P≤ ۰/۰۵) که بیانگر مهار مسیرهای بقا، تکثیر و متابولیسم سلولی است. در بالاترین غلظت مورد استفاده (۸۰ µg/ml) کاهش ۲۱، ۵۱، ۶۰ و ۲۶ درصد در بیان ژن‌های *PI3K*، *GSK3β*، *Akt* و *mTOR* مشاهده شد.

بحث

در مطالعه حاضر نشان داده شد که زهر عقرب H.lepturus می‌تواند زنده‌مانی سلول‌های سرطان پانکراس را کاهش داده و از طریق القای آپوپتوز و کاهش بیان ژن‌های مسیر *PI3K/AKT/mTOR* اثر ضد سرطانی مناسبی دارد. این یافته‌ها با شواهد فزاینده‌ای که نشان می‌دهند ترکیبات زهر جانوران، به‌ویژه عقرب‌ها، در تعدیل مسیرهای سیگنالینگ بقا و مرگ سلولی نقش دارند همخوانی دارد.

یکی از جنبه‌های مهم در ارزیابی پتانسیل درمانی ترکیبات ضد سرطان، میزان اختصاصی بودن آن‌ها نسبت به سلول‌های سرطانی در مقایسه با سلول‌های نرمال است. در مطالعه حاضر، شاخص اختصاصی بودن زهر Hemiscorpius lepturus بالاتر از ۲ بود که معمولاً به‌عنوان شاخصی از اختصاصی بودن قابل قبول در مطالعات in vitro تلقی می‌شوند؛ بنابراین، مقادیر بالای مشاهده شده در این مطالعه بیانگر حاشیه ایمنی نسبی مناسب و تمایل بیش‌تر زهر به هدف‌گیری سلول‌های بدخیم است. این ویژگی می‌تواند ناشی از تفاوت‌های ذاتی بین سلول‌های سرطانی و نرمال، از جمله وابستگی بیش‌تر سلول‌های سرطانی به مسیرهای بقا نظیر *PI3K/AKT/mTOR*، نرخ بالاتر متابولیسم و حساسیت بیش‌تر به استرس‌های القا کننده مرگ برنامه‌ریزی شده باشد.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]



تصویر شماره ٤: اثر زهر عقرب H. lepturus بر بیان ژن های (A) PI3K، (B) GSK3β، (C) Akt1 و (D) mTOR در سلول های سرطان پانکراس، بیان ژن با روش Real-time PCR بررسی شد. داده‌ها به‌صورت میانگین ± خطای استاندارد میانگین (SEM) از سه تکرار بیولوژیکال مستقل، که هرکدام با سه تکرار تکنیکال انجام شده‌اند، گزارش شده‌اند و به عنوان درصد نسبت به مقادیر کنترل بیان می شود، ***: نشان دهنده P < ۰/۰۰۱ در مقایسه با کنترل

مسیر *PI3K/AKT/mTOR* یکی از مسیرهای حیاتی در بقا و رشد سلول‌های سرطانی است و بیش فعالی آن در بسیاری از انواع سرطان گزارش شده است. این محور سیگنالینگ نه‌تنها در تکثیر و مصرف انرژی، بلکه در مقاومت به دارو و پیشروی تومور نقش مهمی دارد(۵). مهار این مسیر به‌عنوان یک استراتژی درمانی هدفمند در سرطان مورد توجه محققان زیادی قرار گرفته است(۵).

مطالعات قبلی نشان داده‌اند که ترکیبات زهر عقرب قابلیت مهار مسیر *PI3K/AKT* را دارند. به عنوان مثال، Ma و همکاران به این نتیجه رسیدند که برخی پپتیدهای زهر عقرب می‌توانند باعث کاهش سیگنال‌دهی AKT و همچنین مهار ژن‌های بقا شوند و در نتیجه آپوپتوز را القا کنند(۱۵). همچنین، در یک بررسی جامع، نشان داده شده است که زهر عقرب می‌تواند مسیر *PI3K/AKT* را از طریق تنظیم منفی آن، و به طور همزمان مسیر MAPK را فعال کند تا مرگ سلولی را تحریک نماید(۱۶).

اگر چه مطالعات ذکر شده به‌طور کلی به پتانسیل ضد سرطانی پپتیدهای مشتق از زهر عقرب و نقش آن‌ها در تعدیل مسیرهای سیگنالینگ بقا *مانند PI3K/AKT* اشاره کرده‌اند، اما این مطالعات عمدتاً ماهیت مروری داشته و فاقد داده‌های تجربی مستقیم بر روی زهر کامل Hemiscorpius lepturus و به‌ویژه در مدل سرطان پانکراس هستند(۱۵، ۱۶). در مقابل، مطالعه حاضر برای نخستین بار اثرات سیتوتوکسیک، القای آپوپتوز و تغییرات بیان ژن‌های کلیدی مرتبط با مسیر *PI3K/AKT/mTOR* را به‌صورت تجربی و در یک مدل سلولی سرطان پانکراس بررسی کرده است. تمرکز اختصاصی بر زهر H. lepturus، که از گونه‌های بومی ایران با ترکیب مولکولی منحصربه‌فرد است، و ارزیابی هم‌زمان زنده‌مانی سلولی، سمیت، آپوپتوز و بیان ژن، وجه تمایز اصلی این پژوهش با مطالعات مروری پیشین محسوب می‌شود. بنابراین، نتایج این مطالعه شواهد تجربی جدیدی را در تایید فرضیات مطرح شده در مطالعات قبلی فراهم کرده و شکاف موجود میان داده‌های مفهومی و شواهد آزمایشگاهی در زمینه اثرات ضد سرطانی زهر عقرب را تا حدی پر می‌کند.

یکی از مطالعات اخیر بسیار مرتبط، مطالعه «جفت دارویی اسطراغالوس–عقرب» است که نشان داد

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

ترکیبی از عصاره اسطراغالوس با پپتید اسپرس از زهر عقرب می‌تواند مسیر *GDPD4-2/PI3K/AKT/mTOR* را در سرطان پروستات مهار کند، باعث تحریک اتوفاژی و سرکوب رشد تومور شود. این نتیجه، بر ظرفیت زهر عقرب برای هدف‌گیری مسیر *PI3K/AKT/mTOR* تأکید می‌کند و سازگاری منطقی زیادی با یافته‌های مطالعه حاضر دارد(۱۷).

علاوه بر این، یک پپتید مشخص از زهر عقرب به نام Smp43 نیز در مطالعات نشان داده است که می‌تواند مسیر *PI3K/AKT/mTOR* را تنظیم کند و باعث آتوفاژی و آپوپتوز شود(۱۸). این نشان می‌دهد که زهر عقرب به‌طور واقعی می‌تواند نه فقط اثرات عمومی سیتوتوکسیک بلکه تأثیر مولکولی بر این محور سیگنالینگ داشته باشد.

یکی از مطالعاتی که اثرات ضد سرطانی زهر H.lepturus را تأیید می‌کند، پژوهش انجام شده در سال ۲۰۱۷ است. در این مطالعه نشان داده شد که زهر کامل این عقرب و بخش همولیتیک آن موسوم به همی‌نکرولیزین دارای اثرات سیتوتوکسیک قابل توجهی علیه سلول‌های سرطانی هستند و می‌توانند مرگ سلولی را به‌صورت وابسته به دوز افزایش دهند. این نتایج هماهنگ با یافته‌های مطالعه حاضر است و نشان می‌دهد که ترکیبات فعال موجود در زهر H. lepturus قادرند با تخریب ساختارهای حیاتی سلول، عملکرد متابولیکی و بقای سلول‌های بدخیم را مختل کنند. این مطالعه اهمیت پتانسیل درمانی زهر این گونه را تأیید می‌کند(۱۹).

در سال ۲۰۲۳ نیز ستایش‌مهر و همکاران دو فراکسیون مختلف از زهر H. lepturus را مورد بررسی قرار دادند و نتایج چشمگیری در زمینه اثرات ضد سرطانی آن‌ها گزارش کردند. در این تحقیق مشخص شد که هر دو فراکسیون قادرند زنده‌مانی سلول‌های سرطانی را کاهش داده و سیتوتوکسیسیتی وابسته به غلظت ایجاد کنند. آن‌ها همچنین نشان دادند که این فراکسیون‌ها می‌توانند مسیرهای مهم سلولی مرتبط با بقای تومور را هدف قرار دهند. این یافته‌ها نه تنها مؤید اثرات ضد سرطانی زهر عقرب است، بلکه وجود چندین مولکول فعال در زهر H. lepturus را نشان می‌دهد که احتمالاً هر یک نقش مستقل یا هم‌افزا در مهار سرطان دارند(۲۰). مطالعه حاضر نیز که کاهش بیان ژن‌های مسیر *PI3K/AKT/mTOR* را نشان داد، با نتایج مطالعه ستایش‌مهر هم‌راستا است و تأکید می‌کند که پپتیدهای موجود در این زهر توانایی اثرگذاری مستقیم بر مسیرهای بقا و تکثیر سلولی دارند.

در پژوهش دیگری که توسط سلیمانی و همکاران در سال ۲۰۱۶ منتشر شد، اثر زهر H. lepturus بر رده سلولی K-562(سلول‌های لوسمی) بررسی گردید. نتایج این مطالعه نشان داد که زهر عقرب به‌طور معنی‌داری موجب کاهش زنده‌مانی این سلول‌ها می‌شود و اثرات سیتوتوکسیک آن وابسته به دوز است(۲۱). اهمیت این مطالعه در این است که نشان می‌دهد زهر H. lepturus محدود به اثرگذاری بر یک نوع سلول سرطانی نیست و طیف وسیعی از سلول‌های توموری را هدف قرار می‌دهد. این یافته از این فرضیه حمایت می‌کند که مولکول‌های فعال زهر این عقرب احتمالاً به گیرنده‌ها یا مسیرهای سیگنالینگ مشترک در سلول‌های سرطانی حمله می‌کنند. ارتباط منطقی این مطالعه با پژوهش حاضر این است که کاهش زنده‌مانی مشاهده شده می‌تواند ناشی از مهار مسیرهای بقا مانند AKT و *mTOR* باشد که در بسیاری از سرطان‌ها از جمله لوسمی نیز بیش فعال هستند.

در مطالعه‌ای دیگر که در سال ۲۰۱۹ توسط کاظمی‌لومدشت و همکاران انجام شد، اثرات زهر H. lepturus بر رده سلولی سرطان پستان T47D بررسی شد. آن‌ها گزارش کردند که زهر این عقرب دارای اثرات سیتوتوکسیک قوی بر این رده سلولی است و سبب القای مرگ سلولی و کاهش تکثیر می‌شود(۱۱). از آن‌جا که سلول‌های T47D نیز به مسیر PI3K/AKT وابستگی بالایی دارند، یافته‌های این پژوهش پشتیبانی مستقیمی از نتایج حاضر ارائه می‌دهد. این هم‌خوانی

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

نشان می‌دهد که زهر H. lepturus احتمالاً از طریق مکانیسم مشترکی ـــ یعنی مهار محور *PI3K/AKT/mTOR* و ایجاد استرس سلولی می‌تواند بر طیف وسیعی از تومورها اثرگذار باشد. بنابراین نتایج مطالعه ۲۰۱۹ یک خط شواهد مهم دیگر برای تایید پتانسیل درمانی زهر این عقرب و کاربرد آن در پژوهش‌های سرطان فراهم می‌کند.

یکی از محدودیت‌های مهم این است که در این مطالعه فقط روی مدل سلولی (in vitro) کار کرده شد. بنابراین، اثبات اثرات مشابه در حیوانات یا مدل‌های invivo ضروری است تا پتانسیل درمانی زهر H.lepturu به‌عنوان یک ترکیب ضد سرطان در شرایط بالینی به‌دقت ارزیابی شود. همچنین، ایمنی و سمیت سیستمیک زهر و ترکیبات فعال آن باید به‌صورت جامع بررسی شود، چون برخی پپتیدها ممکن است تأثیرات ناخواسته در سلول‌های سالم داشته باشند.

نکته مهم دیگر، استفاده از دوز مناسب است. در مطالعات مشابه، غلظت‌هایی که اثر ضد سرطان دارند گاهی بسیار بالا هستند، بنابراین تعیین دوز درمانی بهینه ضروری است تا بین اثربخشی و سمیت تعادل برقرار شود. مطالعاتی مثل مطالعه Astragalus–*Scorpion* نشان می‌دهد که ترکیب با سایر داروها یا ترکیبات کاهش دهنده عوارض ممکن است راهبردی مؤثر باشد.

یکی دیگر از محدودیت‌های این مطالعه این است که احتمال وجود اندوتوکسین‌ها مانند LPS در نمونه‌های زهر بررسی نشده است، بنابراین نمی‌توان به‌طور قطعی اثرات مشاهده شده را صرفاً به ترکیبات زهر نسبت داد. بررسی اندوتوکسین‌ها و کنترل آن‌ها در مطالعات آینده برای تعیین اثر واقعی زهر ضروری خواهد بود.

با توجه به این که مسیر *PI3K/AKT/mTOR* عمدتاً از طریق تغییرات پس ترجمه‌ای و فسفوریلاسیون پروتئین‌ها تنظیم می‌شود، یافته‌های حاضر صرفاً به تغییرات بیان ژنی اشاره دارند و لزوماً بیانگر مهار عملکردی مسیر در سطح پروتئین نیستند. از این‌رو، انجام مطالعات تکمیلی شامل بررسی بیان و وضعیت فسفوریلاسیون پروتئین‌های این مسیر با استفاده از روش‌هایی نظیر وسترن بلات، برای تایید نهایی نتایج ضروری است.

در نهایت، قابلیت تبدیل این پتانسیل in vitro به یک داروی ضد سرطان قابل استفاده در بیماران نیاز به تحقیقات پیش‌بالینی و بالینی دارد. اما با توجه به یافته‌های مطالعه حاضر و مطالعات مشابه، زهر H. lepturusیا پپتیدهای مشتق از آن، یک منبع طبیعی بسیار امیدبخش برای توسعه درمان‌های هدفمند بر پایه مهار مسیر *PI3K/AKT/mTOR* هستند.

نتایج این مطالعه نشان داد که زهر عقرب Hemiscorpius lepturus موجب کاهش زنده‌مانی سلول‌های سرطان پانکراس، افزایش سمیت سلولی و القای آپوپتوز به‌صورت وابسته به دوز و زمان می‌شود. همچنین، تحلیل بیان ژن‌ها با استفاده از Real-timePCR نشان داد که تیمار سلول‌های سرطان پانکراس با زهر این عقرب باعث کاهش بیان ژن‌های کلیدی مرتبط با مسیر *PI3K/AKT/mTOR* می‌گردد که بیانگر تعدیل تنظیمی این مسیر در سطح رونویسی است. در مجموع، نتایج این پژوهش نشان می‌دهد که زهر H. lepturus قادر است با اثرگذاری بر بیان ژن‌های مرتبط با مسیرهای بقا، زمینه‌ای مناسب برای القای مرگ برنامه‌ریزی شده در سلول‌های سرطان پانکراس فراهم کند و می‌تواند به‌عنوان یک منبع طبیعی امیدبخش برای شناسایی مولکول‌های ضد سرطان مورد توجه قرار گیرد. با این حال، ترجمه این یافته‌ها به کاربردهای بالینی مستلزم انجام مطالعات پیش‌بالینی و بالینی دقیق‌تر در آینده است.

سپاسگزاری

دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه حامی مالی این مقاله می‌باشد. هیچ‌گونه تعارض منافع بین نویسندگان وجود ندارد. نویسندگان این مقاله نهایت تشکر و قدردانی خود را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه اعلام می‌دارند.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

References

1. Cereda V, D'Andrea MR. Pancreatic cancer: failures and hopes-a review of new promising treatment approaches. Explor Target Antitumor Ther 2025; 6: 1002299. PMID: 40124650.
2. Tonini V, Zanni M. Pancreatic cancer in 2021: What you need to know to win. World J Gastroenterol 2021; 27(35): 5851-5889. PMID: 34629806.
3. Leowattana W, Leowattana P, Leowattana T. Systemic treatment for advanced pancreatic cancer. World J Gastrointest Oncol 2023; 15(10): 1691-1705. PMID: 37969416.
4. Ouissam AJ, Hind C, Sami Aziz B, Said A. Inhibition of the PI3K/AKT/mTOR pathway in pancreatic cancer: is it a worthwhile endeavor? Ther Adv Med Oncol 2024; 16: 17588359241284911. PMID: 39399412.
5. Peng Y, Wang Y, Zhou C, Mei W, Zeng C. PI3K/Akt/mTOR Pathway and Its Role in Cancer Therapeutics: Are We Making Headway? Front Oncol 2022; 12: 819128. PMID: 35402264.
6. Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, Yap KCH, Jacot W, Jones RH, Eng H, Nair MG, Makvandi P, Geoerger B, Kulke MH, Baird RD, Prabhu JS, Carbone D, Pecoraro C, Teh DBL, Sethi G, Cavalieri V, Lin KH, Javidi-Sharifi NR, Toska E, Davids MS, Brown JR, Diana P, Stebbing J, Fruman DA, Kumar AP. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. Mol Cancer 2023; 22(1): 138. PMID: 37596643.
7. Jiang M, Zhang K, Zhang Z, Zeng X, Huang Z, Qin P, Xie Z, Cai X, Ashrafizadeh M, Tian Y, Wei R. PI3K/AKT/mTOR Axis in Cancer: From Pathogenesis to Treatment. MedComm (2020) 2025; 6(8): e70295. PMID: 40740483.
8. Chunarkar-Patil P, Kaleem M, Mishra R, Ray S, Ahmad A, Verma D, Bhayye S, Dubey R, Singh HN, Kumar S. Anticancer Drug Discovery Based on Natural Products: From Computational Approaches to Clinical Studies. Biomedicines 2024; 12(1): 201. PMID: 38255306.
9. Suhas R. Structure, function and mechanistic aspects of *scorpion* venom peptides - A boon for the development of novel therapeutics. Eur J Med Chem Rep 2022; 6: 100068.
10. Dehghani R, Kamiabi F, Mohammadi M. Scorpionism by Hemiscorpius spp. in Iran: a review. J Venom Anim Toxins Incl Trop Dis 2018; 24: 8. PMID: 29507581.
11. Kazemi-Lomedasht F, Behdani M, Shahbazzadeh D. Cytotoxic effect Hemiscorpius lepturus *scorpion* venom on T47D breast cancer cell line. Razi J Med Sci 2019; 26(10): 1-7.
12. Faramarzi A, Pazhouhi M, Ali Mohammad A, Jalili C. Effects of Spirulina Extract on Proliferation, Apoptosis, Nitric Oxide Production, and Activation of the Fas/FasL–ASK1–p38 Pathway in Breast and Prostate Cancer Cells. J Mazandaran Univ Med Sci 2025; 35(249): 20-31.
13. Khazaei M, Pazhouhi M. Induction of apoptosis and inhibition of autophagy cell death in the human prostate cancer cell lines by Trifolium Pratens L. hydroalcoholic extract. WCRJ 2019; 6: e1232.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]

14. Abdolmaleki A, Pazhouhi M, Rashidi I, Heshmati S, Jalili C, Khani-Hematabadi F. Molecular Basis of Apoptosis Induced by Taraxasterol on Human Melanoma Cell Line Growth Inhibition: An in-Vitro Study. J Adv Med Biomed Res 2024; 32(153): 288-298.
15. Ma R, Mahadevappa R, Kwok HF. Venom-based peptide therapy: insights into anti-cancer mechanism. Oncotarget 2017; 8(59): 100908-100930. PMID: 29246030.
16. Srairi-Abid N, Othman H, Aissaoui D, BenAissa R. Anti-tumoral effect of *scorpion* peptides: Emerging new cellular targets and signaling pathways. Cell Calcium 2019; 80: 160-174. PMID: 31108338.
17. You X, Wu Y, Li Q, Sheng W, Zhou Q, Fu W. Astragalus-*Scorpion* Drug Pair Inhibits the Development of Prostate Cancer by Regulating GDPD4-2/PI3K/AKT/mTOR Pathway and Autophagy. Front Pharmacol 2022; 13: 895696. PMID: 35847007.
18. Amen RA. Therapeutic potential and characteristics of Smp43 peptide (*scorpion* venom) and its interaction with cellular signaling pathways: A review. Innov Med Omics 2024; 1(1): 70-82.
19. Shahbazzadeh D, Yardehnavi N, Kazemi-Lomedasht F, Pooshang Bagheri K, Behdani M. Anticancer activity of H. lepturus venom and its hemolytic fraction (heminecrolysin). HBB 2017; 1(1): 46-53.
20. Setayesh-Mehr Z, Asoodeh A, Ghasemi LV. The Anti-cancer Effect of Two Extract Fractions from the Hemiscorpius lepturus *Scorpion* Venom. Appl Biochem Microbiol 2023; 59: 850-857.
21. Soleimani S, Azarnia M, Sharifi Z, Soleimani H, Zamanian M. Evaluation of the Hemiscorpius lepturus *scorpion* venom on cell viability of K-562 cell line. Cmja 2016; 5(4): 1364-1374.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2026-10-30]