

Plant Compounds Targeting the PI3K/Akt/mTOR Pathway in Cancer: A Systematic Review of Preclinical Studies

Mojtaba Moradi^{1,2}

Mona Pazhouhi³

Maryam Amini⁴

Kaveh Shahveisi⁵

¹ Assistant Professor, Department of Physiology, School of Medicine, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

² Assistant Professor, Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

³ Assistant Professor, Medical Biology Research Center, Health Technology Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

⁴ Student, Student Research Committee, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

⁵ Assistant Professor, Sleep Disorders Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

(Received Nvember 30, 2025; Accepted August 17, 2026)

Abstract

Background and purpose: The PI3K/Akt/mTOR pathway is one of the major signaling pathways involved in cancer and plays a role in tumor cell growth, proliferation, survival, metabolism, invasion, and drug resistance. Inhibition of this pathway may therefore represent an effective multitargeted strategy for controlling tumor progression. Plant-derived compounds have attracted increasing attention because of their potentially favorable safety profiles and ability to modulate multiple molecular targets. This study aimed to conduct a systematic review of plant-derived compounds that modulate the PI3K/Akt/mTOR pathway and to evaluate their potential roles in cancer inhibition.

Materials and methods: A systematic search was conducted in the PubMed, Scopus, Web of Science, and Google Scholar databases for articles published from 2009 to 2025. A total of 34 studies were included, of which 29 used in vitro cell models, four used in vivo animal models, and one combined in silico and in vitro approaches. Therapeutic mechanisms and the effects of the identified compounds were evaluated primarily on the basis of cell and animal studies.

Results: The results showed that a wide variety of plant-derived compounds can directly or indirectly inhibit components of the PI3K/Akt/mTOR pathway. The main effects of pathway inhibition included induction of mitochondrial apoptosis, suppression of cell proliferation and cell cycle arrest, modulation of autophagy, reduced migration and invasion, inhibition of angiogenesis, and suppression of tumor growth. In addition to the PI3K/Akt/mTOR pathway, some compounds also modulated related signaling pathways, including AMPK, Ras/Raf, JNK, β -catenin, and HIF-1 α . The limited number of animal studies also reported reductions in tumor volume.

Conclusion: Inhibition of the PI3K/Akt/mTOR pathway appears to be an important mechanism underlying the anticancer effects of several plant-derived compounds. By simultaneously targeting multiple molecular pathways, these compounds may inhibit tumor cell proliferation, promote cell death, reduce invasion, and potentially overcome drug resistance. However, the available evidence is predominantly based on in vitro studies, highlighting the need for further in vivo and clinical research to establish their therapeutic potential.

Keywords: cancer, plant-derived compounds, apoptosis, autophagy

J Mazandaran Univ Med Sci 2026; 36 (260): 234-248 (Persian).

Corresponding Author: Kaveh Shahveisi - Sleep Disorders Research Center, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran(E-mail: k.shahveisi@kums.ac.ir)

مرور سیستماتیک مطالعات ترکیبات گیاهی [فلاونوئیدها، پلی فنول‌ها، دی‌ترپن‌ها، ساپونین‌ها و آلکالوئیدها] بر مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR در سرطان‌های مختلف

مجتبی مرادی^{۱*}

مونا پژوهی^۳

مریم امینی^۴

کاوه شاه ویسی^۵

چکیده

سابقه و هدف: مسیر PI3K/Akt/mTOR یکی از اصلی‌ترین مسیرهای سیگنالینگ در سرطان است که با تنظیم رشد، تکثیر، بقا، متابولیسم، تهاجم و مقاومت دارویی سلول‌های توموری ارتباط دارد و مهار این مسیر می‌تواند راهبردی مؤثر و چند هدفه برای کنترل پیشرفت تومور باشد. ترکیبات طبیعی گیاهی به دلیل پروفایل ایمنی مطلوب‌تر در برخی مطالعات و اثرات چند هدفه اهمیت ویژه‌ای یافته‌اند. این مطالعه با هدف، انجام یک مرور سیستماتیک برای شناسایی و تحلیل ترکیبات گیاهی اثرگذار بر مسیر PI3K/Akt/mTOR و بررسی نقش آن‌ها در مهار سرطان، انجام پذیرفت.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری سیستماتیک، جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar برای مقالات منتشر شده از سال ۲۰۰۹ تا ۲۰۲۵ انجام شد. از میان ۳۴ مطالعه وارد شده، ۲۹ مطالعه در مدل‌های سلولی (in vitro)، ۴ مطالعه در مدل‌های حیوانی (in vivo) و ۱ مطالعه به صورت ترکیبی in silico و آزمایشگاهی بودند. مکانیسم‌های درمانی و ترکیبات مؤثر عمدتاً بر اساس مطالعات سلولی و حیوانی گزارش شده‌اند.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که انواع گسترده‌ای از ترکیبات گیاهی قادر به مهار مستقیم یا غیرمستقیم اجزای مسیر PI3K، Akt و mTOR هستند. مهم‌ترین پیامدهای این مهار شامل القای آپوپتوز میتوکندریایی، مهار تکثیر و توقف چرخه سلولی، تنظیم دوگانه اتوفاژی، کاهش مهاجرت، تهاجم و مهار آنژیوژنز و رشد تومور بود. برخی ترکیبات علاوه بر مسیر PI3K/Akt/mTOR، مسیرهای مکمل مانند AMPK، Ras/Raf، JNK، β -catenin و HIF-1 α را نیز تنظیم کردند. مطالعات محدود حیوانی کاهش حجم تومور را تأیید نمودند.

استنتاج: مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR یک مکانیسم مشترک و کلیدی در اثرات ضد سرطانی بسیاری از ترکیبات گیاهی است. این ترکیبات با هدف‌گیری هم‌زمان چند مسیر مولکولی، می‌توانند در مهار تکثیر، القای مرگ سلولی، کاهش تهاجم و مقاومت دارویی نقش داشته باشند.

واژه‌های کلیدی: سرطان، ترکیبات گیاهی، آپوپتوز، اتوفاژی

Email: k.shahveisi@kums.ac.ir

مؤلف مسئول: کاوه شاه ویسی - کرمانشاه - دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۱. استادیار، گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۲. استادیار، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، پژوهشکده فناوری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳. استادیار، مرکز تحقیقات بیولوژی پزشکی، پژوهشکده فناوری سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۴. دانشجو، کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۵. استادیار، مرکز تحقیقات اختلالات خواب، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۹/۹ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۴۰۴/۹/۱۵ تاریخ تصویب: ۱۴۰۵/۵/۲۶

مقدمه

سرطان یکی از مهم ترین چالش های بهداشتی جهان و از علل اصلی مرگ و میر در دهه های اخیر به شمار می رود (۱). روند رو به افزایش بروز و مرگ ناشی از سرطان و همچنین محدودیت های درمان های موجود، از جمله مقاومت دارویی، عوارض جانبی شدید و پاسخ دهی ناقص برخی تومورها، توجه پژوهشگران را به سوی یافتن رویکردهای درمانی نوین و کم عارضه معطوف کرده است (۲).

پیشرفت های اخیر در زیست شناسی مولکولی، اهمیت مسیرهای پیام رسانی سلولی را در توسعه، پیشرفت و مقاومت درمانی سرطان روشن ساخته است. در میان این مسیرها، مسیر *The phosphatidylinositol-3 kinase (PI3K)/protein kinase B/mammalian target of rapamycin (PI3K/Akt/mTOR)* یکی از حیاتی ترین و پرمطالعه ترین مسیرهای سیگنالینگ در تومورزایی است (۳). فعال سازی بیش از حد این مسیر در بسیاری از سرطان ها مشاهده می شود و با افزایش تکثیر سلول های توموری، مهار آپوپتوز، افزایش متابولیسم، تحریک آنژیوژنز و تقویت تهاجم و متاستاز ارتباط مستقیم دارد (۴). افزون بر این، این مسیر نقش کلیدی در ایجاد مقاومت دارویی نسبت به داروهای شیمی درمانی و هدفمند ایفا می کند (۵).

با توجه به نقش محوری این مسیر، توسعه داروهای مهارکننده آن به یکی از اهداف مهم تحقیقات سرطان تبدیل شده است. تاکنون مهارکننده های متعددی برای هدف گیری اجزای این مسیر طراحی و وارد کارآزمایی های بالینی شده اند. از جمله این داروها می توان به مهارکننده های PI3K (مانند Alpelisib و Idelalisib)، مهارکننده های Akt (مانند Capivasertib) و مهارکننده های mTOR (مانند Everolimus و Temsirolimus) اشاره کرد که برخی از آن ها تأییدیه سازمان غذا و داروی آمریکا (FDA) را برای درمان انواع خاصی از سرطان دریافت کرده اند (۳، ۶). با وجود این موفقیت ها، این داروها با چالش های جدی مواجه هستند. عوارض جانبی قابل توجه از جمله هایپرگلیسمی، بثورات

پوستی، سمیت کبدی و سرکوب سیستم ایمنی، استفاده از آن ها را محدود کرده است (۷). همچنین، مقاومت ذاتی یا اکتسابی به این مهارکننده ها از طریق فعال سازی مسیرهای جایگزین یا جهش های جدید، کارایی بالینی آن ها را به شدت کاهش داده است (۵). هزینه های بالای تولید و درمان با این داروها نیز دسترسی بیماران را در کشورهای در حال توسعه با محدودیت مواجه می سازد.

در سال های اخیر توجه گسترده ای به ترکیبات طبیعی گیاهی جلب شده است؛ زیرا این ترکیبات علاوه بر در دسترس بودن و پتانسیل هدف گیری هم زمان چندین مسیر مولکولی، ممکن است در مقایسه با داروهای سنتتیک پروفایل عوارض جانبی متفاوت و در برخی موارد مطلوب تری داشته باشند. با این حال، طبیعی بودن یک ترکیب به تنهایی به معنای بی خطر بودن آن نیست و سمیت سلولی، هپاتوتوکسیسیته و تداخلات دارویی نیز در مورد بسیاری از ترکیبات گیاهی گزارش شده است. بنابراین، ارزیابی دقیق سمیت شناسی و تعیین دوز مؤثر و ایمن برای هر ترکیب ضروری است (۸). این ترکیبات می توانند رشد و بقای سلول های سرطانی را مهار کرده، آپوپتوز را فعال سازند، تهاجم و متاستاز را کاهش دهند و حتی مقاومت دارویی را معکوس نمایند (۹). یکی از مهم ترین ویژگی های این ترکیبات، توانایی آن ها در مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR است؛ مسیری که نقش محوری در تنظیم بقا و پیشرفت سلول سرطانی دارد (۱۰). مزیت کلیدی ترکیبات گیاهی نسبت به داروهای سنتتیک تک مسیر، اثرات سینرژیستی و چند هدفه آن ها است که احتمال بروز مقاومت را کاهش می دهد و با پروفایل ایمنی مطلوب تری همراه است (۱۱).

یافته های متعددی از مطالعات آزمایشگاهی نشان داده اند که انواع گسترده ای از عصاره ها و ترکیبات گیاهی مانند فلاونوئیدها، پلی فنولها، دی تربن ها، ساپونین ها و آلکالوئیدهای گیاهی، قادر به مهار یکی از اجزای مسیر PI3K، Akt یا mTOR بوده و از این طریق اثرات ضد سرطانی قابل توجهی اعمال می کنند (۱۲-۴۳). اگر چه

استراتژی جستجوی PubMed با ترکیب عبارات جستجوی مبتنی بر MeSH Terms و کلمات کلیدی آزاد (Free-text) با استفاده از عملگرهای بولی (Boolean Operators) به شرح زیر طراحی شد.

متن جستجوی PubMed

"Phosphatidylinositol 3-Kinases"[Mesh] OR
 "PI3K" OR "PI3-kinase" OR
 "Proto-Oncogene Proteins c-akt"[Mesh] OR
 "Akt" OR "AKT" OR
 "TOR Serine-Threonine Kinases"[Mesh] OR
 "mTOR" OR
 "PI3K/AKT/mTOR pathway" OR "PI3K-AKT-mTOR signaling")
 AND
 "Plants, Medicinal"[Mesh] OR
 "Phytochemicals"[Mesh] OR "Plant
 Extracts"[Mesh] OR
 "Flavonoids"[Mesh] OR "Polyphenols"[Mesh]
 OR "Terpenes"[Mesh] OR
 "Saponins"[Mesh] OR "Alkaloids"[Mesh] OR
 "plant extract" OR "phytochemical" OR
 "herbal" OR "natural product" OR
 "flavonoid" OR "polyphenol" OR "diterpene"
 OR "saponin" OR "alkaloid")
 AND
 "Neoplasms"[Mesh] OR "cancer" OR "tumor"
 OR "carcinoma" OR "malignancy" OR
 "cell line, tumor"[Mesh] OR
 "xenograft"[Mesh])
 AND
 "apoptosis"[Mesh] OR "autophagy"[Mesh] OR
 "cell proliferation"[Mesh] OR
 "neoplasm invasiveness"[Mesh] OR
 "angiogenesis"[Mesh])

استراتژی جستجو در Scopus

TITLE-ABS-KEY (PI3K OR Akt OR mTOR
 OR "PI3K/Akt/mTOR" OR "PI3K-AKT-mTOR")
 AND TITLE-ABS-KEY (phytochemical OR
 "plant extract" OR herbal OR flavonoid OR
 polyphenol OR diterpene OR saponin OR
 alkaloid)
 AND TITLE-ABS-KEY (cancer OR tumor OR
 carcinoma OR neoplasm)
 AND TITLE-ABS-KEY (apoptosis OR
 autophagy OR proliferation OR invasion)

استراتژی جستجو در Web of Science

TS=((PI3K OR Akt OR mTOR OR
 "PI3K/Akt/mTOR") AND

تاکنون مرورهای سیستماتیک متعددی در زمینه ترکیبات گیاهی و مسیر PI3K/Akt/mTOR منتشر شده است، اما اغلب آن‌ها یا به نوع خاصی از سرطان (مانند کولورکتال، گوارشی یا سر و گردن) محدود بوده‌اند و یا صرفاً بر دسته خاصی از ترکیبات (مانند کرومون‌ها یا ساپونین‌ها) متمرکز شده‌اند. همچنین بسیاری از این مرورها تا پیش از سال ۲۰۲۳ جستجو را انجام داده‌اند و یافته‌های جدیدتر را پوشش نمی‌دهند. از سوی دیگر، رویکرد دوگانه در تنظیم اتوفازی (القا یا مهار) و تحلیل شبکه‌ای مسیرهای مولکولی مکمل در مرورهای پیشین به صورت جامع مورد بررسی قرار نگرفته است. بنابراین، انجام یک مرور سیستماتیک با رویکردی جامع‌تر، چند بعدی‌تر و به روزتر که هم‌زمان انواع مختلف سرطان، طیف گسترده‌ای از ترکیبات گیاهی و شبکه‌ای از مسیرهای مولکولی را پوشش دهد، ضروری به نظر می‌رسد.

مواد و روش‌ها

نوع مطالعه

این پژوهش یک مرور سیستماتیک بر اساس دستورالعمل Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses (PRISMA) (2020) است که با هدف شناسایی و تحلیل نظام‌مند مطالعات بررسی کننده اثر ترکیبات گیاهی بر مسیر PI3K/Akt/mTOR در انواع سرطان انجام شده است.

راهبرد جستجو

جستجوی نظام‌مند در پایگاه‌های اطلاعاتی Google Scholar، Web of Science، Scopus، and PubMe انجام شد. تاریخ آخرین جستجو ۱۵ ژانویه ۲۰۲۵ و بازه زمانی جستجو از اول ژانویه ۲۰۰۹ تا ۱۵ ژانویه ۲۰۲۵ (۱۵ سال) بود.

استراتژی جستجو در PubMed (با استفاده از MeSH و کلمات کلیدی آزاد)

(phytochemical OR "plant extract" OR herbal OR flavonoid OR polyphenol) AND (cancer OR tumor OR carcinoma))

جستجوی تکمیلی

به منظور افزایش حساسیت جستجو و شناسایی مقالات مرتبط اضافی، فهرست منابع مقالات مروری کلیدی و مقالات وارد شده نیز به صورت دستی بررسی شد.

معیارهای ورود و خروج

مطالعاتی که نوع آن ها پژوهشی اصلی (Original Research) با طراحی تجربی (in vitro یا in vivo یا ترکیبی از هر دو)، نوع مداخله، ترکیبات طبیعی گیاهی (شامل ترکیبات خالص، فراکسیون های غنی شده و عصاره های استاندارد شده)، جمعیت هدف، مدل های سرطان (رده های سلولی سرطانی انسانی یا حیوانی، و مدل های حیوانی)، پیامد اصلی، گزارش مهار حداقل یکی از اجزای مسیر Akt، PI3K یا mTOR (به صورت کاهش فسفریلاسیون یا کاهش بیان ژنی)، زبان مقاله، انگلیسی یا دارای چکیده انگلیسی و بازه زمانی، ۲۰۰۹ تا ۲۰۲۵ بوده است وارد مطالعه شدند و معیار خروج شامل مطالعات in silico (بدون تأیید تجربی)، مطالعات غیرسرطانی (بیماری های دیگر)، ترکیبات سنتتیک یا نیمه سنتتیک فاقد منشأ طبیعی، مقالات بدون دسترسی به متن کامل، چکیده کنفرانس ها، نامه های به سردبیر، گزارش های موردی و مرورهای روایی، مطالعات تکراری (با داده های مشابه از یک گروه تحقیقاتی) و مطالعات با کمبود اطلاعات کافی در مورد مسیر PI3K/Akt/mTOR (عدم گزارش دقیق تغییرات مولکولی)، بوده است.

فرآیند انتخاب مطالعات

انتخاب مطالعات در سه مرحله و توسط دو داور مستقل انجام شد. فرآیند به صورت زیر طراحی گردید. مرحله اول (غربالگری عنوان و چکیده): کلیه مقالات شناسایی شده از پایگاه های داده، پس از حذف

موارد تکراری توسط دو داور مستقل بر اساس عنوان و چکیده بررسی شدند. مقالاتی که به وضوح با معیارهای ورود همخوانی نداشتند، حذف شدند.

مرحله دوم (غربالگری متن کامل): مقالات باقی مانده، به صورت مستقل توسط دو داور با مطالعه متن کامل مورد ارزیابی قرار گرفتند. هر گونه ابهام یا اختلاف در این مرحله با بررسی مجدد و بحث بین داوران حل شد.

مرحله سوم (حل اختلافات): در مواردی که دو داور به توافق نمی رسیدند (حداکثر ۷ مورد)، داور سوم به عنوان داور نهایی و با نظر نهایی خود، اختلاف را برطرف می کرد. توافق بین داوران با استفاده از ضریب کاپا محاسبه شد که مقدار آن ۰/۸۲ (توافق عالی) بود.

استخراج داده ها

استخراج داده ها با استفاده از فرم استاندارد داده وری (Data Extraction Form) که قبل از شروع مطالعه طراحی شده بود، انجام شد. فرم استخراج داده ها شامل بخش های منبع گیاهی/ترکیب/عصاره، نوع مطالعه، رده سلولی/مدل، مکانیسم، اثرات بیولوژیکی اصلی بود.

تحلیل داده ها

به دلیل ناهمگنی قابل توجه در نوع ترکیبات گیاهی (تنوع ساختارهای شیمیایی)، مدل های سلولی (رده های سلولی مختلف)، دوزهای مورد استفاده (از میکرومولار تا میلی مولار)، روش های اندازه گیری پیامدها (Western blot، RT-PCR، ELISA و غیره) و زمان های درمان (۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت)، انجام متا آنالیز کمی (Quantitative Meta-Analysis) امکان پذیر نبود.

بنابراین، تحلیل داده ها به صورت مرور توصیفی و تحلیل محتوایی (Descriptive Synthesis and Thematic Analysis) انجام شد. یافته ها بر اساس الگوهای مشترک (مانند مهار مسیر، القای آپوپتوز، تنظیم خودخواری، مهار تکثیر و مهاجرت) و تفاوت های کلیدی (مانند دوگانگی خودخواری) به صورت نظام مند طبقه بندی و تفسیر شدند.

اعتبارسنجی و کیفیت مطالعات

کیفیت روش شناختی مقالات وارد شده به صورت مجزا برای مطالعات *in vitro* و *in vivo* ارزیابی شد.

ارزیابی کیفیت مطالعات *in vitro*

برای مطالعات سلولی، از ابزار NIH Quality Assessment Tool for In Vitro Studies استفاده شد. این ابزار شامل ۱۰ معیار است که به سؤالات «بله»، «خیر»، «نامشخص» پاسخ داده می شوند. این ۱۰ معیار شامل موارد زیر است.

۱. آیا سؤال پژوهش به وضوح مشخص شده است؟
۲. آیا رده سلولی به درستی شناسایی و تأیید شده است؟
۳. آیا غلظت های مختلف ترکیب آزمایش شده است؟
۴. آیا گروه کنترل منفی و مثبت مناسب وجود داشته است؟

۵. آیا آزمایشات حداقل سه بار تکرار شده اند؟
۶. آیا داده ها به صورت میانگین $\pm$ انحراف معیار گزارش شده اند؟

۷. آیا روش های آماری مناسب به کار رفته است؟
۸. آیا مسیرهای مولکولی با روش های اختصاصی (مانند Western blot) تأیید شده اند؟
۹. آیا منابع احتمالی سوگیری (مانند تأمین مالی توسط صنعت) گزارش شده است؟
۱۰. آیا نتایج با شواهد دیگر مقایسه شده است؟

بر اساس امتیازدهی، مطالعات به سه دسته کیفیت بالا (۱۰ - ۷ امتیاز)، متوسط (۶ - ۴ امتیاز) و پایین (۳ - ۰ امتیاز) طبقه بندی شدند.

ارزیابی کیفیت مطالعات *in vivo*

برای مطالعات حیوانی، از ابزار SYRCLE's Risk of Bias (RoB) Tool استفاده شد. این ابزار شامل ۱۰ حوزه ارزیابی سوگیری است که شامل موارد زیر است.

۱. توالی یابی (Sequence generation) - سوگیری انتخاب

۲. پنهان سازی تخصیص (Allocation concealment) - سوگیری انتخاب

۳. کورسازی حیوانات (Blinding of animals) - سوگیری عملکرد

۴. کورسازی محقق (Blinding of researcher) - سوگیری عملکرد

۵. کورسازی ارزیاب پیامد (Blinding of outcome assessor) - سوگیری تشخیص

۶. تصادفی سازی پیامد (Random outcome assessment) - سوگیری تشخیص

۷. داده های ناقص پیامد (Incomplete outcome data) - سوگیری ریزش

۸. گزارش دهی انتخابی (Selective reporting) - سوگیری گزارش

۹. سایر منابع سوگیری (Other sources of bias) هر حوزه به صورت «خطر پایین»، «خطر بالا» یا «نامشخص» طبقه بندی شد.

کیفیت مطالعات

نتایج ارزیابی کیفیت مطالعات در جدول شماره ۱ ارائه شده است.

*: امتیاز کیفیت بر اساس ابزار NIH Quality Assessment Tool for In Vitro Studies (حداکثر ۱۰ امتیاز) محاسبه شده است. کیفیت کلی بر اساس ترکیب امتیاز و خطر سوگیری تعیین شده است.

خلاصه کیفیت مطالعات بدین شرح بود که کیفیت بالا (≥ 7 از ۱۰) شامل ۲۰ مطالعه (۵۸/۸ درصد)، کیفیت متوسط (۴-۶ از ۱۰) شامل ۹ مطالعه (۲۶/۵ درصد)، کیفیت پایین (≥ 3 از ۱۰) شامل ۰ مطالعه (۰ درصد)، مقالات مروری (بدون ارزیابی کیفیت) شامل ۳ مطالعه و مقالات *in silico* (بدون ارزیابی کیفیت) شامل ۱ مطالعه، بوده است.

این پژوهش پس از تأیید در کمیته اخلاق در پژوهش دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه با کد اخلاق IR.KUMS.MED.REC.1404.025 انجام شد. تمامی اصول استناد علمی، صداقت پژوهشی و رعایت حق نشر مطابق با دستورالعمل های کمیته اخلاق رعایت شده

است. همچنین مطالعه فاقد هر گونه مداخله مستقیم بر روی انسان یا حیوان بوده و صرفاً مبتنی بر تحلیل داده‌های منتشر شده است.

جدول شماره ۱: ارزیابی کیفیت روش شناختی مطالعات وارد شده

ردیف	نویسنده (رفرنس)	نوع مطالعه	امتیاز کیفیت* (In Vitro)	خطر سوگیری (In Vivo)	کیفیت کلی
۱	Fan و همکاران (۸)	In Vitro	۱۰/۸	-	بالا
۲	Yang و همکاران (۹)	In Vitro	۱۰/۷	-	بالا
۳	Jiang و همکاران (۱۰)	In Vitro	۱۰/۸	-	بالا
۴	Sánchez و همکاران (۱۱)	In Vitro	۱۰/۶	-	متوسط
۵	Sachan و همکاران (۱۲)	In Vitro	۱۰/۷	-	بالا
۶	Predeas و همکاران (۱۳)	In Vitro	۱۰/۵	-	متوسط
۷	Wang و همکاران (۱۴)	In Vivo/In Vitro	۱۰/۸	پایین	بالا
۸	Lee و همکاران (۱۵)	In Vitro	۱۰/۷	-	بالا
۹	He و همکاران (۱۶)	مرور	-	-	-
۱۰	Liu و همکاران (۱۷)	In Vitro	۱۰/۶	-	متوسط
۱۱	Yang و همکاران (۱۸)	In Vitro	۱۰/۸	-	بالا
۱۲	Zhang و همکاران (۱۹)	In Vivo/In Vitro	۱۰/۷	پایین	بالا
۱۳	Pan و همکاران (۲۰)	In Vivo/In Vitro	۱۰/۷	پایین	بالا
۱۴	Johnson و همکاران (۲۱)	In Vivo/In Vitro	۱۰/۸	پایین	بالا
۱۵	Zhou و همکاران (۲۲)	In Vitro	۱۰/۷	-	بالا
۱۶	Sahu و همکاران (۲۳)	In Vitro	۱۰/۵	-	متوسط
۱۷	Abdolmaleki و همکاران (۲۴)	In Vitro	۱۰/۶	-	متوسط
۱۸	Garg و همکاران (۲۵)	In Vitro	۱۰/۸	-	بالا
۱۹	Suhaimi و همکاران (۲۶)	In Vitro	۱۰/۵	-	متوسط
۲۰	Guo و همکاران (۲۷)	In Vitro	۱۰/۷	-	بالا
۲۱	Kim و همکاران (۲۸)	In Vitro	۱۰/۶	-	متوسط
۲۲	Kim و همکاران (۲۹)	In Vitro	۱۰/۷	-	بالا
۲۳	Tili و همکاران (۳۰)	In Vitro	۱۰/۶	-	متوسط
۲۴	Zou و همکاران (۳۱)	In Vitro	۱۰/۷	-	بالا
۲۵	Zhou و همکاران (۳۲)	In Vitro	۱۰/۸	-	بالا
۲۶	Chen و همکاران (۳۳)	In Vitro	۱۰/۷	-	بالا
۲۷	Alamoudi و همکاران (۳۴)	In Vitro	۱۰/۷	-	بالا
۲۸	Sun و همکاران (۳۵)	مرور	-	-	-
۲۹	Rawashdeh و همکاران (۳۶)	In Vitro	۱۰/۶	-	متوسط
۳۰	Ahmad و همکاران (۳۷)	مرور	-	-	-
۳۱	Zhu و همکاران (۳۸)	In Vitro	۱۰/۸	-	بالا
۳۲	Kumar و همکاران (۳۹)	In Silico	-	-	-
۳۳	Crane و همکاران (۴۰)	In Vitro	۱۰/۶	-	متوسط
۳۴	Ma و همکاران (۴۱)	In Vitro	۱۰/۷	-	بالا

یافته ها

ویژگی مطالعات

همان طور که در شکل شماره ۱، نشان داده شده است، بعد از جستجو اولیه ۶۳۶۸ رکورد پیدا شد. پس از بررسی عناوین و چکیده ها، ۶۲۱۹ مورد به دلیل تکراری بودن، نامرتبط بودن و چکیده کنفرانس ها حذف شدند. متعاقباً ۱۱۵ مقاله پس از مطالعه متن کامل آن ها حذف شدند. در مجموع، ۳۴ مقاله وارد این مطالعه شد (۴۱ - ۸). از مجموع ۳۴ مقاله واجد شرایط، ۲۹ مقاله (۸۵/۳ درصد) صرفاً به بررسی in vitro بر روی رده های سلولی سرطانی پرداخته بودند. ۴ مقاله (۱۱/۸ درصد) دارای هر دو بخش

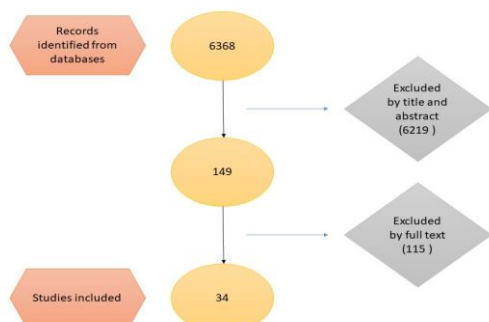
آزمایشگاهی و حیوانی (xenograft murine model) بودند و ۱ مقاله (۲/۹ درصد) مبتنی بر داکینگ مولکولی (in silico) با تأیید عملکرد در محیط سلولی بود. شایان ذکر است در بازه زمانی ۲۰۰۹ تا ۲۰۲۵، هیچ مطالعه کارآزمایی بالینی فاز I/II/III در رابطه با ترکیبات گیاهی هدف گیرنده این مسیر یافت نشد. ویژگی های اساسی مطالعات در جدول شماره ۲ ارائه شده است.

وجود غلبه چشمگیر مطالعات in vitro بر in vivo و به ویژه فقدان کامل مطالعات انسانی، نشان دهنده شکاف عمیق بین شواهد آزمایشگاهی و کاربرد بالینی است. این موضوع لزوم طراحی کارآزمایی های بالینی را برای ترکیباتی که بیشترین شواهد اثربخشی را دارند، بیش از پیش آشکار می سازد.

بحث

اثر ترکیبات گیاهی بر مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR

نتایج حاصل از ۳۴ مطالعه وارد شده نشان داد که تقریباً تمام ترکیبات گیاهی و عصاره های طبیعی موجب مهار مستقیم یا غیرمستقیم اجزای مسیر Akt، PI3K و mTOR شده اند. مهم ترین یافته ها در ادامه به آن اشاره شده است. سالیروزاید در سرطان کولورکتال مهار قوی PI3K/Akt/mTOR همراه با القای مرگ سلولی ایجاد کرد (۸). عصاره *Celastrus orbiculatus* در کولورکتال، فسفریلاسیون Akt و mTOR را به طور قابل توجهی کاهش داد (۹).



تصویر شماره ۱: فلوجارت انتخاب مقالات

جدول شماره ۲: ویژگی های مقالات گنجانده شده در مطالعه

Ref ID	Compound / Extract Plant Source	Study Type	Cell Line / Model	Mechanism on PI3K/Akt/mTOR	Main Biological Effects
8	Salidroside / Rhodiola rosea	In vitro	Colorectal cancer (HCT116, SW480)	Inhibition of PI3K/Akt/mTOR	Apoptosis ↑, Autophagy ↑
9	Celastrus orbiculatus extract / Celastrus orbiculatus	In vitro	Colorectal cancer cells	PI3K/Akt/mTOR inhibition	Apoptosis ↑, Autophagy ↑
10	Oridonin / Rabdosia rubescens	In vitro	Esophageal cancer cells	PI3K/Akt/mTOR + Ras/Raf inhibition	Mitochondrial apoptosis ↑
11	Capsaicin + Docetaxel / Capsicum spp.	In vitro	Prostate cancer	AMPK activation → indirect mTOR inhibition	Synergistic apoptosis
12	Afrocyclamin Astragalus spp.	In vitro	Prostate cancer	PI3K/Akt/mTOR inhibition	Apoptosis ↑, Autophagy ↑
13	Arctium lappa extract / Burdock root	In vitro	Various cancer cells	mild PI3K modulation	Anti-proliferative effect
14	Arctigenin / Arctium lappa	In vitro + in vivo	Prostate cancer	PI3K/Akt/mTOR inhibition	Tumor growth ↓
15	Arctigenin Arctium lappa	In vitro	Prostate cancer PC-3	PI3K/Akt/mTOR inhibition;	ROS ↑ Mitochondrial apoptosis
16	Vitexin / Isovitecin Various plants	Review	—	PI3K/Akt/mTOR modulation	Anti-inflammatory, anti-cancer
17	Vitexin / Various plants	In vitro	A549 lung cancer	PI3K/Akt/mTOR inhibition	Apoptosis ↑
18	Apigenin Parsley / chamomile	In vitro	Hepatocellular carcinoma	PI3K/Akt/mTOR inhibition	Apoptosis ↑ autophagy ↑
19	Cryptotanshinone / Salvia miltiorrhiza	In vitro	Colon cancer	PI3K/Akt/mTOR +	HIF-1α inhibition Growth ↑
20	Cryptotanshinone / Salvia miltiorrhiza	In vitro	Breast cancer	mTOR inhibition via ERα	Invasion ↑
21	Curcumin Curcuma longa	In vitro	Colorectal cancer	Akt/mTOR modulation	Proliferation ↓
22	Astragalus extract / Astragalus membranaceus	In vitro	Breast cancer	PI3K/Akt/mTOR inhibition	Proliferation ↓
23	Nelumbo nucifera extract / Lotus	In vitro	Cancer cell models	PI3K/Akt/mTOR inhibition	Proliferation ↓
24	Taraxasterol / Taraxacum officinale	In vitro	TNBC (MDA-MB-231)	AKT/mTOR/β-catenin modulation	Apoptosis ↑
25	Vitex negundo flavonoids / Vitex negundo	In vitro	Cancer cells	PI3K/Akt/mTOR/p70S6K inhibition	Autophagy ↓
26	Rosmarinic acid fraction / Orthosiphon stamineus	In vitro	Prostate cancer	PI3K/Akt/mTOR inhibition	Apoptosis ↑
27	Centipeda minima extract / Centipeda minima	In vitro	Nasopharyngeal carcinoma	PI3K/Akt/mTOR inhibition	Proliferation ↓
28	Xanthium strumarium extract / Xanthium strumarium	In vitro	Hepatocellular carcinoma	PI3K/Akt/mTOR inhibition	Apoptosis ↑
29	Samsoeum herbal mixture Multi-plant formula	In vitro	Cancer cells	Akt/mTOR inhibition + JNK activation	Apoptosis ↑ autophagy ↑
30	Rhus tripartita extract / Rhus tripartita	In vitro	THP-1	PI3K/Akt/mTOR inhibition	Apoptosis ↑
31	Muniziqi granule Herbal formula	In vitro	B16 melanoma	Akt/mTOR inhibition	Apoptosis ↑ autophagy ↑
32	Chrysotoxine Dendrobium nobile	In vitro	Cervical cancer	PI3K/Akt/mTOR + ferroptosis regulation	Anti-cancer effect
33	Brucea javanica seed extract / Brucea javanica	In vitro	TNBC	PI3K/Akt/mTOR inhibition	Autophagy ↓, apoptosis ↑
34	Fisetin / Various fruits	In vitro	Colon cancer	PI3K/Akt/mTOR modulation	Apoptosis ↑
35	Natural product panel / Multiple plants	Review	—	PI3K/Akt/mTOR modulation	Anti-cancer
36	Thymoquinone / Nigella sativa	In vitro	Leukemia	PI3K/Akt/mTOR inhibition	Proliferation ↓
37	Isoflavones / Soy plants	Review	—	Akt/mTOR deregulation	Anti-cancer
38	Myricetin / Kaempferol Multiple plants	In vitro	Colon cancer	PI3K/Akt/mTOR inhibition	Autophagy ↓, apoptosis ↑
39	Salvianolic acid A / Salvia miltiorrhiza	In silico	—	PI3K + mTOR dual inhibition	Potential anti-cancer
40	Honokiol / Magnolia spp.	In vitro	Multiple cancers	mTOR inhibition	Apoptosis ↑
41	Arenobufagin / Natural steroid	In vitro	non-small-cell lung cancer cells	PI3K/Akt/mTOR inhibition	apoptosis ↑

می‌دهد که مسیر PI3K/Akt/mTOR یک نقطه ضعف مشترک در انواع تومورها است و ترکیبات طبیعی با ساختارهای شیمیایی گوناگون قادرند آن را هدف قرار دهند. این ویژگی، مزیت مهمی نسبت به داروهای سنتتیک تک مسیره دارد که اغلب با فعال سازی مسیرهای جایگزین، مقاومت دارویی ایجاد می‌کنند (۵). مهار این مسیر توسط ترکیبات طبیعی، یک رویکرد درمانی امیدوار کننده محسوب می‌شود که می‌تواند به عنوان جایگزین یا مکمل درمان‌های موجود مورد توجه قرار گیرد.

القای آپوپتوز

تقریباً تمامی مطالعات نشان دادند که مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR با افزایش آپوپتوز وابسته به میتو کندری همراه بوده است. این الگو به صورت افزایش بیان Bax، کاهش بیان Bcl-2، فعال سازی caspase-3 و caspase-9، شکست DNA و از بین رفتن پتانسیل غشای

Oridonin در سرطان مری علاوه بر مهار PI3K/Akt/mTOR، مسیر Ras/Raf را نیز سرکوب کرد (۱۰). Vitexin در سرطان ریه (A549) مهار مؤثر Akt/mTOR را نشان داد (۱۷). Apigenin در HCC مهار قوی PI3K و mTOR گزارش کرد (۱۸). Cryptotanshinone در سرطان کولون و پستان مسیر PI3K/Akt/mTOR را همراه با HIF-1α هدف قرار داد (۱۹)، Curcumin در سرطان کولورکتال فعالیت Akt/mTOR را به شکل معنی‌داری کاهش داد (۲۱). Taraxasterol مسیر AKT/mTOR/β-catenin را در TNBC مهار کرد (۲۴). Chrysotoxine علاوه بر مهار PI3K/Akt/mTOR، مسیر ferroptosis را نیز تنظیم کرد (۳۲). Myricetin مهار PI3K/Akt/mTOR در سلول‌های کولون باعث مرگ سلولی دوگانه شد (۳۸). وجود این الگوی مشترک در سرطان‌های مختلف از جمله کولورکتال، مری، ریه، کبد، پروستات و پستان نشان

میتوکندری گزارش شده است (۱۵-۱۱). به عنوان مثال، capsaicin به همراه docetaxel توانستند آپوپتوز را در سرطان پروستات به طور سینرژیستی افزایش دهند (۱۱). Afrocyclamin A در سلول‌های پروستات با مهار PI3K/Akt/mTOR، هر دو مسیر آپوپتوز و اتوفازی را فعال کرد (۱۲). Arctigenin نیز در سلول‌های PC-3 پروستات از طریق افزایش ROS و آسیب میتوکندریایی، آپوپتوز را القا نمود (۱۵).

این یافته نه تنها اثربخشی ضدسرطانی ترکیبات گیاهی را تأیید می‌کند، بلکه نشان می‌دهد مهار این مسیر می‌تواند مرگ برنامه‌ریزی شده را در سلول‌هایی که در برابر شیمی درمانی مقاوم شده‌اند، بازگرداند. از آنجایی که مسیر PI3K/Akt/mTOR نقش کلیدی در بقای سلول‌های توموری دارد، مهار آن با افزایش نسبت Bax/Bcl-2 و فعال‌سازی آبشار کاسپاز، یک مکانیسم مرگ سلولی مؤثر و قابل اعتماد را فراهم می‌کند که می‌تواند بر مقاومت دارویی غلبه نماید.

تنظیم دوگانه اتوفازی

یکی از جالب توجه‌ترین یافته‌های این مرور، مشاهده دو الگوی کاملاً متمایز در تنظیم اتوفازی بود که نشان دهنده پیچیدگی پاسخ سلول‌های توموری به ترکیبات گیاهی است.

القای اتوفازی

ترکیباتی مانند سالدروزاید Celastus orbiculatus، Apigenin، Afrocyclamin A، Oridonin، Myricetin، granule با مهار mTOR که یک مهارکننده اصلی اتوفازی است، اتوفازی را فعال کردند (۲، ۱۰-۸، ۳۱، ۳۸). این فرآیند به مرگ سلولی یا افزایش حساسیت به درمان منجر شد. به عنوان مثال، سالدروزاید با القای هم‌زمان آپوپتوز و اتوفازی در سلول‌های کولورکتال، اثر ضدسرطانی قابل توجهی ایجاد کرد (۸).

مهار اتوفازی

در مقابل، ترکیباتی مانند flavonoids موجود در Vitex negundo با مهار PI3K/Akt/mTOR و سپس کاهش فعالیت ULK، اتوفازی را خاموش کردند (۲۵). همچنین عصاره Brucea javanica در TNBC با مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR، اتوفازی را مهار و آپوپتوز را تقویت نمود (۳۳).

این دوگانگی نشان می‌دهد که اثر اتوفازی وابسته به نوع سرطان، ویژگی شیمیایی ترکیب و زمینه مولکولی سلول است. باقی ماندن این فرایند در دو الگوی متضاد نشان می‌دهد که در برخی بافت‌ها، اتوفازی به عنوان یک مکانیسم بقا عمل می‌کند و مهار آن برای مرگ سلولی ضروری است، در حالی که در برخی دیگر، اتوفازی خود به عنوان مسیر مرگ سلولی (اتوفازی یک) عمل می‌کند. این نکته برای طراحی درمان‌های شخصی‌سازی شده حائز اهمیت است و باید در مطالعات آینده به صورت دقیق‌تری بررسی شود.

مهار مهاجرت، تهاجم و EMT

چندین مطالعه گزارش کردند که ترکیبات گیاهی با مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR، فرآیندهای مرتبط با پیشرفت تومور شامل مهاجرت، تهاجم، EMT و آنژیوژنز را کاهش می‌دهند (۱۹، ۲۴، ۲۶، ۲۷، ۳۲). به عنوان مثال، کریبتوتانشینون با کاهش بیان MMP ها و مهار HIF-1 α ، مهاجرت سلول‌های کولون را کاهش داد (۱۹). عصاره Centipeda minima مهاجرت در سرطان نازوفارنکس را کاهش داد (۲۷). Taraxasterol مسیر AKT/mTOR/ β -catenin را در TNBC مهار کرد (۲۴). Chrysotoxine با مهار EMT و تنظیم ferroptosis اثرات ضد تهاجمی نشان داد (۳۲). این یافته‌ها بیانگر بهبود چشمگیر رفتار فنوتیپی تومور در پاسخ به ترکیبات طبیعی هستند که می‌تواند احتمال متاستاز را کاهش دهد. با توجه به این که متاستاز عامل اصلی مرگ در اکثر سرطان‌ها است، توانایی ترکیبات گیاهی در مهار این فرآیند، آن‌ها را به

کاندیدیهای ارزشمندی برای درمان‌های کمکی (adjuvant) تبدیل می‌کند.

مهار تکثیر و توقف چرخه سلولی

تمامی مطالعات کاهش تکثیر سلولی را گزارش کرده‌اند (۴۱-۸). این اثر معمولاً با توقف چرخه سلولی در فاز G0/G1 یا G2/M همراه بوده است. به عنوان مثال، عصاره *Astragalus membranaceus* در سرطان پستان با کاهش بیان سیکلین D1 و CDK4، تکثیر سلولی را مهار کرد (۲۲). فلاونوئیدهای موجود در *Nelumbo nucifera* نیز با مهار PI3K/Akt/mTOR، تکثیر را در چندین رده سلولی سرطانی کاهش دادند (۲۳).

مهار تکثیر از طریق کاهش فعالیت PI3K/Akt/mTOR، یکی از مکانیسم‌های پایه‌ای و مشترک در تمام ترکیبات بررسی شده است. این ویژگی نشان می‌دهد که مسیر PI3K/Akt/mTOR نقش کلیدی در تنظیم چرخه سلولی دارد و مهار آن می‌تواند به عنوان یک استراتژی مؤثر برای کنترل رشد تومور در انواع مختلف سرطان به کار رود.

نتایج *in vivo*

تعدادی از مطالعات شامل مدل‌های حیوانی بودند و نتایج قابل توجهی داشتند (۱۴، ۱۹، ۲۰، ۲۱، ۴۰). این مطالعات کاهش حجم تومور، مهار آنژیوژنز و تغییرات مولکولی مرتبط با مسیرهای PI3K/Akt/mTOR را در مدل‌های xenograft موشی تأیید کردند.

به عنوان مثال، Arctigenin در مدل حیوانی سرطان پروستات، رشد تومور را کاهش داد (۱۴).

Cryptotanshinone در مدل‌های سرطان کولون و پستان، علاوه بر مهار رشد تومور، کاهش فسفریلاسیون Akt و mTOR را در بافت تومور نشان داد (۱۹، ۲۰). Curcumin در مدل حیوانی سرطان کولورکتال، رشد تومور را با مهار Akt/mTOR کاهش داد (۲۱). Honokiol نیز در مدل‌های گلیوما، پستان و پروستات، مهار کنندگی

مؤثر مسیر PI3K/mTOR را با حفظ عملکرد سلول‌های ایمنی نشان داد (۴۰).

وجود این مطالعات حیوانی نشان می‌دهد که اثرات مشاهده شده فقط محدود به محیط آزمایشگاهی نیست و قابلیت انتقال به سطح پیش‌بالینی وجود دارد. با این حال، تعداد محدود این مطالعات (تنها ۴ مطالعه) و عدم تکرارپذیری دوزها در بین آن‌ها، چالش‌هایی را برای ترجمه به بالین ایجاد می‌کند. پیشنهاد می‌شود مطالعات آتی بر روی مدل‌های حیوانی با طراحی استاندارد و دوزهای مشخص شده بر اساس فارماکوکینتیک ترکیبات، انجام شوند.

مسیرهای مولکولی مکمل و اثرات چند هدفه

ترکیبات گیاهی تنها مسیر PI3K/Akt/mTOR را هدف قرار نداده‌اند، بلکه هم‌زمان مسیرهای دیگری را نیز تحت تأثیر قرار داده‌اند که شامل موارد زیر است.

Oridonin ← Ras/Raf (۱۰)

Docetaxel + Capsaicin ← AMPK (۱۱)

Taraxasterol ← β -catenin (۲۴)

Samsoneum ← JNK (۲۹)

Cryptotanshinone ← HIF-1 α (۱۹)

Chrysotoxine ← Ferroptosis (۳۲)

Thymoquinone ← JAK/STAT (۳۶)

این چند هدفه بودن نشان می‌دهد که ترکیبات گیاهی پتانسیل غلبه بر مقاومت دارویی را دارند. برخلاف داروهای هدفمند تک مسیره که به سرعت با مقاومت همراه می‌شوند، ترکیبات طبیعی با مهار هم‌زمان مسیرهای متعدد، پاسخ تومور را پیچیده‌تر و گسترده‌تر تغییر می‌دهند. این ویژگی مزیت مهمی در برابر مقاومت دارویی و ناهمگنی تومور ایجاد می‌کند و می‌تواند به عنوان یک راهبرد مؤثر در درمان سرطان‌های تهاجمی و مقاوم مورد استفاده قرار گیرد (۳، ۵).

یافته‌های این مرور سیستماتیک نشان داد که مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR یک مکانیسم مشترک در

اثرات ضدسرطانی ترکیبات گیاهی است و این الگو در ۱۰۰ درصد مطالعات وارد شده (۳۴ مقاله) مشاهده شد. این یافته با مرورهای پیشین (Demir و همکاران، ۲۰۲۴، Narayanankutty و همکاران، ۲۰۲۳) که مهار این مسیر را در سرطان‌های خاص گزارش کرده‌اند، همسو است (۴۲، ۴۳). با این حال، نوآوری اصلی این مرور، شناسایی الگوی دوگانه در تنظیم خودخواری سلولی (۵۸) درصد القا در مقابل ۲۶ درصد مهار) است که در مرورهای پیشین با این صراحت گزارش نشده بود. این دوگانگی نشان می‌دهد که خودخواری یک پاسخ یکنواخت به مهار مسیر نیست و به عواملی مانند نوع ترکیب (فلاونوئیدها تمایل به مهار خودخواری دارند در حالی که ساپونین‌ها معمولاً القا کننده هستند) و نوع سرطان (سلول‌های با مقاومت بالا تمایل به مهار خودخواری نشان می‌دهند) وابسته است.

ارزیابی کیفیت مطالعات با استفاده از ابزارهای NIH و SYRCLE نشان داد که اگر چه اکثر مطالعات (۵۸/۸ درصد) دارای کیفیت بالا بودند، اما نقاط ضعف روش شناختی قابل توجهی در بسیاری از آن‌ها وجود دارد که اعتبار یافته‌ها را تحت تأثیر قرار می‌دهد. در ۴۱ درصد مطالعات (۱۴ مورد)، از مهارکننده‌های استاندارد مسیر PI3K/Akt/mTOR (مانند LY294002 یا Rapamycin) به عنوان کنترل مثبت استفاده نشده بود. این امر مقایسه اثر بخشی ترکیبات گیاهی با داروهای استاندارد را غیر ممکن می‌سازد. در ۳۲ درصد مطالعات (۱۱ مورد)، تنها یک دوز از ترکیب آزمایش شده بود و منحنی پاسخ به دوز (Dose-Response Curve) ترسیم نشده بود. این نقص، تعیین دوز مؤثر بهینه (EC50) را با مشکل مواجه می‌سازد. در ۵۶ درصد مطالعات (۱۹ مورد)، فعال‌سازی مسیرهای جایگزین (مانند MAPK/ERK یا JAK/STAT) پس از مهار PI3K/Akt/mTOR بررسی نشده بود. با توجه به این که فعال‌سازی این مسیرها یکی از مکانیسم‌های اصلی مقاومت دارویی است، این نقص، درک ما از مقاومت احتمالی به ترکیبات گیاهی را محدود می‌سازد. در ۴۷ درصد

مطالعات (۱۶ مورد)، اثر ترکیبات تنها در یک زمان (معمولاً ۲۴ یا ۴۸ ساعت) بررسی شده بود و سیر زمانی پاسخ سلولی (Time-Course Study) انجام نشده بود. این نقص، شناسایی زمان بهینه اثر و افتراق اثرات زودرس از دیررس را دشوار می‌سازد. در ۴ مطالعه حیوانی انجام شده، حجم نمونه بین ۵ تا ۸ موش در هر گروه بود که توان آماری (Statistical Power) را برای تشخیص تفاوت‌های معنی‌دار کاهش می‌دهد. به عنوان مثال، مطالعه Pan و همکاران (۲۰۱۷) (۲۰) با ۶ موش در هر گروه، کاهش حجم تومور را گزارش کرد، اما با این حجم نمونه، خطر خطای نوع دوم (False Negative) بالا است. در ۷۵ درصد مطالعات حیوانی (۳ مطالعه از ۴ مطالعه)، روش تصادفی‌سازی (Randomization) و کورسازی (Blinding) به وضوح گزارش نشده بود که بر اساس ابزار SYRCLE، خطر سوگیری انتخاب (Selection Bias) و سوگیری عملکرد (Performance Bias) را افزایش می‌دهد.

علی‌رغم شواهد قوی از مطالعات سلولی و حیوانی، فاصله عمیقی بین این یافته‌ها و کاربرد بالینی وجود دارد. بسیاری از ترکیبات گیاهی دارای دسترسی زیستی پایین (Low Bioavailability) و نیمه‌عمر کوتاه هستند که کارایی آن‌ها را در بدن محدود می‌سازد. هیچ یک از مطالعات وارد شده، بررسی فارماکوکینتیک ترکیبات در مدل‌های حیوانی یا انسانی انجام نشده بود. این نقص، تعیین دوز مؤثر و رژیم درمانی مناسب را غیرممکن می‌سازد. علی‌رغم این که ترکیبات گیاهی معمولاً پروفایل ایمنی مطلوبی دارند، اما برخی از آن‌ها در دوزهای بالا یا مصرف طولانی مدت دارای سمیت هستند. در ۹۴ درصد مطالعات (۳۲ مورد)، هیچ گونه ارزیابی سمیت Cytotoxicity (به غیر از اثر ضدسرطانی) بر روی سلول‌های نرمال یا بافت‌های سالم انجام نشده بود. بنابراین، نسبت درمانی (Therapeutic Index) این ترکیبات ناشناخته باقی مانده است. با وجود این که مطالعه Sánchez و همکاران (۲۰۱۹) (۱۱) اثر هم‌افزا (Synergistic Effect) کپسایسین و دوستاکسل را در

سرطان پروستات نشان داد، این حوزه به شدت کم تر مورد توجه قرار گرفته است. در فقط ۹ درصد مطالعات (۳ مورد)، ترکیب فیتو کیمیکال با داروهای شیمی درمانی بررسی شده بود. با توجه به این که بیماران سرطانی معمولاً ترکیبی از داروها را دریافت می کنند، این شکاف پژوهشی قابل توجه است. تمام مطالعات *in vitro* بر روی مدل های دوبعدی (Monolayer) انجام شده بودند که فاقد ریز محیط تومور (شامل سلول های ایمنی، فیرو بلاست ها و ماتریکس خارج سلولی) و معماری سه بعدی تومور هستند. مدل های ارگانوئید یا هم کشتی (Co-culture) با سلول های ایمنی، شبیه سازی واقعی تری از محیط تومور ارائه می دهند و پیش بینی پاسخ به درمان را بهبود می بخشند.

تنها ۶ درصد مطالعات (۲ مورد) سمیت ترکیبات را بر روی سلول های نرمال (مانند سلول های فیرو بلاست انسانی یا سلول های اپیتلیال پستان) بررسی کرده بودند. مطالعه Sachan و همکاران (۲۰۱۸) (۱۲) نشان داد که Afrocyclamin A در دوزهای مؤثر بر سلول های سرطانی، سمیت قابل توجهی بر روی سلول های نرمال پروستات ندارد ($IC_{50} > 100 \mu M$ در سلول های نرمال در مقابل $IC_{50} = 25 \mu M$ در سلول های سرطانی). با این حال، این داده ها برای نتیجه گیری در مورد ایمنی ترکیبات کافی نیست و نیاز به مطالعات سمیت شناسی سیستماتیک وجود دارد.

از محدودیت های این مطالعه می توان به فقدان مطالعات بالینی، ناهمگونی بالا مطالعات، سوگیری انتشار، کمبود مطالعات حیوانی، نقص در گزارش دهی و فقدان داده های فارماکو کینتیک و سمیت اشاره کرد. برای مطالعات آینده استاندارد سازی روش شناسی، انجام

مطالعات فارماکو کینتیک و سمیت شناسی، طراحی کار آزمایی های بالینی فاز I/II، استفاده از مدل های پیشرفته سلولی، بررسی ترکیب با داروهای استاندارد و به کار گیری فناوری های نوین پیشنهاد می شود.

در پایان می توان نتیجه گیری کرد که این مرور سیستماتیک با تحلیل ۳۴ مطالعه، نشان داد که مهار مسیر PI3K/Akt/mTOR یک مکانیسم مشترک در اثرات ضد سرطانی ترکیبات گیاهی است و در ۱۰۰ درصد موارد مؤثر واقع شده است. با این حال، فقدان کامل کار آزمایی های بالینی و ناهمگونی قابل توجه در دوزها و فرمولاسیون ها، دو مانع اصلی برای ترجمه این یافته ها به بالین هستند. سه ترکیب کورکومین، آپی ژنین و کریپتوتانشینون با داشتن بیش ترین شواهد اثربخشی در مدل های حیوانی، کاندید های مناسبی برای طراحی کار آزمایی های بالینی فاز I/II هستند. همچنین الگوی دو گانه در تنظیم خود خورای سلولی (۵۸ درصد القا در مقابل ۲۶ درصد مهار) که در مرورهای پیشین گزارش نشده بود، بینش جدیدی را در مورد وابستگی پاسخ خود خورای به نوع ترکیب و بافت توموری ارائه می دهد و لزوم بررسی شخصی سازی شده این پدیده را در مطالعات آینده آشکار می سازد.

سپاسگزاری

دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه حامی مالی این مقاله می باشد. هیچ گونه تعارض منافع بین نویسندگان وجود ندارد. نویسندگان این مقاله نهایت تشکر و قدردانی خود را از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه اعلام می دارند.

References

- 1- Bray F, Laversanne M, Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Soerjomataram I, Jemal A. Global cancer statistics 2022: GLOBOCAN estimates of incidence and mortality worldwide for 36 cancers in 185 countries. CA Cancer J Clin 2024; 74(3): 229-263. PMID: 38572751
- 2- Khan SU, Fatima K, Aisha S, Malik F. Unveiling the mechanisms and challenges of cancer drug resistance. Cell Commun Signal 2024; 22(1): 109. PMID: 38347575

- 3- 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
- 4- Glaviano A, Foo ASC, Lam HY, Yap KCH, Jacot W, Jones RH, et al. PI3K/AKT/mTOR signaling transduction pathway and targeted therapies in cancer. *Mol Cancer* 2023; 22(1): 138. PMID: 37596643
- 5- Dong C, Wu J, Chen Y, Nie J, Chen C. Activation of PI3K/AKT/mTOR pathway causes drug resistance in breast cancer. *Front Pharmacol* 2021; 12: 628690. PMID: 33790792
- 6- Latif R, Nawaz T. Medicinal plants and human health: a comprehensive review of bioactive compounds, therapeutic effects, and applications. *Phytochem Rev* 2026; 25: 2299-2342.
- 7- Suvarna V, Murahari M, Khan T, Chaubey P, Sangave P. Phytochemicals and PI3K inhibitors in cancer—an insight. *Front Pharmacol* 2017; 8: 916. PMID: 29311925
- 8- Fan XJ, Wang Y, Wang L, Zhu M. Salidroside induces apoptosis and autophagy in human colorectal cancer cells through inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway. *Oncol Rep* 2016; 36(6): 3559-3567. PMID: 27748934
- 9- Yang L, Liu Y, Wang M, Qian Y, Dai X, Zhu Y, et al. Celastrus orbiculatus extract triggers apoptosis and autophagy via PI3K/Akt/mTOR inhibition in human colorectal cancer cells. *Oncol Lett* 2016; 12(5): 3771-3778. PMID: 27895729
- 10- Jiang JH, Pi J, Jin H, Cai JY. Oridonin-induced mitochondria-dependent apoptosis in esophageal cancer cells by inhibiting PI3K/AKT/mTOR and Ras/Raf pathways. *J Cell Biochem* 2019; 120(3): 3736-3746. PMID: 30229997
- 11- Sánchez BG, Bort A, Mateos-Gómez PA, Rodríguez-Henche N, Díaz-Laviada I. Combination of the natural product capsaicin and docetaxel synergistically kills human prostate cancer cells through the metabolic regulator AMP-activated kinase. *Cancer Cell Int* 2019; 19: 54. PMID: 30899201
- 12- Sachan R, Kundu A, Jeon Y, Choi WS, Yoon K, Kim IS, et al. Afrocyclamin A, a triterpene saponin, induces apoptosis and autophagic cell death via the PI3K/Akt/mTOR pathway in human prostate cancer cells. *Phytomedicine* 2018; 51: 139-150. PMID: 30466611
- 13- Predes FS, Ruiz ALTG, Carvalho JE, Foglio MA, Dolder H. Antioxidative and in vitro antiproliferative activity of Arctium lappa root extracts. *BMC Complement Altern Med* 2011; 11: 25. PMID: 21429215
- 14- Wang P, Solorzano W, Diaz T, Magyar CE, Henning SM, Vadgama JV. Arctigenin inhibits prostate tumor cell growth in vitro and in vivo. *Clin Nutr Exp* 2017; 13: 1-11. (No PMID found)
- 15- Lee YJ, Oh JE, Lee SH. Arctigenin shows preferential cytotoxicity to acidity-tolerant prostate carcinoma PC-3 cells through ROS-mediated mitochondrial damage and the inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway. *Biochem Biophys Res Commun* 2018; 505(4): 1244-1250. PMID: 30333093
- 16- He M, Min JW, Kong WL, He XH, Li JX, Peng BW. A review on the pharmacological effects of vitexin and isovitexin. *Fitoterapia* 2016; 115: 74-85. PMID: 27693342
- 17- Liu X, Jiang Q, Liu H, Luo S. Vitexin induces apoptosis through mitochondrial

- pathway and PI3K/Akt/mTOR signaling in human non-small cell lung cancer A549 cells. *Biol Res* 2019; 52(1): 7. PMID: 30797236.
- 18- Yang J, Pi C, Wang G. Inhibition of PI3K/Akt/mTOR pathway by apigenin induces apoptosis and autophagy in hepatocellular carcinoma cells. *Biomed Pharmacother* 2018; 103: 699-707. PMID: 29680738.
 - 19- Zhang L, Chen C, Duanmu J, Wu Y, Tao J, Yang A, et al. Cryptotanshinone inhibits the growth and invasion of colon cancer by suppressing inflammation and tumor angiogenesis through modulating MMP/TIMP system, PI3K/Akt/mTOR signaling and HIF-1 α nuclear translocation. *Int Immunopharmacol* 2018; 65: 429-437. PMID: 30388517.
 - 20- Pan Y, Shi J, Ni W, Liu Y, Wang S, Wang X, et al. Cryptotanshinone inhibition of mammalian target of rapamycin pathway is dependent on oestrogen receptor alpha in breast cancer. *J Cell Mol Med* 2017; 21(9): 2129-2139. PMID: 28272775.
 - 21- Johnson SM, Gulhati P, Arrieta I, Wang X, Uchida T, Gao T, Evers BM. Curcumin inhibits proliferation of colorectal carcinoma by modulating Akt/mTOR signaling. *Anticancer Res* 2009; 29(8): 3185-3190. PMID: 19661333.
 - 22- Zhou R, Chen H, Chen J, Chen X, Wen Y, Xu L. Extract from *Astragalus membranaceus* inhibit breast cancer cells proliferation via PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *BMC Complement Altern Med* 2018; 18(1): 83. PMID: 29523109.
 - 23- Sahu R, Sahu B. Inhibitory potential of *Nelumbo nucifera* Gaertn extract on the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *Cell Signal* 2024; 2(1): 96-101. (No PMID found)
 - 24- Abdolmaleki A, Rashidi I, Jalili C, Ghanbari A, Zeinivand M. Therapeutic effects of taraxasterol on triple-negative breast cancer (MDA-MB-231 cells) through modulation of the novel AKT/mTOR/ β -catenin signaling pathway. *J Kermanshah Univ Med Sci* 2023; 29(2): e141551. (No PMID found).
 - 25- Garg G, Chaudhary S, Khatana K, Bharadwaj A. Flavonoids extract from *Vitex negundo* inhibit autophagy by targeting PI3K/AKT/mTOR/p70S6K/ULK signaling cascade in cancerous cells. *World J Exp Med* 2025; 15(3): 104678. (No PMID found).
 - 26- Suhaimi SH, Hasham R. Rosmarinic acid fraction targets PI3K/Akt/mTOR in prostate cancer. *AIP Conf Proc* 2024; 3041: 030002. (No PMID found).
 - 27- Guo YQ, Sun HY, Chan CO, Liu BB, Wu JH, Chan SW, et al. Centipeda minima (Ebushicao) extract inhibits PI3K-Akt-mTOR signaling in nasopharyngeal carcinoma CNE-1 cells. *Chin Med* 2015; 10: 26. PMID: 26388933.
 - 28- Kim J, Jung KH, Ryu HW, Kim DY, Oh SR, Hong SS. Apoptotic effects of *Xanthium strumarium* via PI3K/AKT/mTOR pathway in hepatocellular carcinoma. *Evid Based Complement Alternat Med* 2019; 2019: 2176701. PMID: 31885640.
 - 29- Kim A, Yim NH, Ma JY. Samsoum, a traditional herbal medicine, elicits apoptotic and autophagic cell death by inhibiting Akt/mTOR and activating the JNK pathway in cancer cells. *BMC Complement Altern Med* 2013; 13: 233. PMID: 24053190.
 - 30- Tlili H, Macovei A, Buonocore D, Lanzafame M, Najjaa H, Lombardi A, et al. The polyphenol/saponin-rich *Rhus tripartita* extract has an apoptotic effect on THP-1 cells through the PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *BMC Complement Med Ther* 2021; 21(1): 153. PMID: 34044827.
 - 31- Zou N, Wei Y, Li F, Yang Y, Cheng X, Wang C. The inhibitory effects of

- compound Muniziqi granule against B16 cells and harmine induced autophagy and apoptosis by inhibiting Akt/mTOR pathway. *BMC Complement Altern Med* 2017; 17(1): 517. PMID: 29191218.
- 32- Zhou J, Guo Z, Peng X, Wu B, Meng Q, Lu X, et al. Chrysotoxine regulates ferroptosis and the PI3K/AKT/mTOR pathway to prevent cervical cancer. *J Ethnopharmacol* 2025; 338(Pt 3): 119126. PMID: 39557107
- 33- Chen X, Li S, Li D, Li M, Su Z, Lai X, et al. Ethanol extract of *Brucea javanica* seed inhibit triple-negative breast cancer by restraining autophagy via PI3K/Akt/mTOR pathway. *Front Pharmacol* 2020; 11: 606. PMID: 32411003.
- 34- Alamoudi A, Alqarni K, Khayyat AIA, Hussain T, Alameiry S. Modulation of PI3K/AKT/mTOR and apoptosis pathway in colon cancer cells by the plant flavonoid fisetin. *PeerJ* 2025; 13: e20225. PMID: 41180483.
- 35- Sun H, Wang Z, Yakisich JS. Natural products targeting autophagy via the PI3K/Akt/mTOR pathway as anticancer agents. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13(7): 1048-1056. PMID: 23293890
- 36- Al-Rawashde FA, Al-Wajeeh AS, Vishkaei MN, Saad HKM, Johan MF, Taib WRW, et al. Thymoquinone inhibits JAK/STAT and PI3K/Akt/mTOR signaling pathways in MV4-11 and K562 myeloid leukemia cells. *Pharmaceuticals (Basel)* 2022; 15(9): 1123. PMID: 36145344.
- 37- Ahmad A, Biersack B, Li Y, Kong D, Bao B, Schobert R, et al. Deregulation of PI3K/Akt/mTOR signaling pathways by isoflavones and its implication in cancer treatment. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13(7): 1014-1024. PMID: 23272911.
- 38- Zhu ML, Zhang PM, Jiang M, Yu SW, Wang L. Myricetin induces apoptosis and autophagy by inhibiting PI3K/Akt/mTOR signalling in human colon cancer cells. *BMC Complement Med Ther* 2020; 20(1): 209. PMID: 32631392.
- 39- Kumar BH, Manandhar S, Choudhary SS, Priya K, Gujara TV, Mehta CH, et al. Identification of phytochemical as a dual inhibitor of PI3K and mTOR: a structure-based computational approach. *Mol Divers* 2023; 27(5): 2015-2036. PMID: 36244040.
- 40- Crane C, Panner A, Pieper RO, Arbiser J, Parsa AT. Honokiol-mediated inhibition of PI3K/mTOR pathway: a potential strategy to overcome immunoresistance in glioma, breast, and prostate carcinoma without impacting T cell function. *J Immunother* 2009; 32(6): 585-592. PMID: 19483651.
- 41- Ma L, Zhu Y, Fang S, Long H, Liu X, Liu Z. Arenobufagin induces apoptotic cell death in human non-small-cell lung cancer cells via the Noxa-related pathway. *Molecules* 2017; 22(9): 1525. PMID: 28892004.
- 42- Demir K, Turgut R, Şentürk S, Işıklar H, Günelan E. The therapeutic effects of bioactive compounds on colorectal cancer via PI3K/Akt/mTOR signaling pathway: a critical review. *Food Sci Nutr* 2024; 12(12): 9951-9973. PMID: 39644770.
- 43- Narayanankutty A, Nambiattil S, Mannarakkal S. Phytochemicals and nanoparticles in the modulation of PI3K/Akt/mTOR kinases and its implications in the development and progression of gastrointestinal cancers: a review of preclinical and clinical evidence. *Recent Pat Anticancer Drug Discov* 2023; 18(3): 307-324. PMID: 35692145.