REVIEW ARTICLE

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

Mahdi Fakhar[1],
Mohammad Azadbakht[2],
Ali Davoodi[3],
Shahram Eslami[4],
Hajar Ziaei Hezarjaribi[1],
Masoud Keighobadi[5]

[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)

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-08-07]

مجله دانشگاه علوم پزشکی مازندران
دوره سی ام شماره 185 خرداد سال 1399 (183-173)

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

مهدی فخار[1]
محمد آزادبخت[2]
علی داوودی[3]
شهرام اسلامی[4]
هاجر ضیایی هزارجریبی[1]
مسعود کیقبادی[5]

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 پلی مریزاسیون 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.

واژه های کلیدی: لیشمانیا، شلاتور آهن

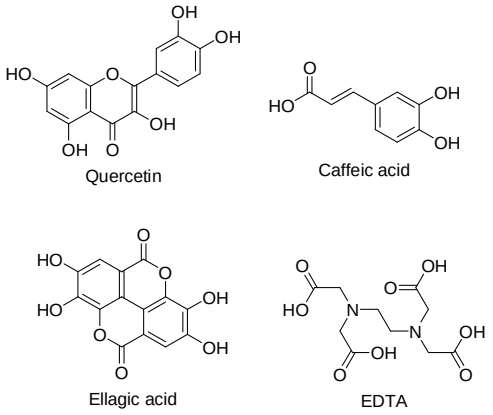
مقدمه

در حال حاضر بیماری لیشمانیوز یکی از مهم‌ترین چالش‌های پیشرو سازمان جهانی بهداشت بوده که عمدتا در مناطق نیمه گرمسیری جهان و جوامع فقیر کشورهای در حال توسعه، شیوع نسبتا 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. هم اکنون، 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. همچنین بیش از 350 میلیون نفر در دنیا در معرض خطر ابتلا به این بیماری می‌باشند. پیشگیری از این بیماری، عمدتا 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 مگلومین آنتیمونات و سدیم استیبوگلوکونات تجویز شده که در اغلب موارد مصارف طولانی مدتی از این داروها اندیکاسیون پیدا کرده و به

مولف مسئول: مسعود کیقبادی: ساری: کیلومتر 17 جاده خزر آباد، مجتمع دانشگاهی پیامبر اعظم (ص)، دانشکده پزشکی E-mail: keighobadi216@yahoo.com
1. دانشیار، مرکز تحقیقات مرکز ثبت ملی لوفومونیازیس و توکسوپلاسموز، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
2. استاد، گروه فارماکوگنوزی و بیوتکنولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
3. دانشجوی Ph.D فارماکوگنوزی، 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

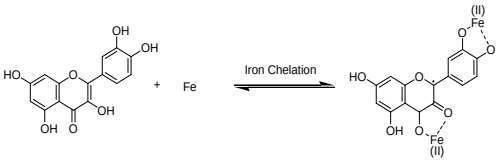
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-08-07]

تبع آن عوارض فراوانی را در پی‌خواهد داشت. این توضیحات ضرورت تلاش بیش‌تر برای پیشگیری و درمان این بیماری را مشخص می‌کند(3-1). شلات‌کننده‌های (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 ازمسیرهای متابولیک حیاتی انگل داخل اریتروسیت‌ها عمل می‌کنند. برخی از شلاتورهای آهن (II) نیز فعالیت ضد انگلی داشته و به‌طور مشخص فعالیت ضد مالاریایی آن تائید شده است، اما مکانیسم عمل آن‌ها به نظر می‌رسد که از طریق تشکیل کمپلکس‌های سمی با آهن می باشد. مطالعات در محیط برون تن نشان داده است که شلاتورهای آهن رشد انگل پلاسمودیوم فالسیپاروم در گلبول های 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 توانائی 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 پلی‌فنولیک، آلکالوئیدها، فلاوونوئیدها و همچنین نانوذرات فلزی سنتز شده با استفاده از بیومولکول‌های گیاهی را می‌توان نام برد (تصویر شماره 1).



تصویر شماره 1: مثال‌هائی از ترکیبات شلات کننده آهن.

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 مکانیزم های 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(7، 6). به دلیل توانایی شلاتورها در توقیف فلزات ضروری از جمله آهن، می‌توان گفت که شلاتورها ممکن است دربیماری‌هایی که به واسطه استرس اکسیداتیو پدید می‌آیند مانند بیماری‌های عفونی(8) و التهابی(9) نقش داشته باشد. شلاتورهای آهن با اتصال به آهن ترکیبات پایداری ایجاد می‌کنند(10). عوامل شلات‌کننده به‌عنوان آنتی‌اکسیدان‌های ثانویه هستند زیرا آن‌ها پتانسیل احیا را کاهش داده و باعث پایداری فرم اکسید شده یون فلزی آهن می‌شوند(11).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-08-07]

شـلاتورهای موجـود در داروهـای فعلـی شـامل 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 داده‌اند(12).

ثابت اتصال آهن siderophore ها می‌تواند حداقل به 1030 مولار برسد و استخراج میکروبی آهن حتی از فولاد زنگ نزن را امکان‌پذیر می‌کند(13).

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

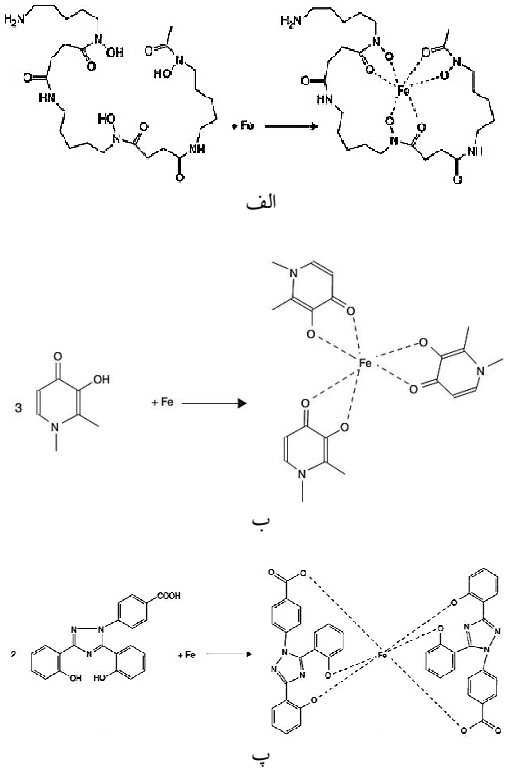
دسفریتیوسین، یک سایدروفور سه دندانه، یک شلاتور آهن موثر خوراکی است(20). دسفریتیوسین فعالیت ضد پاتوژن قوی در برابر سلول‌های کارسینوما سلول‌های کبدی در شرایط آزمایشگاهی با سطح پایین سمیت سلولی برای سلول‌های کبدی نرمال نشان داد. فعالیت بالای خوراکی دسفریتیوسین باعث شده است که این ساختار شیمیایی یک ساختار امیدوارکننده داشته باشد و مطالعات مربوط به ساختار و فعالیت برای تولید مشتقات با سمیت کم‌تر 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 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 می‌توان به دفروپیرون، دفرزیروکس، مشتقات Tachpyridine،8-hydroxyqnoliuine، Dexrazone، Thiosemicarbazone و آنالوگ‌های Pyridoxal isonicotinoyl hydrazine اشاره کرد.

دفرپیرون، به راحتی به بافت های مختلف نفوذ می‌کند. برای شلات کردن آهن، سه مولکول دفریپرون با 6 اوربیتال می‌تواند یون های Fe^{3+} را شلاته کند. مدت زمان نیمه عمر این دارو نسبتا کوتاه و کم‌تر از 2 ساعت می‌باشد(22) (تصویر شماره 3-ب).

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



تصویرشماره 4: الف - شلاته‌کردن‌آهن توسط دسفرال، ب - شلاته‌کردن آهن توسط دفروپیرون، پ - شلاته کردن آهن توسط دفروزیروکس

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-08-07]

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. پروآنتوسیادین‌ها، 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-ال ها و محصولات تراکمی پلیمری آن‌ها، پروآنتوسیانیدین‌ها، دارای ویژگی‌های آنتی‌اکسیدانتی، ضد سرطانی، محافظت‌کننده قلب، ضد میکروبی، ضدویروسی و محافظت‌کننده 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 قارچ های دارویی *Ganoderma lucidum*، *Ganoderma lucidum antler*، *Ganoderma tsugae* و *Calotes versicolor* 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 کوئرستین توانایی شلاته کردن آهن اضافی را درموش‌های iron overload شده را دارند(28-27).

مطالعات مختلف نشان داده است که ترکیبات فلاونوئیدی مانند کاتشین، کوئرستین و دیوسمتین توان شلاته‌کردن یون آهن را در موش‌های iron overload شده دارند(29). مطالعات نشان داده‌اند که ترکیبات طبیعی مانند فلاونوئیدها، کومارین‌ها، کرومون‌ها، آنتوسیاسیانیدین‌ها، چالکون‌ها دارای قدرت شلاته‌کنندگی فلزات سنگین می‌باشند(30،31). شلاتورهای طبیعی و متابولیت‌های آنها به ویژه آنتی‌اکسیدان‌های خوبی هستند، آن‌ها به دلیل پایداری بیش‌تر و طبیعت با سمیت کم‌تر رادیکال مشتق شده از آن‌ها، بهتر از شلاتورهای سینتتیک 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.

پژوهش های 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 پلی مریزاسیون 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 آنتی توبولین(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

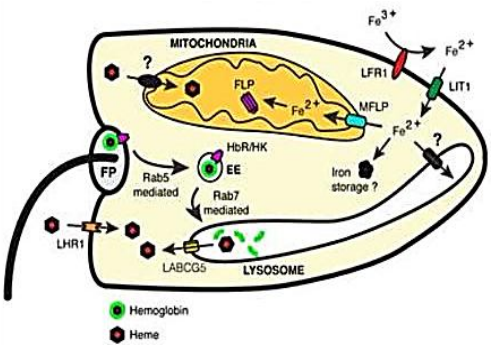
[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-08-07]

نانوامولسیون اسانس دو گونه اسطوخودوس و مریم گلی(35)، شکل لیپوزومال داروی استاندارد دوکسوروبیسین با مکانیسم مهاری آنزیم‌های توپوایزومراز(36)، ترکیب پلی ساکاریدی کیتوزان(37)، ترکیبات فلاوونولیگنانی سیلی بینین، فلاوونوئیدهای استخراج شده از جنس گیاهی Silybum مخصوصا *Silybum marianum* با مکانیزم 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. علی‌رغم تمامی این مطالعات، عملکرد ترکیبات شلات کننده املاح مورد نیاز انگل در درمان عفونت‌های لیشمانیایی مورد بررسی قرار نگرفته‌اند.

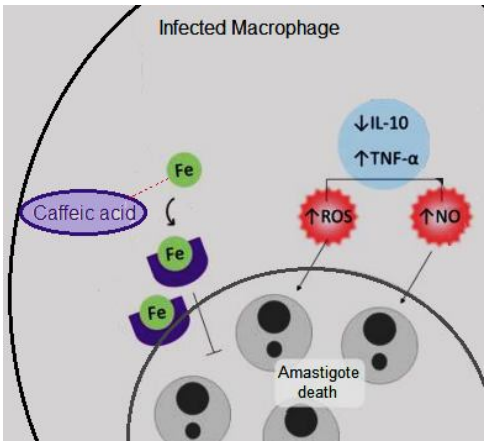
در مطالعات آزمایشگاهی، گرچه میزان عدم رشد پروماستیگوت‌ها با استفاده از شلات های فلزی سینتتیک شیمیایی مانند دسفرال یا دفروکسامین (DFO) نشان داده شده است، ولی به دلیل قابلیت انحلالی کم و به دنبال آن نفوذپذیری غشایی محدود آن، این شلاتور برای استفاده بالینی مناسب نمی‌باشد(41). این امر باعث افزایش روز افزون علاقه مندی محققین برای مطالعه بر روی شلات کننده‌های 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 ریبونوکلئوتید ردوکتاز، یک آنزیم وابسته به آهن، در انگل شد. این یافته، به کاهش دسترسی آماستیگوت‌ها 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 می‌کند(41).

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 TNF-α، ROS، 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 ماکوفاژهای آلوده به انگل و کاهش آهن آزاد، باعث کاهش دسترسی آهن به انگل‌ها شده است (تصویر شماره 4) (42).



الف.



ب.

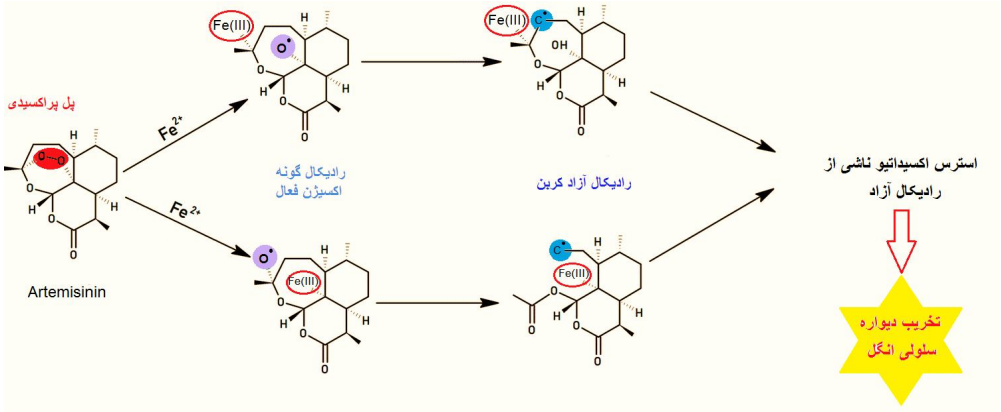
تصویر شماره 4: الف. نقش آهن در متابولیسم انگل لیشمانیا، ب. نحوه عمل بیومولکول های گیاهی در حذف آهن اقتباس و اصلاح شده از da Silva Bortoleti و همکاران (2019)، (42).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-08-07]

Sarkar و همکـارانش در سـال 2019 نشـان دادنـد کـه، Artemisinin، یـک sesquiterpene lactone در حضـور عوامـل کـاهش دهنـده ماننـد Fe^{2+}، heme و Cu^{2+} ناپایدارنـد و در مواجهـه بـا آن‌هـا، پـل endoperoxide موجود در آن شکسته شده و منجر به تولید رادیکال‌های با محور اکسیژن سیتوتوکسیک می‌شوند (تصویر شماره 5)،(43).

تشکیل رادیکال در پروماستیگوت های لیشمانیا گام کلیدی برای تحریک فعالیت ضد لیشمانیایی آن بود و در مرحله دوم باعث دپلاریزاسیون 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 پلی‌آمین 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 ملاحظه ای 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 پیش داروی Artemisinin تحت فعالیت کاهشی قرار می گیرد در حضور یون های آزاد heme/Fe^{2+} ROS تولید می کند که نوآرایی شده و به رادیکال های آزاد کربن تبدیل می شود.
اقتباس و اصلاح شده از Pasupureddy و همکاران (2019) (44).

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-08-07]

چشم انداز آینده

بـه دلیـل اهمیـت شـلاتورهای آهـن، اسـتفاده از شلاتورهای مورد تأیید بالینی در تالاسمی ماژور، سرطان و عفونت قارچی و همچنین کـاربرد بـالقوه شـلاتورهای جدید که برای حالت‌های خاص بیماری طراحی شـده‌انـد، تعـدادی مقالـه مـروری در زمینـه برنامـه‌هـای کـاربردی درمانی این ترکیبات درسال‌های اخیر منتشر شده است (47). با توجه به فرصت‌های فراوان در زمینه‌های مختلـف درمـانی برای کشف و توسعه شلاتورهای جدید آهن، مـی‌تـوان انتظار داشت که در آینـده شـاهد مقـالات علمـی بسـیار بیش‌تری باشیم. علاوه بر این، با توجه به سـرعت تحقیقـات در مـورد اسـتفاده بـالقوه از آهـن در برابـر بیمـاری‌هـای مختلف، مرور این زمینـه در فواصـل کوتـاه‌تـر سـودمند خواهد بود. با وجود این واقعیت که، لیشـمانیوز بیمـاری جوامع فقیر می‌باشد، به نظر می‌رسد می‌تـوان بـرای کـاهش بار این بیماری و غلبه بر زیان‌های اقتصـادی و اجتمـاعی ناشی ازآن، استفاده از شلات‌کننده‌های خاص آهـن، بـرای درمان این بیماری بسیار راهگشا و امیدبخش باشد.

گرچه متابولیسم آهن میکروبی بسیار مورد مطالعه و حتی به منظور بررسی تأثیر جذب دارو است، امـا حملـه مستقیم به انتقال آهن کم‌تر مورد توجه بوده اسـت. ایـن که چندین مسیر برای جذب آهـن توسـط میکـروب‌هـا، برای اطمینان از موفقیت در جذب آهـن، مـورد اسـتفاده قرار می‌گیرد، این حوزه را به یک حـوزه بـالقوه چـالش برانگیز برای توسـعه آنتـی‌بیوتیـک‌هـای درمـانی تبـدیل می‌کند. به دلیل نگرانی خاصی که در این زمینـه وجـود دارد، این احتمال مطرح می‌شود که در صـورت مسـدود شدن یک مسیر تأمین‌کننده آهـن، مسـیر دیگـری فعـال شود یا اینکه ژن‌های موجود در حال تحول هستند تـا بـه نوعی این مشکل جبران شود.

با این حال، مطالعات اولیه با هدف قرار دادن متابولیسـم آهن نشان می‌دهدکه تحقیق بـر روی شـلات کـردن آهـن موردنیاز انگل لیشمانیا مـی‌توانـد یـک مسـیر امیـدبخش در درمان این بیماری باشد. از این رو، چشم انداز استفاده از شلاتورهای آهن در درمان و پیشـگیری از بیمـاری‌هـای عفونی بیش از هر زمان دیگری ضروری به‌نظر می‌رسد(48).

References

1. 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.
2. Fakhar M, Motazedian M, Hatam G, Asgari Q, Kalantari M, Mohebali 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.
3. 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.
4. Mabeza GF, Loyevsky M, Gordeuk VR, Weiss G. Iron chelation therapy for malaria: A review. Pharmacol Ther 1999; 81(1): 53-75.
5. 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.
6. Buss JL, Torti FM, Torti SV. The role of iron chelation in cancer therapy. Curr Med Chem 2003 ;10(12): 1021-1034.
7. Buss JL, Greene BT, Turner J, Torti FM, Torti SV. Iron chelators in cancer chemotherapy. Curr Top Med Chem 2004; 4(15): 1623-1635.
8. Ibrahim A, Spellberg B, Edwards Jr J. Iron Acquisition: a novel prospective on

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-08-07]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-08-07]

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, Sergent 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 Resis 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, Mohebali 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

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-08-07]

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.

[Downloaded from jmums.mazums.ac.ir on 2024-08-07]