

The use of snake venom in cancer treatment: a review study

ARTICLE INFO

Article Type

Review Article

Authors

Mohammad Reza Nateghi^{1,2*}  Javad
Amini Mahabadi³ 

1- Sarem Gynecology, Obstetrics and Infertility Research Center, Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Science (IUMS), Tehran, Iran.

2- Sarem Cell Research Center (SCRC), Sarem Women's Hospital, Tehran, Iran.

3- Anatomical Sciences Research Center, Institute for Basic Sciences, Kashan University of Medical Sciences, Kashan, Iran

*Corresponding Authors:

Mohammad Reza Nateghi; Sarem Fertility & Infertility Research Center (SAFIR), Sarem Women's Hospital, Iran University of Medical Sciences (IUMS), Tehran, Iran.
Address: Sarem Women Hospital, Basij Square, Phase 3, Ekbatan Town, Tehran, Iran.
Postal code: 1396956111, Phone: +98 (21) 44670888, Fax: +98 (21) 44670432.

ABSTRACT

Introduction: Snake venom is an oily liquid, depending on the type of snake, it is white to bright yellow, transparent or cloudy and slightly acidic. Snake venom is a mixture of complex protein substances with chemical and enzymatic properties and non-protein substances. Snake venom is a folk medicine that has been used since ancient times. Biochemically, snake venom is a complex mixture of medicinally active proteins and polypeptides. Snake venom usually contains 30 to 100 venom proteins, some of these proteins have enzymatic activity, while others are non-enzymatic. There are about 26 types of enzymes in snake venom. About 90 to 92% of the dry weight of poison is composed of protein substances, some of which affect the nervous system. Some of them change the permeability of the cell and others cause the destruction of muscle fibers. The purpose of this article is to review recent findings on the use of snake venom as an anticancer agent

Conclusion: Snake venom has the highest toxicity potential and is an attractive option in the development of anti-cancer agents. Usually, traditionally used anticancer drugs have unwanted side effects. Venomous animals secrete poison from certain parts of their body. Due to the anticancer activities of choice, these naturally derived compounds will be of great importance in the field of cancer. Snake venom is a combination of biologically active components that play a role not only in the pathophysiology of detoxification, but also in the development of new drugs for the treatment of many diseases. Snake venom produces antitumor, antimicrobial, analgesic, antiplatelet, blood pressure lowering, etc. activities. Today, using special isolation and formulation techniques, some purified snake venom components are used for their potential to treat acute and chronic conditions, while others are undergoing further clinical trials. Snake venom can be a valuable source of new key components in drug discovery.

Keywords: Snake Venom, Toxins, Cancer, Therapeutic Applications.

Received: 04 May 2024
Accepted: 14 May 2024
e Published: 04 December 2024

Article History

کلیدواژه‌ها: سم مار، سموم، سرطان، کاربردهای درمانی.

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۲/۱۵

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۲/۲۵

***نویسنده مسئول:** محمدرضا ناطقی؛ مرکز تحقیقات زنان، زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. آدرس: تهران، شهرک اکباتان، فاز ۳، میدان بسیج، بیمارستان فوق تخصصی صارم، کد پستی: ۱۳۹۶۹۵۶۱۱۱. تلفن: ۰۲۱۴۴۶۷۰۸۸۸. فکس: ۰۲۱۴۴۶۷۰۴۳۲.

مقدمه

سرطان یک بیماری دژنراتیو مزمن است. دومین علت شایع مرگ و میر از نظر اقتصادی در کشورهای در حال توسعه می‌باشد [۱،۲،۹]. آمار جهانی پیش بینی می‌کند که میزان سرطان در دهه های بعدی افزایش می‌یابد و بیش از ۲۰ میلیون مورد جدید تا سال ۲۰۲۵ پیش بینی شده است [۳،۴،۵]. سرطان علت اصلی مرگ در کشورهای در حال توسعه و دومین علت مرگ در کشورهای پیشرفته است [۳]. جراحی و شیمی درمانی همچنان استراتژی های اصلی درمان [۶] سرطان هستند و کشف داروهای جدید برای درمان سرطان یکی از مهمترین اهداف داروسازی است. سرطان یکی از اهداف بیوتکنولوژی است پژوهش و گسترش داروهای جدید در آنکولوژی نشان دهنده یکی از امیدوار کننده ترین اهداف داروسازی است [۷،۸،۹]. برای بیش از نیم قرن، عوامل سیتوتوکسیک به عنوان یک درمان احتمالی برای سرطان مورد بررسی قرار گرفته اند. تحقیق در مورد سم حیوانات، سمیت بالای آنها را بر روی بافت ها و کشت های سلولی اعم از طبیعی و تومورال نشان داده است. سم مار بالاترین سمیت سلولی را نشان می‌دهد. از این زهرها یا اجزای آنها به عنوان عوامل ضد تومور، در چند سال گذشته، استفاده شده است. اثرات زهر مار و جداسازی آنها مورد مطالعه قرار گرفته است. آنزیم های کشت سلولی تومور در برخی از سنجش های *in vivo* فعالیت ضد نئوپلاستیک را در برابر تومورهای القا شده در موش نشان دادند. در انسان، هم زهر خام و هم آنزیم های جدا شده، فعالیت های ضد توموری را در سنجش های اولیه، بالینی قابل اندازه گیری نشان دادند [۹]. زهر مار توانایی برای اثرگذاری بر سلول های تومور دارد که برای مدت طولانی شناخته شده است. در میان ۳۱۵۰ گونه مار، مقدار هر جزء در زهر متغیر است. که تحت تأثیر سن، جنس، رژیم غذایی، موقعیت جغرافیایی و تغییرات فصلی همان گونه است [۱۱]. سم مار لزوماً باعث آسیب و مرگ انسان نمی‌شود، بلکه مزایای درمانی نیز دارد اجزای سم مار برای ضد میکروبی، ضد تومور، ضد درد، ضد انعقاد، و بسیاری دیگر فعالیت های آنها استفاده می‌شود [۱۰-۱۲]. اولین مطالعات گزارش شده در استفاده از زهر مار در برابر سلول های تومور مربوط به فرآیند دفیبریناسیون پیشنهاد شد که Ancrod، یک پلی پپتید از *Agkistrodonrhodostoma* [۱۳-۱۴] با سیکلوفسفامید، می‌تواند دفیبریناسیون ایجاد کند، بنابراین با فیبرینولیز وزن تومور را کاهش داده و باعث جدا شدن و کاهش گسترش برخی تومورها می‌شود [۱۵-۱۹].

کاربرد سم مار در درمان سرطان: یک مطالعه ی مروری

محمد رضا ناطقی^{۱،۲}، جواد امینی مهابادی^۲  

^۱ مرکز تحقیقات زنان زایمان و ناباروری صارم، بیمارستان فوق تخصصی صارم، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران
^۲ پژوهشکده سلولی و مولکولی و سلول های بنیادی صارم (SCRC)، بیمارستان فوق تخصصی صارم، تهران، ایران
^۳ مرکز تحقیقات آناتومی، دانشگاه علوم پزشکی کاشان، کاشان-ایران

چکیده

مقدمه: زهر مار مایعی است روغنی شکل و بر حسب نوع مار به رنگ سفید تا زرد پررنگ، شفاف یا کدر و اندکی اسیدی است، سم مار مخلوطی از مواد پیچیده پروتئینی با خواص شیمی و آنزیمی و مواد غیر پروتئینی است. زهر مار داروهای عامیانه ای است که از قدیم الایام استفاده می‌شود. از نظر بیوشیمیایی، زهر مار مخلوط پیچیده ای از پروتئین ها و پلی پپتیدهای فعال دارویی است. سم مار معمولاً حاوی ۳۰ تا ۱۰۰ سم پروتئین می‌باشد برخی از این پروتئین ها فعالیت آنزیمی دارند، در حالی که برخی دیگر غیر آنزیمی هستند. حدود ۲۶ نوع آنزیم در سم مار وجود دارد. در حدود ۹۰ تا ۹۲ درصد از وزن خشک سم را مواد پروتئینی تشکیل می‌دهند که برخی از آن ها روی دستگاه عصبی تاثیر می‌گذارند. برخی تراوایی عشای یاخته را تغییر می‌دهند و بعضی دیگر موجب تخریب تارهای ماهیچه ای می‌شوند. هدف از این مقاله، مرور یافته های اخیر در مورد استفاده از سم مار به عنوان یک عامل ضد سرطان است.

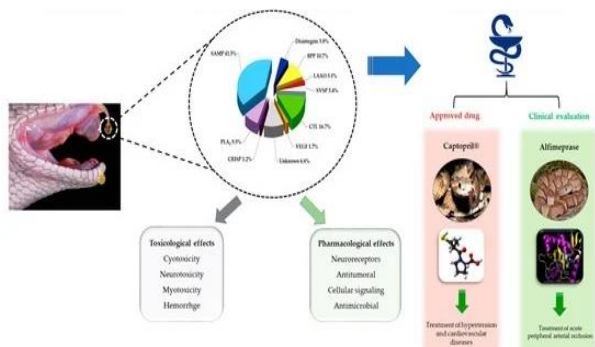
نتیجه گیری: سم مار دارای بالاترین پتانسیل سمیت است و بعنوان یک گزینه جذاب در توسعه عوامل ضد سرطان هستند. معمولاً، داروهای ضد سرطانی که به طور سنتی استفاده می‌شوند، عوارض جانبی ناخواسته‌ای دارند. حیوانات سمی از قسمت های خاصی از بدن خود سم ترشح می‌کنند. با توجه به فعالیت های ضد سرطانی انتخاب، این ترکیبات مشتق شده طبیعی در زمینه سرطان از اهمیت بالایی برخوردار خواهند بود. زهر مارها ترکیبی از اجزای فعال بیولوژیکی است که نه تنها در پاتوفیزیولوژی سم زدایی بلکه در توسعه داروهای جدید نیز در درمان بسیاری از بیماری ها نقش دارد. سم مار فعالیت های ضد تومور، ضد میکروبی، ضد درد، ضد پلاکتی، کاهش فشار خون و غیره را تولید می‌کند. امروزه با استفاده از تکنیک های خاص جداسازی و فرمولاسیون، برخی از اجزای سم مار خالص شده به دلیل پتانسیل آنها برای درمان شرایط حاد و مزمن، استفاده می‌شود در حالی که برخی دیگر تحت آزمایشات بالینی بیشتر هستند. سم مار می‌تواند منبع ارزشمندی از اجزای اصلی جدید در کشف دارو باشد.

می دهد. این پروتئین پتانسیل بیوتکنولوژی بالایی برای توسعه عوامل ضد میکروبی، ضد ویروسی، ضد انگلی، ضد توموری ارایه داده است [۲۶، ۲۷، ۳۱].

۲- فسفولیپاز A2: ۱۲۰ آمینواسید و ۱۴ سیستین دارد و می تواند سبب هیدرولیز غشای فسفولیپیدی شود و برخی تولیدات فعال زیستی را آزاد کند. این پروتئین ها می تواند اثرات سمی توسط مکانیزم های مختلف نشان دهد. علاوه بر اثرات سمیت عصبی، ضدباکتری، کاهش فشار خون، ضد انعقاد و ضدپلاکتی نشان می دهد [۲۶-۳۰].

۳- استیل کولین استرازاها: یکی از آنزیم های موجود در سم که آماجش، سیستم عصبی است. این آنزیم، هیدرلیز استیل کولین به استیک اسید و کولین را کاتالیز می کند در مار کبری و مار دریایی پیدا می شود اما در مار افعی و افعی روزن در پیدا نمی شود [۲۷، ۲۶].

۴- هیالورونیداز: معمولاً به عنوان عامل گسترش در زهر شناخته شده است. این آنزیم بر روی بافت های پیوندی عمل می کند و چسبندگی آن را کاهش می دهد [۳۲]. فعالیت هیالورونیداز در زهر مارهای Elapidae و Viperidae، یافت می شود [۳۰].



شکل ۲: یک نمایش شماتیک از زهر مار، با هدف ارزیابی اهمیت زهر مار به عنوان منبعی از داروهای جدید

زهر مارها به طور خاص به انواع گونه های مار مربوط می شود، به این ترتیب، زهر مارها با توجه به فعالیت های پاتوفیزیولوژیک آنها گروه بندی شدند: (A) زهرهایی که باعث تغییرات غیرقابل برگشت در سلول می شوند، بطور کامل باعث از بین بردن آن می شوند این گروه شامل زهرهای Elapidae می باشد. (B) زهر Crotalidae که باعث از بین رفتن فرآیند سلولی می شود. (C) هر Viperidae، که باعث تغییرات، مانند تجمع سلولی در داخل بدن می شود. سم مار گونه ناجا نیگریکولیس نشان داده شد که رشد ملانوم را مهار می کند [۳۳-۳۴]. در واقع زهر می تواند حاوی ۵۰۰ ترکیب فعال بیولوژیکی باشد و منبعی غنی از داروهای بالقوه با داربست های مولکولی جدید آن محسوب می شود [۳۵، ۳۶]. اگرچه تخمین زده می شود که تا ۵۰ میلیون محصول طبیعی مختلف در زهر وجود دارد که تنها ۰،۰۱ درصد از این مولکول ها شناسایی شده اند و دلایل اصلی این محدودیت فرآیندهای جداسازی و خالص سازی سم حیوانات چالش برانگیز و مقدار کم این مولکول ها است [۳۷، ۳۶].

حال، نتایج آنها نشان داد که علاوه بر دفیبریناسیون، مکانیسم های پیچیده دیگری از جمله تجمع پلاکتی می تواند در این فرآیند دخیل باشد. زهر مار از یک واحد تشکیل نشده است جزء ترکیبات پیچیده ای از پروتئین ها و پپتیدهای سمی و فعال بیولوژیکی هستند. دقیقاً مشخص است که چه تعداد پروتئین و پپتید در زهر مار وجود دارد، برخی از این پروتئین ها فعالیت آنزیمی از خود نشان می دهند، در حالی که چندین پروتئین دیگر و پپتیدهای غیر آنزیمی (شکل ۱) [۱۶]. سایر اجزای موجود در زهر مار شامل نوکلئوزیدها، کاتیون های فلزی، کربوهیدرات ها و سطوح بسیار کم اسیدهای آمینه آزاد است. ولپیدهایی با فعالیت بیولوژیکی کمتر [۱۷]. سدیم فراوان ترین کاتیون در زهر مار است [۱۸]. کربوهیدرات ها و سایر مولکول های فعال زیستی توسط مار در شکار ترشح می شود اما سم مارها به عنوان یک منبع بالقوه از ترکیبات فعال بیولوژیکی شناخته می شوند. در چین شراب مار یا مشروب زهر مار به عنوان طب سنتی چینی عرضه می شود [۱۹]. اجزای سم را می توان به عنوان اجزای آنزیمی و غیر آنزیمی طبقه بندی کرد [۲۰]. رایج ترین آنزیم های موجود در زهر مار فسفولیپاز A2، پروتئین های سرین، متالوپروتئازها، استیل کولین استرازاها، L- آمینو اسید اکسیدازها و هیالورونیدازها هستند [۲۵-۱۶]. این آنزیم ها اکنون مورد توجه محققان قرار گرفته اند، زیرا می توانند در درمان برخی شرایط بالینی مورد استفاده قرار گیرند. فسفولیپاز A2 و L- آمینو اسید اکسیدازها در درمان برخی سرطان ها استفاده می شوند. پروتئین های سرین در درمان ترومبوسیتونی، ترومبوز و سکنه مغزی ایسکمیک حاد استفاده می شود. متالوپروتئازها را می توان برای درمان اختلالات عصبی مانند پارکینسون و آلزایمر استفاده کرد. هیالورونیدازها به عنوان محرک های انتشار برای مواد فعال مانند داروها، درمان بیماری های ناشی از هیالورونان مانند سرطان ها و در پزشکی زیبایی استفاده شده اند [۲۱].

سم مار	
ترکیبات غیر پروتئینی و پپتیدی	ترکیبات پروتئینی و پپتیدی
اجزای غیر آنزیمی و پپتیدی (کربوهیدرات ها، نوکلئوزیدها، لیپیدها، آمینواسیدهای آزاد)	اجزای آنزیمی و پپتیدی
دیسینگرین ها	فسفولیپاز (PLA2) A2
سموم سه لگنتی (FTX)	L- آمینو اسید اکسیدازها
پپتیدهای کوپتیز	متالوپروتئازها (SVMP)
پروتئین های ترشعی غنی از سیستین (CRISP)	پروتئین های سرین (SVSP)
لکتن های نوع C	نوکلئوزیدها
پپتیدهای نانوپروتیک (NP)	استیل کولین استرازاها
فاکتورهای رشد عصبی	هیالورونیدازها

شکل ۱: ترکیب سم مار.

برخی از ترکیبات سم مار، توانایی به تاخیر انداختن رشد سلول های سرطانی را دارد (شکل ۲) [۲۲-۲۳]. این ترکیبات شامل:

۱- L- آمینو اسید اکسیدازها (LAO): ۱ الی ۹ درصد از کل پروتئین سم را شامل می شود و رنگ زرد را به زهر می دهد. سمیت آن در درجه اول به دلیل فعالیت آنزیمی است، LAO اثرات بیولوژیکی و دارویی، از جمله تجمع پلاکتی و القای آپوپتوز، خونریزی و سمیت سلولی را نشان

انواع زهرها و مکانیسم عمل آن‌ها

زهر عقرب Mesobuthusmartensii: یک گونه عقرب از خانواده Buthidae است. این عقرب چینی، رایج در کشورهای آسیای شرقی است [۳۸،۳۹،۴۰]. همچنین گزارش شده است که دارای خواص ضد توموری است. زهر عقرب به غشای پلاسمایی سلول‌های تومور نفوذ می‌کند و رشد سلول‌های سرطانی و متاستاز را در داخل بدن و همچنین *In Vitro* متوقف می‌کند [۴۱].

زهر مار: چندین گونه مار مانند ناجاناجا از نظر پزشکی مهم هستند. اجزای اصلی زهر مار پپتیدها و پروتئین‌ها هستند و علاوه بر این دارای کاتیون‌های معدنی هستند زهر ممکن است دارای کربوهیدرات، لیپید، آمین‌های بیوژنیک و غیره باشد. آنها با ایجاد تغییراتی در متابولیسم سلولی عمل می‌کنند که برای سلول‌های سرطانی کشنده است. زهر مارها از ترکیبی به نام دیستگرین تشکیل شده است. این ترکیب باعث مهار تجمع پلاکتی وابسته به اینترگرین و چسبندگی سلولی می‌شود [۴۲،۴۳،۴۴].

زهر زنبور عسل Apismellifera: یک زنبور عسل اروپایی است و از سم آن در پزشکی استفاده می‌شود. ملیتین، پپتیدی متشکل از ۲۶ اسید آمینه، ماده مهم و فعال زهر زنبور عسل است. دارای چندین عملکرد سم‌شناسی و فارماکولوژیک است که شامل فعالیت همولیتیک، فعالیت ضد باکتریایی و ضد قارچی، فعالیت سطحی مربوط به غشای لیپیدی سلولی و عملکرد ضد توموری می‌شود. مانع از تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شود میزان این ماده در سم زنبور به حدی کم است که نمی‌توان آن را در آزمایشگاه از سم استخراج و جدا کرد و برای کاربردهای بالینی بعدی آن را در آزمایشگاه سنتز کرد. زهر زنبور عسل (آپیتوکسین) در درمان برخی از بیماری‌های مرتبط با سیستم ایمنی و اخیراً نئوپلاسم‌ها نیز شهرت پیدا کرده است [۴۴-۴۵].

زهر وزغ: ترشحات خشک شده غدد پوستی Bufogargarizans معمولاً به عنوان دارو در شرق آسیا استفاده می‌شود زهر وزغ به ATPase سدیم پتاسیم متصل می‌شود و آن را مهار می‌کند [۴۶ و ۴۷] پوست وزغ‌ها پپتیدهای ضد تومور ترشح می‌کند.

داروهای مورد تایید FDA مشتق شده از پروتئین زهر مار

سم مارها را می‌توان به عنوان کتابخانه‌های کوچک دارویی در نظر گرفت که هر دارو از نظر فارماکولوژیک فعال است. به عنوان مثال، Captopril، Eptifibatide و Tirofiban داروهایی بر پایه زهر مار هستند که توسط FDA تایید شده‌اند. زهر مار هم به عنوان سرخ‌های دارویی در صنعت داروسازی مدرن کشف و توسعه یافته است. مثلاً کاپتوپریل اولین مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین بود که در سال ۱۹۸۱ توسط FDA برای درمان فشار خون بالا و برخی از انواع نارسایی قلبی بر اساس آن طراحی شده است [۴۸ و ۴۹].

Captopril: اولین نمونه موفق و معروف ترین دارو براساس زهر مار ساخته شد متعلق به دسته ای از داروها به نام مهارکننده های آنزیم مبدل

آنژیوتانسین یا مهارکننده ACE می‌باشد [۴۸]. کاپتوپریل اولین مهارکننده آنزیم مبدل آنژیوتانسین بود که در سال ۱۹۸۱ توسط FDA برای درمان فشار خون بالا و برخی از انواع نارسایی احتقانی قلب و مشکلات کلیوی ناشی از دیابت و برای بهبود بقای فرد پس از حمله قلبی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۴۹ و ۵۰].

Eptifibatide: یک داروی ضد انعقاد سنتزی است که از تشکیل لخته در عروق جلوگیری می‌کند. اتصال فیبرینوژن و دیگر لیگاندهای متصل شونده را به گلیکوپروتئین IIB/IIIa مهار می‌کند و باعث مهار برگشت ناپذیر پلاکت‌ها به هم و لخته شدن خون می‌شود [۵۱ و ۵۲].

Tirofiban: با نام تجاری Agrastat، یک داروی ضد پلاکت است. Agrastat دارویی است که اکنون توسط MedicarePharm در ایالات متحده و Correvio International در خارج از ایالات متحده برای کاهش میزان حوادث قلبی عروقی ترومبوتیک مانند یک حمله قلبی استفاده می‌شود. این یک داروی ضد پلاکت است که متعلق به گلیکوپروتئین پلاکتی IIB/IIIa است [۵۱-۵۲]. علاوه بر این داروهای تایید شده، بسیاری از اجزای دیگر زهر مار اکنون درگیر آزمایشات پیش بالینی یا بالینی برای انواع کاربردهای درمانی هستند زهر می‌تواند منبع ارزشمندی از اجزای اصلی جدید در کشف دارو باشد.

برخی از مطالعات مروری و تحقیقات در باره کاربردهای زهر مار در جدول ۱ نشان داده شده است.

جدول ۱: خلاصه و جزئیات مقاله در موزد زهر مار:

عنوان	هدف	نتیجه گیری	نام نویسنده و سال
زهر مار در درمان سرطان: گذشته، حال و آینده	کاربرد زهر مار و آینده بالقوه آنها در فن آوری های ترکیبی برای درمان سرطان	در حال حاضر مسیره های مولکولی خاص برای ترکیب زهر مار با سایر فناوری همامند نانوذرات هنوز در مراحل اولیه برای درمان سرطان است زهرمار بدون شک منابع ارزشمندی برای سرطان است.	Li Li l , et al,2018
بررسی آثار ضد سرطانی سم مار کبرا	بررسی اثرات ضدسرطانی سم مار ناجا اکسیانا در مقایسه با داروی دوکسوروبیسین در رده سلولی سرطان (HELA)	سم مار در مقایسه با دوکسوروبیسین میتواند اثر مهارکننده چشمگیری بر درصد سلولهای زنده سرطانی Hela داشته باشد.	FatemeH Javani Jounil , et a,12022

Leonardo A., et al, 2014	<p>آنزیم های کشت سلولی تومور برخی از سنجش های in vivo فعالیت ضدنئوپلاستیک را در برابر نومورهای القا شده در موش، انسان و موجودات نشان داده اند، هم در زهر خام و هم آنزیم های جدا شده، فعالیت های ضد توموری را در سنجش های اولیه، قابل اندازه گیری نشان داد.</p>	<p>اثرات زهر مار و جداسازی آنها به عنوان عوامل ضد تومور، در چند سال گذشته، مورد مطالعه قرار گرفت.</p>	<p>فعالیت ضد توموری پروتئین های زهر مار</p>
--------------------------	--	---	---

نتیجه گیری

سم مار مخلوطی پیچیده از آنزیم ها، پپتیدها، کربوهیدرات ها، مولکول های آلی و غیرآلی، مواد معدنی، مواد شیمیایی خاص و فعالیت های بیولوژیکی است. اجزاء زهر مار را می توان در درمان سرطان، آرتريت، ترومبوز، اسکروزهای متعدد، اختلالات خونی و قلبی عروقی، عفونت ها و بیماری های التهابی استفاده کرد. پتانسیل زیادی توسط ترکیبات مشتق شده از یک منبع طبیعی در درمان سرطان نشان داده شده است. معمولاً، داروهای ضد سرطانی که به طور سنتی استفاده می شوند، عوارض جانبی ناخواسته ای دارند. حیوانات سمی از قسمت های خاصی از بدن خود سم ترشح می کنند. با توجه به فعالیت های ضد سرطانی انتخابی، این ترکیبات مشتق شده طبیعی در زمینه سرطان از اهمیت بالایی برخوردار خواهند بود. ترکیبات مختلف مشتق شده از زهر هنوز تحت آزمایشات بالینی در حال مطالعه هستند و می توان از آنها برای درمان سرطان استفاده کرد. یکی از هیجان انگیزترین رویکردها برای درمان سرطان، استفاده ترکیبی از نانوذرات با سم بوده است. کاوش گسترده در این زمینه از اهمیت بالایی برخوردار است. این مشتقات طبیعی، به ویژه سم های حیوانی، باید کانون توجه مطالعات آینده باشد تا دروازه های جدیدی در درمان های سرطان باز شود. مطالعات نشان می دهد که اجزای مختلف سم مار برای پژوهش بالینی استفاده می شود و می تواند به عنوان یک عامل درمانی طبیعی در برابر سرطان استفاده شود. می توان نتیجه گرفت که تنها بخش کوچکی از اجزای سم مار شناسایی شده است و پیشرفت های فنی مستمر در زمینه کشف دارو احتمالاً چیزهای جدیدی را کشف خواهد کرد.

تعارض در منافع

در این مطالعه هیچ گونه تعارض منافی وجود ندارد.

Lucía Ageitos, et al, 2022	<p>پپتیدهای مشتق شده از زهر فعالیت های بیولوژیکی امیدوارکننده و پتانسیل را به عنوان داربست هایی برای تولید ضد میکروبی ها و عوامل ضد سرطانی قوی نشان داده اند</p>	<p>گزارش خانواده های اصلی پپتید مشتق شده از سم مار تولید شده از آمریکای جنوبی</p>	<p>پپتیدهای فعال بیولوژیکی از سم مار</p>
SAREH DORTAJ, 2021	<p>فعالیت های ضد تومور، ضد میکروبی، ضد درد، ضد پلاکتی، کاهش فشار خون و غیره را تولید می کند.</p>	<p>زهر مار و اینکه چگونه می توان از این اجزا برای اهداف درمانی و تشخیصی استفاده کرد.</p>	<p>اجزای سمی و کاربردهای بالینی زهر مار</p>
Stepensky, D, 2018	<p>پپتیدهای مشتق شده از سم دارای خواص ساختاری خاصی هستند که بر فارماکوکینتیک آنها تأثیر می گذارد و محدودیت هایی در استفاده بالینی آنها ایجاد می کند.</p>	<p>خصوصیات فارماکوکینتیک داروهای پپتیدی مشتق از سم تجزیه و تحلیل می کند.</p>	<p>فارماکوکینتیک داروهای پپتیدی مشتق از سم مار</p>
Moga MA, et al, 2018	<p>مطالعات بررسی نشان می دهد که چندین سم از زهر زنبور عسل و مار می توانند نامزدهای بالقوه ای برای درمان آینده سرطان تخمدان شوند.</p>	<p>بررسی بسیاری از سموم برای تولید داروهای ضدسرطان و بررسی مکانیسم هایی که از طریق آن می توان از رشد و تکثیر سلولهای سرطانی جلوگیری کرد</p>	<p>فعالیت ضد سرطانی سموم حاصل از زهر زنبور و مار - مروری بر سرطان تخمدان</p>
Lucía Ageitos, et al, 2022	<p>سم مارها را می توان به عنوان کتابخانه های کوچک دارویی در نظر گرفت که هر دارو از نظر فارماکولوژیک فعال است</p>	<p>مولفه ها و دیدگاه های درمانی زهر مار را در برابر طیف وسیعی از پاتوفیزیولوژیک ارزیابی می کند.</p>	<p>زهرمار در کشف دارو: ابزارهای درمانی ارزشمند برای نجات زندگی</p>

13- Nolan, C, et al. Ancrod, the coagulating enzyme from Malayan pit viper (*Agkistrodon rhodostoma*) venom. *Methods Enzym.* 1976, 45, 205–213.

14- Markland, F.S.; Damus, P.S. Purification and properties of a thrombin-like enzyme from the venom of *Crotalus adamanteus*. 1971, 246, 6460–6473.

15- W. D. DeWys, et al “Effect of defibrination on tumor growth and response to chemotherapy,” 1976, 3584–3587,

16- Tarek Mohamed, et al. Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic 2019-2-25-

17- Gopalakrishnakone, P.; Inagaki, H. Snake Venoms; Springer: Berlin, Germany, 2017.

18- Kumar, V.; et al. Anticholinesterase activity of elapid venoms. *Toxicon* 1973, 11, 131–138.

19- Ding, B.; et al. Antiplatelet aggregation and antithrombosis efficiency of peptides in the snake venom of *deinagkistrodon acutus*: Isolation, identification, and evaluation. *Evid. Based Complement.* 2015, 412841

20- Li Li 1, et al, Snake Venoms in Cancer Therapy: Past, Present and Future. *Toxins* 2018, 10, 346

21- Rabi u, et al, Major Enzymes from Snake Venoms: Mechanisms of Action and Pharmacological Applications. 2019

22- Waheed, H.; et al. Snake Venom: From Deadly Toxins to Life-saving Therapeutics. *Curr. Med. Chem.* 2017, 24, 1874–1891

23- Tarek Mohamed Abd El-Aziz, Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic 2019, 11, 564

25- Sanhajariya, S.; Duffull, S.; Isbister, G. Pharmacokinetics of snake venom. *Toxins* 2018, 10, 73

26- Vyas, vive kumar, et al. Therapeutic potential of snake venom in cancer therapy. 2013, 156-162

27- Khusro A, et al. Snake venom as anticancer agent. 2013, 24-29

منابع مالی

هیچ آژانس مالی در بخش‌های عمومی، تجاری یا غیرانتفاعی کمک مالی خاصی برای این تحقیق ارائه نکرد.

منابع

1- A. Jemal, F. et al, “Global cancer statistics,” *CA: Cancer Journal for Clinicians*,. 2011.69–90,.

2- N. Hidetomo, et al., “Can anesthetic techniques or drugs affect cancer recurrence in patients undergoing cancer surgery?” *Journal of Anesthesia*,. 2013, 731–741.

3- Fatemeh Javani Jouni 1 , et al. Evaluation of Anti-Cancer Effects of Caspian Cobra (*Naja naja oxiana*) Snake Venom in Comparison with Doxorubicin in HeLa Cancer Cell Line and Normal HFF Fibroblast . 2022;29(6): 20-27.

4- Afsar B, et al. Renin angiotensin system and cancer: epidemiology cell signaling genetics and epigenetics. *Clini Trans Oncol* 2021; 82-96.

5- Mattiuzzi C, Lippi G. Current cancer epidemiology. *J Epidemiol Glob Health*. 2019;9:217-22.

6- Miller, K.D.; et al.,. Cancer treatment and survivorship statistics, 2016. *CA Cancer. J. Clin.* 2016, 66, 271–289

7- M.C.Perry, C. et al, “Chemotherapy,” in *Clinical Oncology*. 2000, 379–422.

8- I. Adkins, H. et al, “Bacteria and their toxins tamed is immunotherapy,” *Current Pharmaceutical Biotechnology*, vol. 13, pp. 2012, 1446–1473

9- Leonardo A., et al, Antitumoral Activity of Snake Venom Proteins: New Trends in Cancer Therapy 2014, 19 pages

10- Chan YS, et al. Snake venom toxins: toxicity and medicinal applications. *Appl Microbiol Biotechnol.* 2016, 65–81

11- Chippaux J-P, et al. Snake venom variability: methods of study, results and interpretation. 1991 279–303.

12- SAREH DORTAJ. The Toxic Components and the Clinical Uses of Snake Venom: A Review. 2021; 10(3):107-:112

- 41-Srairi-Abid N, et al. Anti-tumoral effect of scorpion peptides: Emerging new cellular targets and signaling pathways. 2019;80:160–174.
- 42-Moga MA, et al. Anticancer activity of toxins from bee and snake venom: an overview on ovarian cancer. *Molecules* 2018;23(3):692.
- 43-Santos MMDV, et al. Antitumoural effect of an L-amino acid oxidase isolated from *Bothrops jararaca* snake venom. *Basic* 2008;102(6):533–542.
- 44-Dewys WD, Kwaan HC, Bathina S. Effect of defibrination on tumor growth and response to chemotherapy. *Cancer Res* 1976;36(10):3584–3587.
- 45-Chen J, Lariviere WR. The nociceptive and anti-nociceptive effects of bee venom injection and therapy: a double-edged sword. 2010;92(2):151–183.
- 46-Qiao L, Huang YF, Cao JQ, et al. One new bufadienolide from Chinese drug ‘Chan’Su’. 2008;10(3-4):233–237.
- 47-Zhang DM, Liu JS, Deng LJ, et al. Arenobufagin, a natural bufadienolide from toad venom, induces apoptosis and autophagy in human hepatocellular carcinoma cells through inhibition of PI3K/Akt/mtor pathway. *Carcinogenesis* 2013;34(6):1331–1342.
- 48- Crow, J.M. Venomous drugs: Captopril. *New Sci.* 2012, 214, 35.
- 49- Stepensky, D. Pharmacokinetics of Toxin-Derived Peptide Drugs. *Toxins* 2018, 10.
- 50- Smith, C.G.; Vane, J.R. The discovery of captopril. *Faseb J. Off. Publ. Fed. Am. Soc. Exp. Biol.* 2003, 17, 788–789.
- 51- Koh, C.Y.; Kini, R.M. From snake venom toxins to therapeutics—cardiovascular examples. 2012,59, 497–506.
- 52- Lazarovici, P.; et al. From Snake Venom’s Disintegrins and C-Type Lectins to Anti-Platelet Drugs. *Toxins* 2019, 11, 303
- 53- Egbertson, M.S.; et al. Non-peptide fibrinogen receptor antagonists. 2. Optimization of a tyrosine template as a mimic for Arg-Gly-Asp.. 1994, 37, 2537–2551.
- 28- Zouari-kessentini, Raoudha, Antitumoral potential of Tunisian snake venoms secreted phospholipases A2. *Hindawi publishing corporation*, 2013, p.9
- 29- Terra, A.L.C; et al. Biological characterization of the Amazon coral *Micrurus spixii* snake venom: Isolation of a new neurotoxic phospholipase A2. 2015, 103, 1–11.
- 30- Cedro, R.C.A.; et al. Cytotoxic and inflammatory potential of a phospholipase A2 from *Bothrops jararaca* snake venom.. 2018, 24, 33
- 31- More, S.; et al. Purification of an L-amino acid oxidase from *Bungarus caeruleus* (Indian krait) venom. 2010, 16, 60–76
- 32- Bordon, K.C.; et al. Isolation, enzymatic characterization and antiedematogenic activity of the first reported rattlesnake hyaluronidase from *Crotalus durissus terrificus* venom. *Biochim* 2012, 94, 2740–2748
- 33- Bhavya, J.; et al. Low-molecular weight hyaluronidase from the venom of *Bungarus caeruleus* (Indian common krait) snake: Isolation and partial characterization.. 2016, 39, 203–208.
- 34- G. Borkow, A. et al, “Binding of cytotoxin P4 from *Naja nigricollis nigricollis* to B16F10 melanoma and WEHI-3B leukemia cells,”. 1992,139–146,
- 35- El-Aziz, T.M.A.; et al. Snake Venoms in Drug Discovery: Valuable Therapeutic Tools for Life Saving. 2019, 11, 564.
- 36- Prashanth, J.R.; Hasaballah, N. Pharmacological Screening Technologies for Venom Peptide Discovery. *Neuropharmacology*. 2017, 127, 4–19.
- 37- Lucía Ageitos, et al, Biologically Active Peptides from Venoms: Applications in Antibiotic 2022, 23, 15437.
- 38- Gargi Sarode, et al. Venoms and Oral Cancer: 2022,3-13
- 39- Liu DY, Yu CL, Liu QH. Development and the utilization of the biotoxins. Beijing: Chemical Industry Press; 2007.
- 40- de la Vega RCR, Possani LD. Overview of scorpion toxins specific for Na⁺ channels and related peptides: biodiversity, structure-function relationships and evolution. *Toxicon* 2005;46(8):831–844.