ترجمه فا

TarjomeFa.Com

ارائه شده توسط:

سایت ترجمه فا

مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده

از نشریات معتبر

ترکیبات سلنیوم به عنوان عوامل دارویی در سرطان

چکیده

زمینه: با سلولهای سرطانی که همواره تولید بالاتر گونه های اکسیژن راکتیو یا ROS را تشکیل می دهند و با یک دفاع انتی اکسیدانی القایی برای مقابله با اساس افزایش یافته تولید ROS پایه، تومورها یک ظرفیت رزور محدود دارند که منجر به افزایش آسیب پذیری برخی سلولهای سرطانی به ROS می گردد. براین اساس، استرس اکسیداتیو به شکل هدف خاص توموری برای طراحی منطقی مواد ضدسرطانی جدید بازشناسی شده است. در میان ترکیبات مودوله ردوکس، ترکیبات سلنیوم توجه اساسی را به دلیل احتمال شیمی درمانی نویدبخش آنها دریافت کرده اند.

طیف بررسی: این بررسی با هدف خلاصه سازی و ارائه پیشرفتهای اخیر از درک ما از مکانیسم های مولکولی که پایه اثرات ضدسرطانی احتمالی ترکیبات سلنیومی است صورت گرفته است.

نتیجه گیری های اصلی: خوب مشخص شده است که سلنیوم در دوزهای بالاتر می تواند به یک پرواکسیدان تبدیل شود و به موجب آن خواص ضدسرطانی احتمالی اش را وارد سازد. اما، فعالیت بیولوژیکی ترکیبات سلنیومی و مکانیسم پشت این اثرات به شدت بستگی به گونه آن و مسیرهای خاص متابولیکی سلولها و بافت ها دارد. به طور معکوس، خواص شیمیایی و مکانیسم های مولکولی اصلی مرتبط ترین ترکیبات غیرآلی و آلی سلنیومی و نانوذرات مبتنی بر سلنیوم باید به حساب آید و در اینجا بحث گردد.

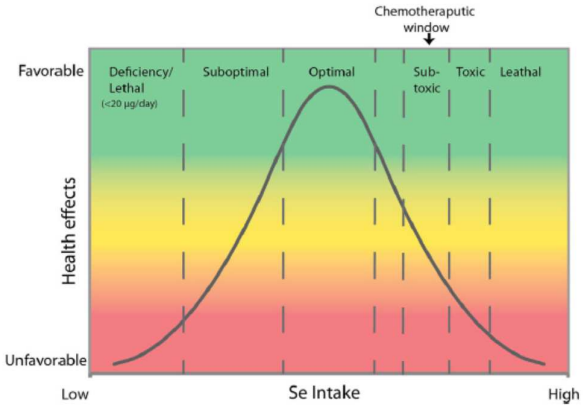
اهمیت کلی: روشن سازی و عمیق شدن در دانش مکانیسم گرایی ما از ترکیبات سلنیومی به طراحی و بهینه سازی ترکیبات با خواص ضدتوموری خاصتر برای کاربرد آتی احتمالی ترکیبات سلنیومی در درمان سرطان کمک خواهد کرد. این مقاله بخشی از یک مجله خاص با عنوان تنظیم تمایز و عد تمایز ردوکس می باشد.

کلیدواژه ها: سلنیوم، مرگ سلولی، شیمی درمانی

1-مقدمه

سلنیوم (Se) یک عنصر ناچیز اساسی و منحصر به فرد می باشد که یک نقش حیاتی را در سلامت و بیماری ایفا می کند. Se بسیاری کارکردهای فیزیولوژیکی سلولی را که با میانجی گری ترکیب آن با سلنوپروتئین ها اساسا به شکل سلنوسیستئین (Sec)، 21 امین اسیدآمینه می باشد، وارد می کنند. ژنوم انسانی 25 ژن سلنوپروتئین را تحت حفاظت گرفته است (برای اطلاعات جامع تر درباره سلنوپروتئین ها به رفرانس 1 و رفرانس های آن مقاله مراجعه شود). برخی از این پروتئین ها انزیم های اساسی است که نه تنها Se را در شکل Sec ترکیب می کند بلکه نیاز به Sec درمکان فعالشان برای یک فعالیت آنزیمی سالم (کارکردهای Sec در سلنوپروتئین ها در مقاله مروری Arner E.S. مورد بحث قرار گرفته است) دارند. کارکرد انتی اکسیدانی Se با برخی از این سلنوپروتئین ها تداخل می کند که مستقیما علیه استرس اکسیدانی حفاظت انجام می دهند. بعلاوه، تولید مجدد و فعالسازی انتی اکسیدانهای با وزن مولکولی پایین (Q10، و ویتامین C و E و غیره) که با سلنوپروتئین ها میانجی گری شده است، نیز Se را یک انتی اکسیدان غیرمستقیم ساخته زمانی که درسطوح تغذیه ای پایین فراهم گردیده است. اما در دوزهای بالارفته Se معمولا به یک پرواکسیدان با خواص مهارکنندگی رشد خوب مستقر یافته با فعالیتهای به شدت سیتوتوکسیک تبدیل می شود (تصویر 1). هر دو کارایی و سمیت ترکیبات Se با اینحساب به سختی بسته به غلظت و گونه های شیمیایی و ظرفیت ردوکس می باشد. ترکیبات سلنیومی غیرآلی و آلی به طور مختلفی در in vivo متابولیزه می شود و مکانیسم های مولکولی مجزایی را فعالسازی می کند که مسئول نمایه سمیت/فعالیت می باشد که در آن اشکال فعال ردوکس مشخص گردیده که خیلی موثرتر هستند. اما متون درباره خواص Se و ترکیبات سلنیومی در سرطان گیج کننده است باید گفت حداقل است چون به طور مناسبی به ملاحظه درنیامده که اثرات مجزای Se به طور مستحکم بسته به ترکیب، غلظت و مدل استفاده شده می باشد یا خیر. تحقیقات اصلی روی Se و سرطان بر اثرات پیشگیرانه شیمیایی سلنیوم متمرکز شده است. این تئوری اصلی روی کارکردهای انتی اکسیدانی مستقیم و غیرمستقیم Se در سلولهای غیرتغییرشکل یافته زمینه سازی شده است که منجر به دفاع سلولی بزرگتری علیه صدمات اکسیداتیو می شود. درعین حال، این فرضیه اساس خود را بر توانایی Se برای هدفگذاری سلولهای پرنئوپلاستیک زودهنگام در پروسه کارسینوژنیک گذاشته است، چون کوهورتی از شواهد نشان می دهد که Se به یک پرواکسیدان در این

سلولها در غلظتهای پایین تری از سلولهای خوش خیم تبدیل خواهد شد و سلولهای پرنئوپلاستیک را به تامین مکمل Se حساستر می سازد. برعکس زمانی که اثرات شیمی درمانی Se را بررسی می کنیم، منطق فرق می کند و براساس این فرضیه است که مشخص گردید سلولهای بدخیم پیشرفته به سیتوتوکسیک Se را نسبت به سلولهای معمولی حساستر می باشد.



تصویر 1-یک منحنی پاسخ بیولوژیکی کلی که اثرات وابسته به دوز ترکیبات سلنیومی را نشان می دهد.

علی رغم این حقیقت که دوزهای بالاتر نیاز به مواجه اثرات پرواکسیداتیو که دوزهای بالاتر نیاز به مواجه با اثرات پرواکسیداتیو Se با تولید استرس اکسیداتیو دارد که نیاز به یک نتیجه دلخواه دارد، اثرات سیتوتوکسیک به نظر در دوزهای پایین تر در سلولهای بدخیم در مقایسه با سلولهای خوش خیم ظاهر می شود. در نتیجه، ترکیبات سلنیومی درمطالعات اخیر مشخص گردیده که دارای ظرفیت زیادی به عنوان مواد ضدسرطانی، بویژه برای درمان نئوپلازی های مرحله آخر پیشرونده می باشند. چون سلولهای تومور عموما به اثرات سیتوتوکسیک نشان داده شده توسط ترکیبات سلنیومی مستعدتر می باشد، در دوزهای قابل دسترسی داروشناسی، به نظر می رسد که یک پنجره درمانی باریکی برای استفاده ازترکیبات سلنیومی به شکل داروهای ضدسرطانی می باشد. این مقاله مروری با هدف شرح مکانیسم های مطرح شده و اهداف ترکیبات سلنیومی و اثر آنها در درمان تومورهای مستقر شده نوشته شده است. اما خواص پیشگیری از شیمی درمانی Se را که بسیار تحت مناظره بوده است، تحت پوشش قرار نخواهد داد. این مرور کلی امید است که ابزار مفیدی باشد برای جامعه تحقیقاتی که فعالانه درگیر

این رشته از ایجاد داروی مبتنی بر Se می باشد و تمایل به روشن کردن فعالیت ایشان به عنوان مواد شیمی دارویی دارد.

2-منطق پشت استفاده از سلنیوم در درمانهای سرطان

در کل، سلولهای سالم با میزان پایین حالت ثابت ROS و در برخی جهات سطوح ثابت اکی والان های کاهش یافته مشخصه سازی شده اند، درحالیکه سلولهای سرطانی با افزایش سطح ROS و اکی والانهای کاهش یافته (برای مثال NADPH و NADH) به دلیل گلیکولیز (اثر Warburg) و چرخه پنتوزفسفات تسریع یافته بهره مند شده اند. بعلاوه سلولهای سرطانی یک ظرفیت انتی اکسیدانی افزایش یافته و ماکزیمم شده را ایجاد می کنند که به عنوان یک مکانیسم جبرانی برای اجتناب از مرگ سلولی با القای ROS است که آنها را به القای ROS اضافی آسیب پذیر می کند. وسیعا مشخص شده است که تعادل میان ROS و معادلهای احیاکننده اش در سلولها و بافتها تعیین کننده حالت ردوکسی انهاست و اینکه برای حفظ تعادل ردوکس درون سلولها تعیین کننده می باشد. حالت ردوکسی سلولی کلی به طور محکمی با سیستم هایی تنظیم شده است که تنظیم کننده وضعیت ردوکسی سلولی با مقابله کردن ROS و یا با اصلاح تشکیل دی سولفیدها می باشد. این سیستم ها یا وابسته به سیستم های گلوتاتیونی یا وابسته به سیستم تیوردوکسین (Trx) می باشد. به دلیل افزایش شواهد که حاکی از اسیب پذیری سلولهای سرطانی به استرس اکسیداتیو، ایده هدفگذاری ظرفیت انتی اکسیدانی سلولهای تومور به شکل راهکار درمانی نویدبخشی افزایش یافته است و به شکل طراحی منطقی مواد دارویی ضدسرطانی جدیدی تکامل یافته است. در میان مودوله کننده های ردوکسی سلول سرطانی، ترکیبات سلنیوم توجه اساسی را جلب کرده اند. ترکیبات سلنیومی با خواص انتی پرولیفراتیوی، انتخاب پذیری تومور انها و مکانیسم عملکرد در ذیل بحث می شود.

3-1-مواد غیرآلی

مرتبط ترین مثال یک ترکیب سلنیومی غیرآلی ارزیابی شده به شکل عامل دارویی برای درمان سرطان می تواند در Se(IV) species selenite (SeO3 2–) یافت شود. در چندین مطالعه این ماده یک سیتوتوکسیته معنی دار در طیف میکرومولار پایین علیه سلولهای بدخیم مانند سلولهای سرطانی ریه، پروستات، دهانه رحم، تخمدان و کولون در سلولهای لوکمیای میلوئید حاد انسانی اولیه و لمفوبلاستی و در سلولهای هپاتوما،ملانوما و

مزوتلیوما نشان داده است. جالب اینکه، مطالعات مختلفی گزارش داده اند که سلولهای مقاوم به دارو به طور معنی داری حساستر به سلنیت در مقایسه با سایر همتایان حساس به داروشان می باشند. در درمان ترکیبی، سنلیت اثرات camptothecin را علیه سلولهای سرطان دهانه رحم، 5-FUو oxaliplatin و irinotecan در خطوط سلول سرطانی کولون و docetaxel به سوی سلولهای سرطانی دارا می باشد. بعلاوه این ترکیب به طور معنی داری تقویت کننده اثر پرتویی روی تومورهای پروستات مستقل از هورمون خوب مستقر شده می باشد. در بسیاری از این مطالعات سلنیت مشخص گردیده است که به سوی سلولها مقاوم به دارو و سلولهای نئوپلاسمی نسبت به سلولهای بدخیم انتخابی است. مکانیسم توجیه کننده این اثر به طور مفصل در ذیل بحث خواهد شد.

آزمایشات in vivo ظرفیت درمانی سلنیت را روی هر دو مدلهای توپر و لمفوپرولیفراتیوی تایید کرده اند. اما کارایی سلنیت جداً بخاطر سمیت سیستمیکی اش و اندامهایش و ظرفیت ژنوتوکسیکی اش مهار شده است. در میان سایر اشکال سلنیوم غیرآلی، Se(IV) dioxide (SeO2)، مشخص گردیده که یک فعالیت کشنده سلول سرطانی in vitro ی مجزایی را اعمال می کند در صورتیکه ترکیبات با حالت اکسیداسیون Se بالاتر مانند Se(VI) selenate (SeO4 2−) ، به ندرت علیه سلولهای سرطانی پستانداران موثرند. Takahashi و همکارانش نشان دادند که هر دو سلنیت و سنلیوم دی اکسید باعث القای مرگ سلولی در سلولهای کارسینومای اسکواموزی دهانی انسان می شود درصورتیکه سلنات اثری روی بقای سلولی نداشته است.

3-2-مواد آلی

3-2-1-سلنودی گلوتاتیون

متابولیت سلولی اولیه سلنیت، به نام thioselenide selenodiglutathione (SDG) ابتدا در دهه 90 برای ظرفیتش به عنوان یک ماده دارویی ضدسرطان آزمون گردید. قابل توجه اینکه بسیاری مطالعات مختلف که در طیف وسیعی از سلولهای سرطانی انجام پذیرفته اند، نتیجه گیری کرده اند که یک مهارکننده قوی تری از رشد سلول سرطانی in vitro نسبت به سلنیت می باشد. جالب اینکه سلولهای سرطانی مشخص گردید که به طور معنی داری حساستر از سلولهای طبیعی برای فعالیت ضدپرولیفراتیوی SDG است و با اینحساب تایید کننده فعالیت ترجیحی SDG علیه سلولهای نئوپلاستیکی است. علی رغم این نتایج خیلی تشویق کننده، SDG بدون انتظار بخاطر کاربرد احتمالی اش به عنوان یک عامل ضدسرطانی بررسی نگردید که احتمالا به دلیل این فرضیه

بود که سلنیت و SDG فعالیت انتی پرولیفراتیوی خود را از طریق مکانیسم های مولکولی مشابهی اعمال می کنند و با اینحساب اثرات جانبی بدخیم مشابهی را کسب می کند هرچند اخیرا نشان داده شده که مصداق نداشته است.

3-2-2-مشتقات سلنوامینواسیدی

علی رغم این حقیقت که مکانیسم های پیشگیری از سرطان عملکرد سلنومتیونینی مشتق اسیدامینه ای SeMet به طور منصفانه ای مطالعه شده است، اندک کاری درباره ارزیابی اثراتش به شکل ماده دارویی انتی پرولیفراتیو انجام شده است. در مطالعات اخیر، SeMet نشان داده شده که از رشد توموری سلولهای سرطانی کولون رکتوم، ریه، سینه، پروستات و سلولهای ملانوما جلوگیری می کند. اما اسیدامینه حاوی Se فعالیت ضدتوموری اش را در غلظت خیلی بالاتری (طیف میکرومولار متوسط تا بالا) در مقایسه با اشکال فعال ردوکس Se وارد کرد. مقالات اخیر درباره ظرفیت استفاده ازSeMet در ترکیب با یونیزاسیون پرتوسازی یونیزه کننده با دیدگاه های نویدبخشی برای بکارگیری اش برای درمان سرطان ریه گزارش داده اند.

مشابه با SeMet، Se-methylselenocysteine (MSC) که یک monomethylated seleno-aminoacid می باشد به شکل موثری در محیط کشت تا غلظتهای میکرومولار بالا در مهار پرولیفراسیون سلولی سلولهای اسکواموز دهانی، کولون و سینه کارسینومای انسانی روشن شده است. با وجود این توانایی کشتن سلول مستند، در سال گذشته MSCاست تا حد زیادی به توانایی خود را به زیر و بم فرایندهای سلولی مربوط به فرآیندهای متاستاتیک جذب به لطف توجه محقق .اثرات آنتی آنژیوژنیک از MSCنتیجه در مهار رشد تومور، بلوغ عروقی و افزایش تحویل داروی ضد سرطان از داروهای شیمی درمانی کلاسیک، در نتیجه منجر به همکاری های درمانی بسیار عالی در داخل بدن .قابل ذکر است، MSCافزایش فعالیت ضد توموری از ایرینوتکان و تاموکسیفن در صورت وابسته به دوز و محافظت از سمیت آنها می باشد. اثرات مشابهی برای cisplatin و oxaliplatin در انواع گزنوگرافتهای تومور انسانی حساس و مقاوم به دارو دیده شد.

3-2-3 –متیل سلنینیک اسید

بسیاری مطالعات درباره اثرات ضدسرطانی ترکیبات اگزوسلنیومی متیل سلنینیک اسید یا MSA گزارش داده اند. اثر سیتوتوکسیک آن در ریه، مدل های پروستات و پستان سلول تومور انسانی و در یک پستان سلول تومور

اپی تلیال موس مشخص شده است .علاوه بر این، در دو مدل گزنوگرافت تومور پروستات MSA، به رشد تومور، بطور قابل توجهی کاهش می دهد بدون ایجاد کاهش وزن حیوان قابل توجهی و یا سایر نشانه های مسمومیت سیستمیک و نه هیچ شواهدی از عوارض جانبی ژنوتوکسیک پیدا شد. در درمان ترکیبی، MSA منجر به تقویت کارایی paclitaxel برای درمان سرطان سینه سه گانه منفی گردید.

3-2-4 سلنیدها و دیس سلنیدها

سلنوسیستئین که یک محصول اکسیداسیون دی سلنید از Sec می باشد اخیرا توجه اساسی را به دلیل فعالیت مهم ضدسرطانی اش و انتخاب پذیری زیاد بین سلولهای سرطانی انسانی و سلولهای طبیعی به خود جلب کرده است. در سنجش در شرایط آزمایشگاهی، selenocystineنشان داده شده است در مقابل ملانوم انسان، سلول های سرطان گردن رحم و ریه موثر است .در درمان ترکیبی، selenocystineباعث مرگ سلول های سرطانی ناشی از 5-FUبرابر سلولهای ملانوم Selenocystine .همچنین در فعالیت های داخل بدن ضد سرطان در مدل های موش گزنوگرافت بی پوشش، توسط به طور قابل توجهی مهار رشد تومور با هیچ تاثیری بر وزن حیوان نشان داد قوی می باشد. هرچند سلنوسیستئین یک فعالیت ضدتوموری بالاتری در مقایسه با SeMet را دارد ، ثبات ضعیف و محلول پذیری پایین سلنوسیستئین قویا اثربخشی اش و پیشرفت بیشترش را به شکل یک داروی ضدسرطان ممانعت می بخشد.

بسیاری مثالهای دیگر از سلنیدها به شکل مواد دارویی انتی پرولیفراتیو مورد آزمون قرار گرفت. Moreno و همکاران سنتز اند و مورد آزمایش قرار یک سری از کوینازولین و ترکیبات pyrido[2,3-d]pyrimidine selenium برخی از آنها نشان سمیت سلولی در برابر طیف وسیعی از خطوط سرطان سلول انسان در غلظت میکرومولار کم است .همان نویسندگان برجسته یک فعالیت بسیار امیدوار کننده از bis(4-aminophenyl)diselenide در برابر سلول های لوسمی لنفوسیتی را روشن نمودند. در واقع diphenyl diselenide $(C_6H_5Se)_2$ و ساختارهای جانشینی اش به طور انحصاری برای ظرفیت سیتوتوکسیته شان علیه چندین خط سلول سرطانی ارزیابی شدند و بسیاری از این ترکیبات نشان از یک فعالیت نویدبخش ضدسرطانی in vitro دارد.

3-2-5 سلنوسیانات

در میان ترکیبات Se ، سلنوسینانات های آلی به شکل کاندیداهای نویدبخشی طی سالهای اخیر ظهور یافتند.اولین selenocyanate شرح داده شده عبارت بود از 1,4-phenylenebis (methylene)selenocyanate (p-XSC) بود که ثابت می شود در برابر پروستات و سلول های سرطان دهان موثر است .بعدها، phenylalkyl isoselenocyanates، آنالوگ isosteric Se طبیعی isothiocyanates phenylalkyl، نشان داده اند در برابر ملانوم، پروستات، پستان، گلیوبلاستوما، سارکوم، و سلول سرطان روده بزرگ و همچنین در داخل بدن، القا قابل توجهی کاهش اندازه تومور در مدل گزنوگرافت تومور ملانوم بالینی بدون شواهد سمیت سیستمیک هر دو در شرایط in vitro ، موثر باشد. جالب اینکه، مطالعات رابطه فعالیت ساختار نتیجه گیری نمود که اثر مهارکنندگی تومور با افزایش طول زنجیره افزایش یافت (که احتمالا به دلیل افزایش لیپوفیلی بوده است) که در آن تعداد 4 تا مشخص گردید که بهینه است.

3-2-6-هتروچرخه های حاوی Se

رده دیگر از ترکیبات Se که توجه روزافزونی را در سالهای اخیر کسب کرده است توسط هتروچرخه های حاوی Se ارائه شده است. در میان همه، Ebselen یا (2-phenyl-1,2-benzisoselenazol-3(2H)-one) ظاهرا اولین بار است وپرمطالعه ترین ترکیبات هتروسیکلیک مشتق شده است .ابسلن اول در سال 1924 آماده شده است و به طور گسترده ای برای خواص آنتی اکسیدان ضد التهاب آن مورد مطالعه قرار .اخیرا، این ترکیب organoseleniumهتروسیکلیک نیز ثابت شده است به مهار رشد سلول های پستان انسان، روده بزرگ، و سلول های سرطانی کبد .قابل توجه، نقش کلیدی Seدر مولکول، کاملا توسط این واقعیت است که آنالوگ گوگرد به طور کامل غیر فعال است، نشان داده است .از سوی دیگر، حلالیت فقیر آن مشکل برای توسعه درمان مطلوب باقی مانده است .به منظور افزایش حلالیت آن و افزایش فعالیت خود را، تحقیق بر روی تغییرات ساختار آن متمرکز شده است .بر این اساس، ethaselen یا (1,2-[bis(1,2-benzisoselenazolone-3(2H)-ketone)]ethane) نیز که BBSKE نام دارد، سنتز شده و به طور گسترده توسط Deng و همکارانش بررسی شده است. درهر دو مطالعات in vitro و in vivo، این ترکیب یک کارایی ضدسرطانی معنی داری را علیه انواع سرطان انسانی با یک سمیت متوسط نشان داد.

اخیرا، ethaselen به شکل in vivo در ترکیب با cis-platin یا (cis-diaminedichloroplatinumII, DDP) در یک مدل موش گزنوگرافت ریه مورد آزمون قرار گرفت. در مقایسه با تجویز دارو تنها، درمان ترکیبی کاهش مربوط به همکاری از اندازه تومور و هیچ نشانه ای آشکار از سمیت سیستمیک و یا ارگان را نشان داد .با وجود فعالیت امیدوار کننده آن، هدف افزایش حلالیت در رسانه های فیزیولوژیکی شد به طور کامل با BBSKEو بسیاری از حلالیت و ثبات مشکلات انجام نمی هنوز هم باقی می ماند. تنها فرمولاسیون به شکل میسلهای کوپلیمری که همین اواخر توسط گروه Liu اجرا گردید به افزایش قابلیت محلول شدن در آب امکان داد که سرانجام منجر به یک فعالیت ضدتوموری برتر بیشتر به دلیل تجمع توده ای به محل تومور گردید.

مشتق diselenophene به نام D-501036, 2,5-bis(5-hydroxymethyl- 2-selenienyl)-3-hydroxymethyl-N-methylpyrrole اخیرا به شکل یک ماده دارویی ضدنئوپلاسمی تازه با طیف وسیعی از فعالیت علیه چندین سلول سرطانی انسانی با مقادیر IC50 در طیف میکرومولار پایین شناسایی شده اند. به طور قابل توجهی D-501036 یک توانایی کشتن سلولی را علیه سلولهای سرطانی در مقایسه با سلولهای طبیعی روشن می سازد و به نظر می رسد که کاملا علیه خطوط سلولی تومور موثر است که فنوتیپ مقاومت چندداروییی را ایجاد می کند.

ترکیبات 1,2,5-Selenadiazole ها نیز ترکیبات جالبی به عنوان عوامل دارویی پزشکی هستند. در میان همه، 5،2،31] Selenadiazolo-، [4-Dپیریمیدینی-5،7 (H4، -6H)دیونه طیف گسترده ای از سمیت سلولی در برابر سلول های مختلف سرطان انسان نشان داده است، و Anthrax[1,2-c][1,2,5]selenadiazolo-6,11- dione سیاه زخم باعث القاء مرگ سلولی زمان و وابسته به دوز در سلول های سرطان پستان انسان .بسیاری از سه چرخه هترو بر اساس مولکولهای زیستی (قند، نوکلئوزیدها، استروئیدها، و ویتامین ها) توسعه یافته اند و یا جدا شده از محصولات طبیعی در سال های اخیر، با توجه به موفقیت به دست آورد در 80 sتوسط Selenazofurin. یا (2-β-N-ribofuranosylselenazole-4-carboxamide) آنالوگ نوکلئوزیدی در سال 1983 توسط Srivastava and Robinsسنتز شد و یک فعالیت ضد تومور تلفظ به سمتP388 ، Lewis ریه و Ridgeway سارکوم استخوان مدل تومور حیوانی نشان داد .با این حال، مشتقات-N جایگزین به طور کامل بی اثر و در روش داخل بدن یافت می شد، هر دو در

در شرایط آزمایشگاهی .در مقابل، جایگزینی حلقه selenazole با هتروسیکل selenophene منجر به تشکیل مشتقاتSelenophenfurin ، با توانمندی ها انتی پرولیفراتیو به شدت قابل مقایسه با Selenazofurin.می باشد. در میان آخرین Seنوکلئوزیدی سه داروی 2′-deoxy-2′-fluoro-4′-selenoarabinofuranosyl-cytosine (2′-F-4′-seleno-ara-C) و تیمیدین و اوریدین

سه نوکلئوزیدها سزاوار به ذکر است. در میان قندها، سوکروز سلنیوس استر و گزیلیتول سلنیوس استر اخیرا توجه اساسی را به دلیل کارایی شان علیه پانل سلولهای سرطانی مختلف بدون اثرگذاری بر فیبروبلاست های نرمال کسب کرده اند.

3-2-7-ترکیبات متفرقه Se

Quinolinimidoselenocarbamate و imidoselenocarbamate نشان داده شده است که تعیین کننده مرگ سلولی در سلولهای سرطان پروستات انسانی در غلظتهای کم میکرومولکولی است. Imidoselenocarbamate، علاوه بر این، همچنین موثر در برابر سرطان پستان و سلول های لوسمی لنفوبلاستی بودند .دسای و همکاران .سنتز اند و مورد مطالعه قرار چندین سه شامل آنالوگ از suberoylanilide اسید hydroxamic acid (SAHA), یک مهار کننده HDAC خوبی شناخته شده است .در میان ترکیبات گزارش شده است، BIS (5-phenylcarbamoylpentyl) diselenide و selenocyanide 5-phenylcarbamoylpentyl در القاء سمیت سلولی به سمت سلول سرطان ریه های مختلف از مربوط به پدر و مادر اسید hydroxamic به طور قابل توجهی موثر تر پیدا شد.

3-3 نانوذرات

نانوتکنولوژی سرطان (یک شیمی نوظهور رشته علمی چندرشته ای، مهندسی زیستی و پزشکی) به طور استثنائی انتظارات بالایی را در درمان سرطان در دو دهه اخیر افزایش داده است. نانوذرات از هر دو فلزی و منشاء غیر فلزی در زیر تحقیق و توسعه برای برنامه های کاربردی در زمینه های مختلف نانوپزشکی می باشد . نانوذرات سلنیوم حاوی (SeNPs) به تازگی مقدار زیادی از توجه به دست آورد به عنوان محموله درمانی سرطان بالقوه، به دلیل فعالیت های بیولوژیکی عالی و سمیت کم است .شواهد فراوان در واقع پشتیبانی از زیست سازگاری بهتر و کارایی زیستی از SeNPs زمانی که نسبت به ترکیبات سه آلی و غیر آلی .مجموعه ای از

SeNPsشده در دهه گذشته با هدف به دست آوردن درمان و theranostics بر اساس سه جدید را توسعه داده است. SeNPs بدون کارکرد،با سنتز از روش های شیمیایی سبز و بیوتکنولوژی مختلف، ثابت می شود کارآمد در برابر انواع زیادی از سلول های سرطانی در حضور و دوز وابسته به زمان .با این حال، علاوه بر فعالیت ضد توموری امیدوار کننده بدستآمده توسط SeNPs عنصری غیر عاملدار، توجه بیشتر در زمینه SeNPs سطح تزئین در حال رشد است .در حال سیستم کلوئیدی، SeNPsفرصت عاملدار سطح با انواع عوامل مختلف، که می تواند محور به زیر و بم خواص فیزیکی خود را ارائه دهند، و در فارماکوکینتیک داخل بدن و پروفیل توزیع زیستی نقش دارد. کونژگه سازی با لیگاندهای کارکردی، در واقع نمی تواند تنها از تجمع نانوذرات از طریق تعاملات بار مثبت به منفی پیشگیری کند بلکه نیز فعالیت زیستی SeNP ها را تقویت می سازد.

از این بازها، SeNP با سطح تزیین شده با ATP، AAS ، Spirulina یا پلی ساکاریدهای Undaria pinnatifida، پلی ساکاریدهای Polyporus rhinocerus، ترانسفرین، سیالیک اسید، چیتوزان، و فولات ایجاد شده اند. منطق پشت این صرف توانایی لیگاند تزئینات برای هدف قرار دادن گیرنده های غشاء و فرآیندهای غشایی /حمل و نقل است که بر روی غشای پلاسمایی سلول های سرطانی تظاهر می یابند است . تقریبا تمام SeNPsسطح عاملدار شده با جذب سلول های سرطانی برتر و اثر بخشی آنتی پرولیفراتیو بهبود با توجه به عنصری " SeNPsبی پوشش "وقف شد .بر این اساس، برخی از نویسندگان نشان می دهد که کونژوگه-SeNPsممکن است کاربرد بالقوه به عوامل شیمی درمانی برای مدیریت سرطانهای انسانی داشته باشد. اما در حال حاضر مطالعات in vivo برای ارزیابی قابلیت دسترسی زیستی موثر و نمایه پویای دارویی این سیستم های SeNP اجرا شده اند که می تواند به طور قاطعی کارایی شان را در یک مدل سرطان حیوانی به اثبات رساند.

4-متابولیسم سلنیوم

مسیرهای متابولیکی بین ترکیبات سلنیوم مختلف به شکل معنی داری متفاوت است و می تواند تولید متابولیت های سلنیومی مختلف بنماید (تصویر 2). این می شود به خصوص مربوط به زمانی کاوش ترکیبات سلنیوم در درمان بیماری های مختلف، به عنوان فعالیت های بیولوژیکی ترکیبات سلنیوم به طور عمده از طریق متابولیت های خود را اعمال و در نتیجه تعیین اثر بخشی استفاده مرکب .تا این حد، خلاصه ای از seleniummetabolism، با ترکیبات گسترده مورد مطالعه، در زیر مورد بحث است، اما بررسی جامع تر در

دسترس هستند. این ترکیبات که نیز ترکیبات رژیم غذایی هستند شامل سلنات، سلنیت، SeMet ، سلنوسیستین، MSC و γ-glutamyl-selenomethyl-selenocysteine در میان سایرین می باشد. بعلاوه اشکال طبیعی نیز چندین تولید سنتزی دارند که در تامین مکمل (برای مثال MSA) استفاده می شوند.

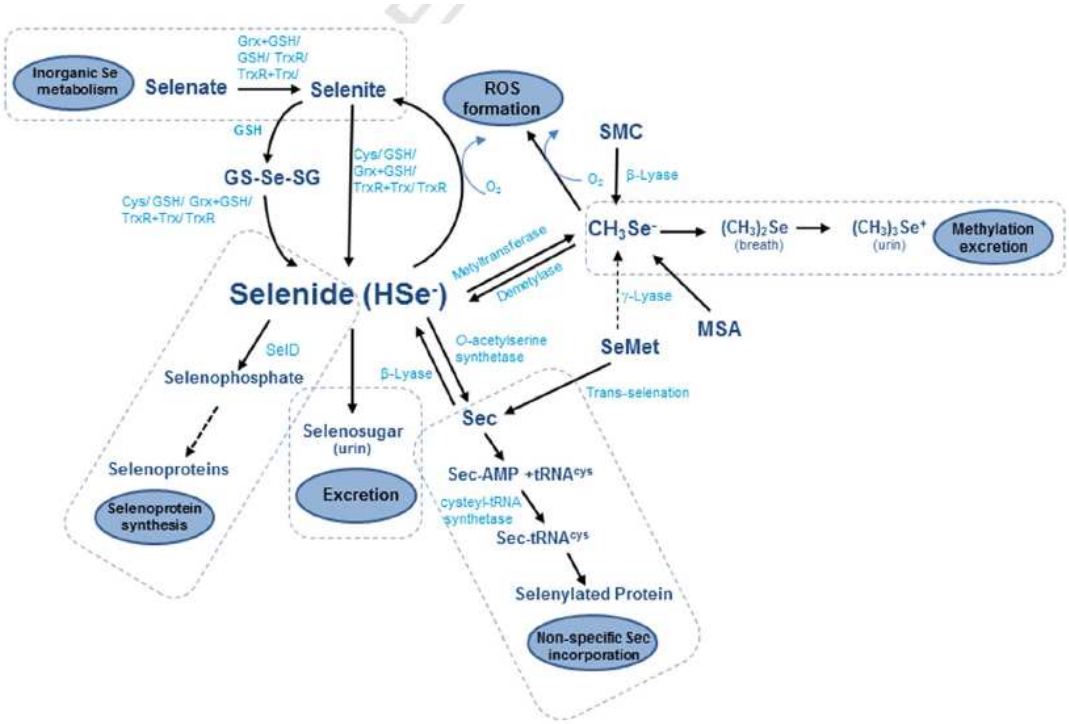
سلنید متابولیت کلیدی است همانگونه که کلیه ترکیبات سلنیوم رژیم غذایی توانایی تشکیل مستقیم یا غیرمستقیم این حدواسط متداول Se را دارند. این است که به طور مستقیم از سلنیت معدنی و یا SDG، از طریق کاهش توسط گروه های تیول شکل گرفته است .همچنین می تواند از طریق دمتیلاسیون از methylselenol (CH3SeH)از طریق متیل ترانسفراز تشکیل می شود و یا از بخش از طریق β-lyase منتشر شد .کاهش سلنات، سلنیت و SDGهمه می توانند توسط GSHیا TRXو یا سیستم های glutaredoxin (GRX)تسهیل می شود .قابل توجه هستند، تغییرات در خواص شیمیایی گلوتاتیون اکسید (GSSG)توسط درج یک اتم سلنیوم به مولکول تولید) GS-SE-SGیا .(SDGبه طور معمول، GSSGاست یک بستر برای TrxRپستانداران نیست، در حالی که SDGنشان داده شده است که یک بستر عالی است .حتی کاهش SDGتوسط TRXاست به طرز چشمگیری تغییر نسبت به .GSSG دارد. وانگهی، هرچند GSH قادر به کاهش این سه شکل سلنیوم (سلنات، سلنیت، و SDG) افزودن Grx به مخلوط واکنشی تا حد زیادی سرعت واکنش را تسهیل می سازد.

سلنید نیز برای ستنز سلنوپروتئین لازم است. سلنید تشکیل شده طی متابولیسم می تواند آنگاه بیشتر به سلنوفسفات تبدیل شود که به نوبه خود می تواند با باقیمانده های سرینیل پیوندشده به tRNA واکنش یابد تا tRNA باند شده به Sec را بدهد که از آن Sec می تواند وارد شود. درج Secبه selenoproteins توسط UGAکدون دیکته، و به جای ختم ترجمه، نیاز به حضور چندین عناصر خاص مانند ساختار ساقه حلقه حفاظت شده، شناخته شده به عنوان دنباله درج Sec(SECIS)عنصر .در یوکاریوتها، عنصر SECIS در 'UTR 3-واقع شده استSeMet .، Secو CH3SeH همچنین می توانید برای استفاده در سنتز selenoprotein متابولیزه می شود .برای این منظور، SeMetنیاز به ترانس selenated به Secدر قیاس با مسیر ترانس سولفوراسیون). Secیا از این منبع و یا به طور مستقیم از رژیم غذایی، پس از آن می تواند تبدیل می شود به سلنید توسطβ-lyase ، و یا از طریق کاهشselenocystine ، (که یک بستر برای TrxR همچنین به عنوان

-Sمزدوج β-lyase شناخته می شود)، و سیستم های TRX و GRX. Methylselenol می توان دمتیله به سلنید در یک واکنش تعادلی برای تبدیل بیشتر به selenophosphate. SeMet می تواند در شرایط آزمایشگاهی نیز متیلاسیون کاتالیز شده توسط γ-lyase به عملکرد methylselenol تحت، اما این تا به حال شده است در داخل بدن شناسایی شده است .بنابراین به احتمال بسیار زیاد است که SeMet تقریبا به طور کامل به selenoproteins گنجانیده شده، در حالی که مسیر γ-lyase جایگزین تنها یک نقش کوچک است . Methylselenolمی تواند به نوبه خود از طریق برش) MSC و یا از طریق دیگر-SEC ترکیبات (توسط سلنوسیستئین سه مزدوج β-lyase و یا از طریق کاهش MSA شکل گرفته است .مقدار بیش از حد از سلنید یا methylselenol با این حال می تواند مضر باشد به سلول، به عنوان این اشکال به آسانی اکسیده و می تواند به تولید سوپر اکسید و دیگر گونه های اکسیژن فعال با اثرات سمی افزودنی منجر شود .نکته مهم، ترکیبات سلنیوم monomethylated هستند، پیش سازهای مستقیم فرضی فعال methylselenol متابولیت ضد سرطان .توانایی نسبی برای تولید این متابولیت باید به آسانی در توسعه ترکیبات سلنیوم جدید برای درمان سرطان در نظر گرفته .با وجود مطالعات آزمایشگاهی نشان فعالیت آنتی پرولیفراتیو بالاتر از MSA در مقایسه با MSCوSeMet ، در آن حفظ مشخصات اثر بخشی مشابهی به عنوان MSC در داخل بدن داشته باشند. اما کارایی MSC کاملا بستگی به فعالیت β-lyase در اندامها/بافتها دارد که می تواند تا حد زیادی برای تولید متابولیت متیل سلنول متفاوت باشد.

دو مسیر جداگانه برای ترشح Se وجود دارد: یا از طریق سلنوقندها (که کرارا به شکل 1b-methylseleno-Nacetyl-D-galactosamine می باشد) که در ادرار ترشح می شود، یا با مسیر متیلاسیون که در آن متیلاسیون CH3SeH به دی متیل سلنید هنگام تنفس استنشاق می شود و یون تری متیل سلنیوم در ادرار ترشح می شود. ارتباط بیولوژیکی سلنوقندها روشن نیست، اما متیلاسیون یک مسیر سم زدایی درنظرگرفته می شود. گزارشات اخیر از ترکیبات سلنیوم تازه ای که شناسایی شده اند شامل سلنونئین است که در اصل در ماهی کشف گردید اما بعدها در خون انسان نیز همراه با متابولیت متیله شده تازه اش Se-متیل سلنونئین یافت شد. از لحاظ مواد ضدسرطانی حاوی Se، حیاتی است نه دست کم از نقطه نظر داروشناسی، که مسیرهای متابولیکی

شان برای درک سرنوشت متابولیت فعال و اینکه کجا تجمع یافته و چگونه ترشح می شوند یا سم زدایی می شوند روشن شود.



تصویر 2-یک مرور کلی شماتیک بر متابولیسم سلنیوم ترکیبات سلنیوم بسیار مطالعه شده

5-سلنیوم و مکانیسم های عملکرد در سلولهای سرطانی

مکانیسم پشت مرگ سلولی با واسطه گوناگون است و همانگونه که قبلا اشاره گردید وسیعا مشخص شده است که اثربخشی ترکیبات سلنیوم به شکل عوامل سرطان وابسته به شکل و دوز شیمیایی و حالت ردوکس و مدل تجربی است. شواهد رو به رشدی هست که مرگ سلولی توسط ترکیبات سلنیوم مرتبط با تغییرات در جذب، اصلاح پروتئین (از جمله فعالسازی/غیرفعالسازی مولکولهای سیگنال دهنده و عوامل نسخه برداری)، تشکیل ROS ، ایست رشد سلولی، القای مرگهای سلولی برنامه ریزی شده، اثرات ضدآنژیوژنیک و تجمع پروتئین های با تاخوردگی اشتباه می باشد. ترکیبات سلنیوم ممکن است وانگهی القای مرگ سلولی را با مسیرهای مجزا و گوناگونی بسته به شکل شیمیایی و سیستم مطالعه شده صورت دهد و شامل اپوپتوزیز (یا وابسته یا مستقل از کاسپاز)، نکروز، نکروپتوزیز، استرس ER، و اتوفاژی می باشد هرچند اتوفاژی می تواند سرانجام یک مکانیسم

مقاومت به جای مرگ سلولی گردد. مکانیسم های عملکردهای ترکیبات سلنیوم در زیر بحث و خلاصه نویسی در تصویر 3 شده است.

5-1-جذب سلنیوم

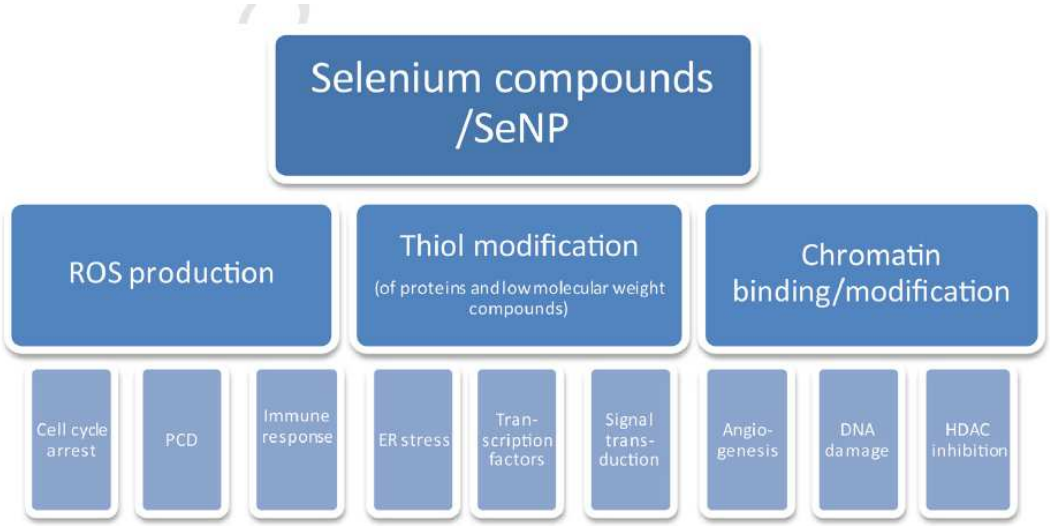
یکی از مکانیسمهای پشت اختصاصی بودن تومور Se گفته شده که منسوب به جذب انتخابی Se در سلولهای تومورمی باشد. اولین شواهد یک جذب انتخابی در تومورها ابتدا در مطالعات دهه 60 نشان داده شد که در آن 75Se-sodiumselenite و 75Se-SeMetwere به عنوان عوامل اسکن کننده در تشخیص تومورها ارزیابی می شدند. از طریق استفاده از 75Se به عنوان یک ردیاب رادیویی تومور، یک صحت بالایی در مکان یابی تومورهای درون جمجمه ای و نئوپلاسم های سینه ای و شکمی مشاهده گردید. اما مکانیسم پشت جذب سلنیوم کامل درک نشده است و بین ترکیبات متفاوت است. سلنید گفته شده است که از طریق ATPase حمل می شود درحالیکه جذب سلنیت بنا به گزارش از طریق حاملها انیونی است همانگونه که Galanter و همکارانش فرضیه داده اند و بعدها با استفاده از (4,40-diisothiocyanatostilbene- 2,20-disulfonic (DIDS ، یک مهارکننده حاملین انیونی نشان داده شد. جذب سلنیت در خطوط سلولی باز نشان داده شده است که با حضور تیولهای احیاکننده تسهیل می شود که نشان می دهد شکل احیاشده به سهولت بیشتری جذب می شود. بعدها نشان داده شد که تجمع در تومورها تا اندازه ای می تواند با بیان بیش از حد آنتی پورتر سیستئین/گلوتامات یعنی xCT مشاهده شده در چندین تومور توضیح داده شود که تولید یک میکرومحیط خارج سلولی احیاکننده تری را می دهد و با اینحساب جذب یک شکل احیاشده از سلنیوم را که به طور پیش فرض سلنید می باشد، تسهیل می کند.

5-2-پاسخ استرس و هدف های سلولی

همانگونه که قبلا گفته شد، متابولیت های فعال ردوکس Se بنا به اثبات به شکل عوامل ضدسرطان برتری دارند. این ترکیبات توانایی تولید ROS را اساسا از طریق چرخه سازی ردوکس سلنولات ها با GSH یا سیستم های Trx/Grx و اکسیژن برای تولید سوپراکسید و هیدروژن پراکسید دارند که به موجب آن استرس اکسیداتیو و یک ROS تحریک کننده پاسخ استرس سلولی را تولید می کند. در نتیجه افزایش تشکیل ROS، و تعامل مستقیم و تشکیل پیوند، ترکیبات سلنیوم فعال ردوکس نیز مشخص گردیده است که باعث صدمه DNA و یک

پاسخ تغییریافته DNA می گردد. این متابولیت های فعال ردوکس نشان داده شده است که باعث هر دو شکستگی های تک رشته و دورشته ای می شود. بعلاوه ترکیبات سلنیوم می تواند نیز با تعامل مستقیم با تیولهای آزاد باعث اکسیداسیون تیول گردد. این اصلاحات که منجر به تشکیل پیوندهای داخل و بین مولکولی می گردند، شامل تشکیل پیوندهای سلنوتری سولفید(S–Se–S)، پیوندهای سلن انیل سولفید(Se–S) و پیوندهای دی سلنید (Se–Se) با سلنول های پروتئین می باشند. ترکیبات سلنیوم فعال ردوکس ممکن است نیز تشکیل پیوندهای دی سولفید (S–S) و یا پیوندهای دی سولفید ترکیبی با گلوتاتیون یا نیتریک اکسید(S–NO)را کاتالیز کند.

اکسیداسیون باقیمانده های Cys ساختاری یا Sec که منجر به تغییر شکل تیول در پروتئین ها می گردد، متعاقبا منجر به اثرات جریان پایینی بیولوژیکی بیشماری می شود، چون اکسیداسیون تیولها می تواند به طور مستقیم بر ساختار پروتئین، کارکرد بیولوژیکی یا فعالیت آنزیمی پروتئین ها اثر داشته باشد. تغییر شکل و تنظیم مستقیم سیگنال دهی پروتئین ها از طریق اکسیداسیون تیول شامل پروتئین کینازها، فسفات ها، و فاکتورهای نسخه برداری (برای مثال عامل هسته kappaB (NF-κB) و مسیرهای سیگنال دهی با Jun ان ترمینال کیناز(JNK)) می باشند. بهترین مشخصه میان انیها کاسپازها ، p53, Jun, AP-1, APE-1/Ref-1, Sp1, NF-κB, ASK-1 و JNK می باشد. عملکردهای بسیاری از این پروتئین ها به نوبه خود از طریق تغییر شکل تیول با سیستم های Grx و یا Trx تنظیم می شود. وانگهی، تغییرشکل های باقیمانده های تیول حیاتی می تواند نیز منجر به یک بیوژنز خوشه ای تغییرشکل یافته آهن-سولفور و تغییرات در آهن و هموستاز کلسیم گردد. نیز یک مقدار معنی دار از کار روی ترکیبات سلنیوم نشان دهنده تعامل ایشان با پروتئین های حاوی مکان های هماهنگی روی-تیولات (برای مثال متالوتیونئین ها) وجود دارد. در حضور GSH ترکیبات سلنیوم قادر به کاتالیز رهایی روی از این پروتئین ها می باشند. ترکیبات سلنیوم نیز قادر به رهاسازی روی از پروتئین های انگشتی روی غنی از Cys (برای مثال عامل نسخه برداری IIIA و Sp1) و به موجب آن مهار فعالیت پیوند به DNA آنها می باشند.



تصویر 3- شرح اثرات پرواکسیداتیو و اهداف جریان پایینی ترکیبات سلنیوم

اصلاح اکسیداسیون و کاهش ارز تیول / دی سولفید در پروتئین های سه در نهایت نیز ممکن است به پروتئین اتفاق می افتند منجر شود .آشکار شدن پروتئین توسط ترکیبات سلنیوم می تواند یا به علت ترکیب اشتباه نامشخص از بخش به پروتئین در محل Cys را یک نتیجه از تغییرات تیول فوق، اما احتمالا همچنین .این ممکن است در طول سطح بالایی از داخل سلولی ثانیه رخ می دهد، وقتی که یک tRNAcysسهوا به بخش جای Cys را متصل می شود در طول ترجمه به فرم سلنوپروتئین ها غیر اختصاصی (پروتئین سلنیوم دار) که به نوبه خود می تواند در پروتئین با تاخوردگی اشتباه با ساختار تغییر و عملکرد های بیولوژیک / فعالیت های منجر شود . هنگامی که این اتفاق می افتد، شبکه آندوپلاسمی orchestrates (ER) یک فرایند شناخته شده به عنوان پاسخ پروتئین ابتدایی (UPR) برای بقای سلول .باد کردن، ATFalphaو XBP1 سه مسیر مبدل UPR که همه به سرعت در حال تنظیم مثبت زمانی که به MSA در معرض هستند .علاوه بر این، نشانگر استرس ER ریز ریز کردن و گرفتن نیز با قرار گرفتن در معرض MSA تغییر داده است .درمان Selenocystine نیز در استرس ERروشن با اثرات بر روی نشانگرUPR CHOP ، BIM، ERdj5و BIP نتایج: از شماره .مطالعات همچنین گزارش داده اند که ترکیبات سلنیوم ممکن است در پاسخ شوک حرارتی می شود .یک گروه نشان داده است که سلنیت پایین تنظیم پروتئین شوک حرارتی 90(HSP90) ، که به نوبه خود واسطه غیر فعال NF-kB است که سوئیچ آتوفاژی به آپوپتوز در سلول.NB4 می باشد.

3-5 مسیرهای سیگنال دهی سلولی

با شواهد برجسته از ظرفیت ضدسرطانی ترکیبات سلنیوم، مسیرهای سیگنال دهی سلول بنیانی برای انواع ترکیبات بررسی شده است. در یک رویکرد PROTEOMIC با استفاده از سلنیت در سلول های لوسمی پرومیلوسیتیک (NB4)، اعضای خانواده MAPK مشخص شد که تحت تاثیر قرار به عنوان C-Myc طراحی، C-FOSو-C ژوئن که همه را تنظیم می شد .این بیشتر پیشنهاد شده است که ERK مورد نیاز است و یک نقش فعال در واسطه مرگ سلولی ناشی از سلنیت در سلولNB4 ، با اثرات اندکی بر روی P38 ایفا می کند .هر دو فعال، و یا سرکوب کیناز p38MAP و JNK اند تشخیص داده شده است، بسته به نوع سلول .به طور مشابه، در سلول های سرطان گردن رحم سلنیت قادر به فعال مسیرهای P38 موثر بر پروتئین های دیگر مثل P21 بود . علاوه بر این، سلنیت نشان داده شده است برای سرکوب β-catenin و .COX2 اثر بر روی β-catenin هستهای با مهار AKT اعمال، و سرکوب β-catenin در نوبه خود پایین دست D1 اهداف cyclin آن و باقی مانده را تحت تاثیر قرار .همان نویسندگان اهداف پایین دست و cyclin D1 بازمانده .همان نویسندگان بعد نشان داد که مهار AKT از طریق PI3K که باعث تجمع هسته ای از FoxO3a، که به نوبه خود تسهیل رونویسی از ژن هدف قرار Bimand PTEN در سرطان کولورکتال (CRC) بود .سلنیوم ترکیبات آلیSDG ، در سلول های انسان سرطان سنگفرشی حفره دهان نشان داده شده است را تحت تاثیر قرار استرس کیناز مسیر، JNKو P38کیناز و همچنین فعال ERKs 1 و 2 و AKT. MSC مانند سلنیت گزارش شده است به مهار فعالیت PI3K، زیر دفسفریلاسیون از AKT و .P38 به موازات، MSCممکن است نیروی هوایی سلطنتی / سازمان مجاهدین خلق ERK / مسیر سیگنالینگ مهار کند .به همین ترتیب، methylselenol ERK1 / 2فعال سازی مسیر و بیان C-Myc طراحی می شود .جالب توجه است، methylselenolنشان داده است به نمایشگاه مهار قوی تر از سلول علامت در سرطان روده بزرگ سلول (HCT-116) در مقایسه با سلول های غیر سرطانی MSA .(NCM460)است در پروستات سلول های سرطانی باعث کاهش در pAkt وpERK1 / 2 ، اما در اینجا اثرات شدند توسط p38MAPK و JNK1 / 2 واسطه نیست. بعلاوه، MSA نشان داده شده است که سیگنال دهی گیرنده استروژن ER را با تنظیم کاهشی ERalpha مختل می کند که به شدت در سرطان سینه دخیل است.

با وجود این واقعیت است که ترکیبات سلنیوم مانند MSA نشان می دهد الگوهای مشابه به عنوان سلنیت، با دفسفریلاسیون از AKT و دخالتPI3K ، ERK1 / 2، و P38، تفاوت روشن مشاهده شده است .وقتی که در مقایسه اثرات گیرنده آندروژن (علیرضا) بیان، که بسیار به سرطان پروستات متصل، گزارش شد که حتی اگر هر دو سلنیت و MSA می تواند AR سیگنالینگ مختل، آنها مکانیسم های متفاوت از عمل بود .سلنیت کاهش سطح SP1 در شناخته شده برای تنظیم بیانAR ، در حالی که MSA نمی While MSA.، سلنیت، SDGو selenocystineهمه نشان داده شده است برای کاتالیز اکسیداسیون سایت فعال گروه های تیول Cys را در پروتئین کینازC ، تنها SDG و selenocystine قادر به بود مهار پروتئین کیناز .سلنات از سوی دیگر، با سرکوب mTOR از طریق مکانیسم های مستقل و وابسته AKT در سلول سرطان روده بزرگ همراه است . اختلال در نظم mTOR نیز برای MSA از طریق القاء REDD1 وAKT ، مشاهده شده در سلول های سرطانی پروستات رشد تحت شرایط هیپوکسیک می باشد.

تفاوت بین ترکیبات سلنیوم به عنوان تعدیل کننده کیناز نیز با استفاده از یک کتابخانه متشکل از ترکیبات organoseleniumبررسی قرار گرفته است .در مطالعه خاص، نویسندگان ثبت نام تفاوت جالب بین زیر مجموعه های ساختاری در کتابخانه .به طور کلی، می توان گفت که این ترکیبات متقارن با نصف imidoselenocarbamateبه نمایش گذاشته گسترده ترین اثر مهاری بر روی کیناز تست شده، در حالی که اسیدهای selenylacitic وselenodiazolesدر مقابل، به فعالیت کیناز مهار نیست.

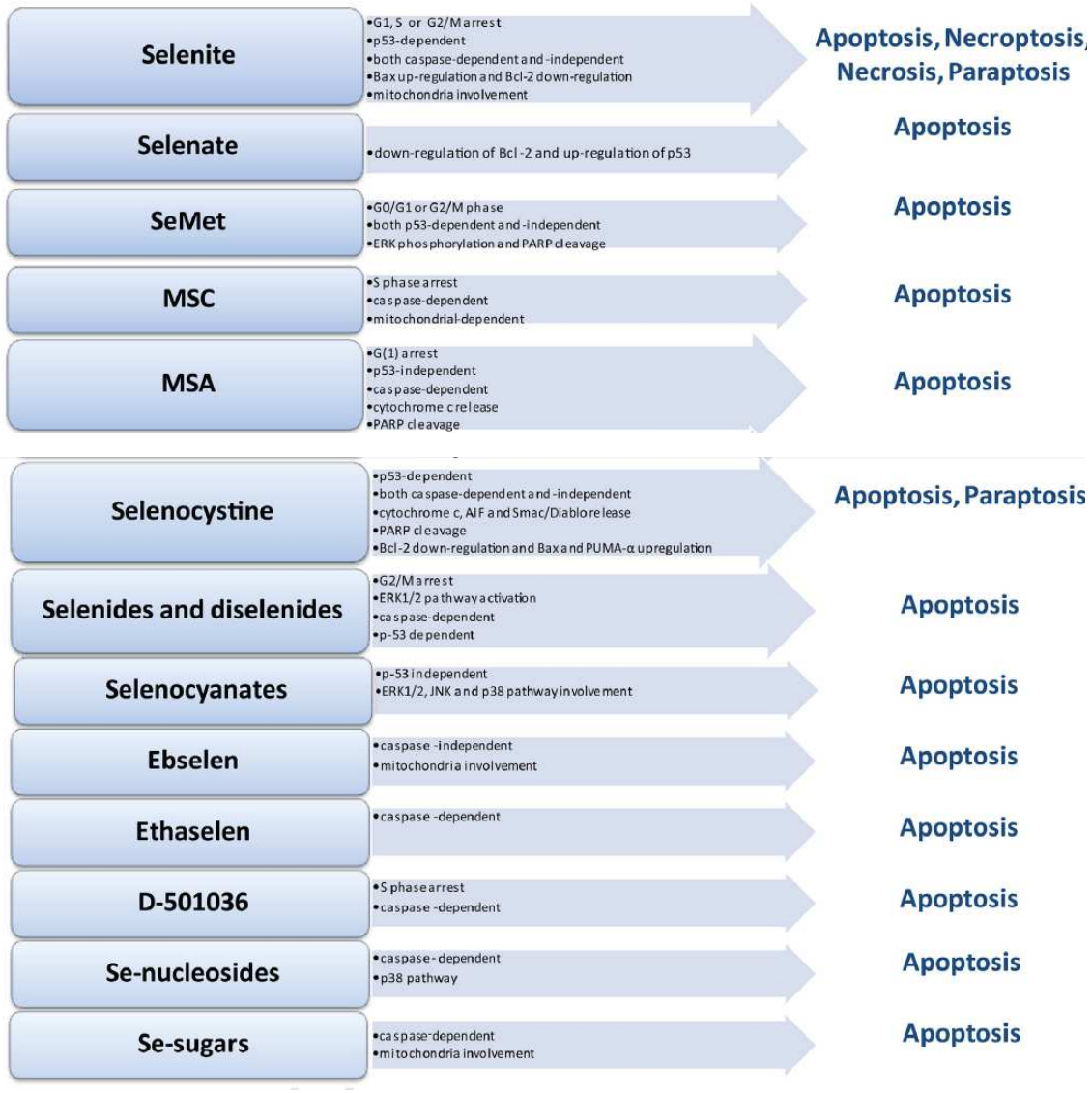
4-5 ایست چرخه سلولی و مسیرهای مرگ برنامه ریزی شده سلولی

یک تعداد زیادی از مطالعات اثبات کرده اند که در خطوط سلولی سرطان گوناگون اثرات ترکیبات سلنیوم روی ایست چرخه سلولی و مسیرهای مرگ سلولی دخیل است. اما بنا به شواهد فوق، ایست چرخه سلولی با میانجی گری و مکانیسم مرگ سلولی بسته به ترکیبات سلنیوم و فنوتیپ سلولی متفاوت است (خلاصه نویسی در تصویر 4).

سلنیت نشان داده شده است که باعث القای مسیرهای مرگ سلولی مختلف از جمله اپوپتوزیز، نکروپتوزیز، نکروز و اتوفاژی می شود. بسیاری از نویسندگان نشان داده اند که درمان سلنیت تعیین علائم ظاهری آپوپتوز، اما مکانیسم های تنظیم آپوپتوز سلنیت ناشی از نگاه بسیار پیچیده است .در ملانوم موش نژاد C57BL / 6 مدل

موش، در پروستات انسان، و سلول سرطان ریه و همچنین در سلول های سرطان خون، آپوپتوز از طریق دستگیری توزیع چرخه سلولی در زیر / G1 مرحله G1 باعث شد .از سوی دیگر، مقالات متنوع توانایی سلنیت برای جلوگیری از چرخه سلولی در S یا G2 / Mفاز، تعیین افزایش همزمان سلول در فاز زیر G1 گزارش کرده اند .بسیاری از گزارش ها در ادعا که سلنیت باعث آپوپتوز وابسته به P53 همگرا .در مورد دخالت کاسپاز، در پروستات انسان، سلول های سرطان گردن رحم و ریه، قرار گرفتن در معرض سلنیت باعث آپوپتوز مستقل از کاسپاز، در حالی که یک مسیر وابسته به کاسپاز در ریه، مزوتلیوما، استئوسارکوم، سلول های سرطان روده بزرگ و در سلول های سرطان خون مشاهده شد .در هر سلول های سرطانی، بکس بود تا تنظیم و Bcl-2was پایین تنظیم پس از درمان سلنیت سدیم .بر این اساس، آپوپتوز مرتبط میتوکندری، نشان داد توسط آزاد سیتوکروم c و میتوکندری غشای دست دادن بالقوه، در بسیاری از رده های سلولی سرطان های مختلف در معرض درمان سلنیت تشخیص داده شد .در مقابل، تنها چند مقاله القاء نکروز شده توسط درمان سلنیت را گزارش کرده اند .به تازگی، ما مهار بخشی از مرگ سلولی توسط necrostatin-1 در سلول های سرطان گردن رحم برجسته، نشان می دهد دخالتnecroptosis ، به جای نکروز، در مرگ سلولی-سلنیت ناشی .مطالعات متعدد گزارش داده اند که سلنیت سدیم autophagy ناشی از سلول های سرطانی .با این حال، نقش سدیمautophagy- سلنیت ناشی از مرگ سلولی است مورد مناقشه شده است .کیم و همکاران .گزارش شده است که سلنیت باعث مرگ سلولautophagic- سوپراکسید واسطه در سلول گلیوما. از سوی دیگر، نیز نشان داده شده است که اتوفاژی با القای سلنیت سدیم به شکل یک مکانیسم بقا در لکومیا و سلولهای سرطان ریه عمل کرده است.

سلنات معدنی نشان داده شده است به القاء آپوپتوز در سلول های لوسمی و تومور کبدی شامل پایین تنظیم Bcl-2و تنظیم کاهشی .P53 کمک می کند. لاوه بر این، تاکاهاشی و همکاران .که آپوپتوز ناشی از سلنات در سلول های انسان سرطان سنگفرشی حفره دهان را نشان داد .شایان ذکر است، دی اکسید سلنیوم ثابت شده است که به طور موثر افزایش پیشرفت لنفوسیت به -Sفاز چرخه سلولی در بیماران مبتلا به سرطان در مرحله IV، را دارد بنابراین بازگرداندن عملکرد سیستم ایمنی و کنترل پیشرفت سرطان را صورت می دهد.



تصویر 4-خلاصه حالت شناخته شده مرگ سلولی برنامه ریزی شده تولید شده توسط ترکیبات سلنیوم

راجع به ترکیبات سلنیوم آلی، SeMet نشان داده شده است که اپوپتوزیز را هم با ایجاد ایست فاز G0/G1 یا G2/M القا می کند. آپوپتوز ناشی ازSeMet ، نشان داده شده است به هر دو و مستقل، و با افزایش فسفوریلاسیون ERK و برش PARP وابسته به .P53 با توجه بهSDG ، Lanfearو همکاران تاکید که می تواند مرگ سلول های مسیر آپوپتوز را به شیوه ای مستقل P53 شوند .فرم سلنیوم متیله MSC نشان داده شده است به القاء آپوپتوز در سیستم های مدل چند .قابل ذکر است، نشان داده شده است به القاء آپوپتوز توسط توقف رشد سلولی در فاز S در مدل سلول تومور اپی تلیال پستانی ماوس .علاوه بر این، MSCمرگ سلول آپوپتوز با افزایش فعالیت کاسپاز در سلول های لوسمی پرومیلوسیتیک انسان و همچنین در سلولهای تومور سنگفرشی

تخمدان و دهان فعال می شود .حتی اگر هیچ آزادی سیتوکروم c در شناسایی شد-MSC درمان سلول های سرطانی تخمدان، MSCباعث تجمع سیتوکروم c در شیوه ای زمان و وابسته به دوز در سیتوزول سلول های سرطان خون انسان، در نتیجه نشان می دهد که اثر آپوپتوز خود را در این فنوتیپ دوم وابسته به میتوکندری .به طور مشابه، MSAنشان داده شده است به القاء آپوپتوز در خطوط مختلف سلول های سرطانی .علیه سلول های سرطانی پروستات، درمان MSA منجر به G (1) دستگیری، با کاهش و cyclin D1القاء وابسته به cyclin کیناز-مهار پروتئین p27kip1 و.p21cip1 می باشد. لازم به ذکر است که MSA اپوپتوزیز را یا در نوع وحشی p53 ، p53 موتانت و سلولهای خنثی p53 القا کرده و با اینحساب تایید می کند که بوسیله یک مسیر وابسته به p53 عمل می کند. اپوپتوزیز با القای MSA با فعالسازی کاسپازهای متعدد می باشد (کاسپازهای 3 و 7 و 8)، رهایی سیتوکروم c و تقسیم PARP همراه است.

سلنوسیستئین نشان داده است که یک مسیر اپوپتوزیز وابسته به p53 و کاسپاز را در ملانومای انسانی و سلولهای سرطان سینه تحریک کرده است. به طور خاص، برشPARP ، فعال شدن caspases چندگانه (-3، -7، -9، -8، -10)، انتشار سیتوکرومc ، -apoptosisالقا عامل (AIF) و / SMAC از میتوکندری دیابلو به سیتوزول و کوتاه سازی از پیشنهاد علائم مشخص از آپوپتوز selenocystine-ناشی از سلولهای ملانوم انسان بودند، در نتیجه نشان دهنده فعال شدن هر دو آپوپتوز بیرونی و درونی .علاوه بر بیانBclxl ، MCL-1، بد، بیک و بوک شد با درمانselenocystine ، سطح بیان نشانگر BCL-2 تحت تاثیر قرار نمی شد به طور قابل توجهی کاهش یافته است و کسانی که از Bax و PUMA-α کمی افزایش یافته است .از سوی دیگر، نویسندگان همان گزارش داد که selenocystine تعیین آپوپتوز مستقل از کاسپاز در سلول MCF-7 سرطان پستان انسان . علاوه بر این، ما به تازگی نشان داد که در سلول های سرطان گردن رحم selenocystineناشی از هر دو paraptosisو مرگ سلولی مانند آپوپتوز، دومی که توسط القاء BIM و کاسپاز 3 برش همراه است .در مقابل، کمی در مورد مکانیسم القای مرگ سلولی توسط دیگر selenides شناخته شده است. تنها اخیرا، Posser و همکارانش نشان دادند که دی فنیل دی سلنید قادر به القای اپوپتوزیز در سلولهای نوروبلاستومای انسانی توسط مسیر ERK1/2 می باشد و نیز Nedel و همکارانش نشان دادند که سایر دی سلنید ها باعث اپوپتوزیز با القای ایست چرخه سلولی سلول G2/M و فعالسازی کاسپاز و p53 می گردد.

مشتقات سلنوسیانات نشان داده شده است که اپوپتوزیز را در سلولهای سرطان انسانی با کاهش فسفریلاسیون AKt تحریک می کنند. بویژه، مشابه با آنی که در SDG مشاهده گردیده، علیه سلولهای کارسینمای مربعی خوراکی انسانی، p-XSC باعث القای JNK و p38 کیناز می شود و ERKs 1&2 و AKt را فعالسازی می کند. وانگهی، اپوپتوزیز با واسطه p-XSC بنا به اثبات وابسته به بیان p53 در سلولهای سرطان کولون انسانی است.

در میان Se هتروسیکلها، Ebselen نشان داده که یک کمبود وابسته به دوز و زمان ظرفیت غشای میتوکندری و رهایی سیتوکرومی C در سلولهای هپاتومای انسانی وجود دارد اما القای اپوپتوزیز وابسته به کاسپاز می باشد. برعکس، BBSKE مشتق مرتبط به ساختار آن مهارکننده رشد سلول سرطان زبان با تحریک اپوپتوزیز از طریق فعالسازی کاسپاز 3 است. Juang و همکارانش نشان دادند که بعلاوه D-501036 مشتق از سلنوفن تعیین کننده مرگ سلولی هم در سلولهای کارسینومای کبدی و هم در کلیه از طریق یک تجمع وابسته به دوز در فاز S با از دست رفتن همزمان هر دو فازهای G0/G1 و G2/M می باشد. بعدها، همان نویسندگان گفته اند که اپوپتوزیز با القای D- 501036 وابسته به کاسپاز می باشد همانگونه که از روی توانایی آن برای افزایش فعالیتهای کاسپاز 9 در یک حالت وابسته به دوز و زمان مشخص است.

آپوپتوزیز مکانیسم مرکز سلول اصلی بود که با یا Se-نوکلئوزیدها یا Se-قند تحریک می شد. Kim و همکارانش گزارش دادند که Se-نوکلئوزید یوریدین اپوپتوزیز را در سلولهای سرطان انسانی تحریک کرد که دربرگیرنده مسیر p38 ،کاسپاز 2 و 3 و تا حد کمتری کاسپاز 8 و کاسپاز 9 می باشد. Guo و همکارانش بعلاوه روشن کردند که گزیلیتول Se و سوکروز Se باعث القای اپوپتوزیز میتوکندریایی با تخلیه ظرفیت غشای میتوکندری و فعالسازی کاسپاز 3 در سلولهای سرطان کبد می گردد.

علی رغم این حقیقت که رشته SeNP توجه روزافزونی را دریافت کرده است، در حال حاضر خیلی کم درباره مکانیسمی که با آن SeNP فعالیت ضدپرولیفراتیو خود را وارد می کند می دانند. اگرچه ساز و مرگ سلولی به نظر می رسد به شدت توسط سطح SeNPمولکول کار می کند تحت تاثیر قرار گرفته، آپوپتوز گزارش شده است به مسیر مرگ سلولی اصلی .کنگ و همکاران گزارش کردند که SeNPرشد سلول های سرطانی پروستات را مهار بخشی از آپوپتوز با واسطه کاسپاز، که از طریق فعال شدن مسیر AKT / MDM2بود. SeNP که با پلی

ساکاریدهای U. pinnatifida کار می کند اپوپتوزیز را در سلولهای ملانوی انسانی از طریق مسیرهای با میانجی گری میتوکندری القا می کنند.

5-5 اثرات اپی ژنیک ترکیبات سلنیوم

معدودی مطالعات اخیر نیز به اثرات شیمی درمانی ترکیبات سلنیوم برای مهار هسیتون داستیلاز (HDAC) مرتبطند. HDACsدر تنظیم بیان ژن دخیل هستند و وعده اهداف ضد سرطان، در بسیاری از سرطان ها تنظیم مثبت-α .کتو γ-methylselenobutyrate (KMSB)-و β-methylselenopyruvate (MSP) شبیه مهار کننده های اسید چرب با زنجیره کوتاه ازHDACs ، و در طول واکنش ترانس از SeMet و SMC شکل گرفته است .هر دو KMSB و MSP اند در شرایط in vitro نشان داده شده است به عمل به عنوان مهارکننده رقابتی .HDAC این متابولیت ها با این حال تنها در سلول های که در آن ترانس فعال هستند تشکیل شده است MSA .همچنین پیشنهاد شده به مهار فعالیت HDAC در سلول لنفوم سلول B بزرگ منتشر، و همچنین در کارسینوم سلول سنگفرشی مری .در دومی، القاء استیله از H3 هیستون در Lys9 مشاهده شد . سلنیت مطابق با MSA نیز نشان داده است برای افزایش سطح لیزین استیله 9 در H3 هیستون و کاهش سطح متیله H3-LYS و 9 در سلولهای سرطان پروستات .در مطالعه مشابه، کاهش کلی از فعالیت deacetylase هیستون و متیلاسیون DNA نیز مشاهده شد .در سرطان پستان اثرات متمایز برای MSA و سلنیت، که در آن MSAکاهش H3K9me3 و افزایش H4K16ac نشان داده شد مشاهده شده است، در حالی که سلنیت کاهش histonemarkدوم .مکانیسم پیشنهاد پشت اثرات سلنیت و MSA اعتقاد بر این است که از طریق اکسیداسیون باقی مانده حفظ Cys را، شناخته شده برای اخلال در فعالیت های کلاس من HDACs شود، و در نتیجه از مکانیسم اساسی SeMet و SMC متفاوت است. ترکیبات سلنیوم ممکن است با اینحساب دو مکانیسم مجزای مهار HDAC را داشته باشد.

6-سلنیوم در آنژیوژنز و پروسه های متاستاز

آنژیوژنز بنا به تعریف به شکل تشکیل میکروعروق از عروق موجود است که یک مرحله حیاتی و اجباری در ایجاد تومور توپر و متاستاز می باشد. در حال رشد است و حمایت از شواهدی وجود دارد که سه ممکن است عروق تنظیم و اثرات ممکن است در ترکیبات سلنیوم استفاده بستگی دارد وجود دارد .به عنوان مثال، پایین تنظیم

سطوح mRNA از متالوپروتئاز ماتریکس(MMP-2، 9، 14، 15، 16، 24)، مهار کننده های بافت متالوپروتئینازهای (TIMPs)و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمال (EGFR)پس از درمان سلنیت شده است در مشاهده فرهنگ گذشت کم بیوپسی گرفته شده است سلول های گلیوما .(IPSB-18)دیگران یافته های مشابه که در آن سلنیت باعث افزایش از دست دادن MMPدر سلول سرطان روده بزرگ را گزارش کرده اند MSA . نیز نشان داده است به علت کاهش بیان ترشح و پروتئین از MMP-2و .TIMP-1این پیشنهاد شده است به طریق مهار طرفدار MMP-2فعال واسطه سرکوب بیان MT1-MMP، که به نوبه خود از طریق سرکوب فعالیت NF-kBواسطه رخ می دهد. شکل فعال MMP-2 نیز در سلولهای HT1080 بعد از درمان با متیل سلنول کاهش یافته است. در همان مطالعه متیل سلنول میزان پروتئین TIMP-1 و TIMP-2 را افزایش داد.

فاکتور رشد اندوتلیالی عروقی (VEGF) یک پروتئین اصلی در آنژیوزنز می باشد که تحریک کننده تشکیل عروق خونی جدید است. سلنیت در بسیاری مطالعات نشان داده شده است که احتمال مهار VEGF را دارد و باز براین باورند که در یک حالت مستقل از MAPK رخ می دهد. سلنیت نیز نشان داده شده است به مهار بیان-LPS ناشی از TGFβ-1 و VEGF و همچنین IL-6 در سلول های سرطان پروستات .در مطالعه مشابه، مهار انتقال از NF-kBزیر واحد p65 به هسته نیز مشاهده شد .متاستاز سلول های سرطانی پستان استخوان به همین ترتیب، MSAدرمان منجر به سطوح VEGF کاهش یافته است MSA .نیز بیان HIF-1α و ترشح VEGF در سلول لنفوم و در سلول های سرطانی پروستات را مهار .سلول های ملانوم تحت درمان با سلنیت نه تنها مهار بیان VEGF، بلکه کاهش هیپوکسی-القا عامل-1 α (HIF-1α)و مهار .IL-18 درمان موش متاستاتیک و سلول سرطان پروستات انسان با MSA نیز کاهش می یابد سطح HIF-1α و کاهش VEGF و .GLUT1 در این مدل، کاهش قابل توجهی در دانسیته مویرگ ها، و ترویج عادی عروقی نیز مشاهده شد .به طور مداوم، موش همراه با سطح نسبی بالا از سلنیت (3 پی پی ام) به نمایش گذاشته کاهش تراکم مویرگ ها .اثر تراکم مویرگ ها به نظر می رسد کاملا سریع، با کاهش قابل توجهی تنها پس از سه روز دیده می شود .مطابق با سلنیت وMSA ، MSC گزنوگرافت گزارش شده است به علت کاهش HIF-α 1 و 2 سطح در کارسینوم سلول کلیویCRC .، HCT-8 (یکنواخت ضعیف متفاوت) و(HT-29 متوسط تمایز تومور با مناطق غده تنه تالوس) به مطالعه عروق تومور استفاده شده است MSC .به مهار قابل توجهی رشد تومور، کاهش تراکم عروق کوچک، و عروق نرمال تر در هر

دو گزنوگرافت کولورکتال منجر شده است .مدل های دیگر (سر انسان و مدل های گردن سلول سنگفرشی سرطان) پیوند گزنوگرافت استفاده شده است برای اثبات کاهش تراکم عروق کوچک در و بلوغ عروقی MSC از طریق HIF-1αو VEGF افزایش یافته است .در سلول (TIME) تلومراز جاودانه اندوتلیال عروق، تراکم عروق کوچک در تومور در گروه تحت درمان MSA بالا توسط بیش از نیمی از شاهد کاهش نشان داد .در مدل موش برهنه مبتلا به سرطان هورمون پروستات مقاوم به درمان، سلنیت به ترکیبات سلنیوم موثر ترین استفاده می شود (در مقایسه باSeMet ، selenocystine و مخمر سنلیوم دار) با کاهش قابل توجهی در اندازه تومور، متاستاز به غدد لنفاوی، و تراکم مویرگ ها نشان داده شد. در انسان سلولهای اندوتلیالی ورید جنینی (HUVEC)، p38 MAPK نشان داده شده که یک میانجی کننده جریان بالایی کلیدی برای القای خاص متیل سلنول آپوپتوزیز وابسته به کاسپاز اندوتلیالی عروقی است.

در متاستاز خودبخودی کارسینومای ریه Lewis موش C57BL/6، MSA به طور معنی داری میدان متاستازی ریه را کاهش می دهد و غلظتهای پلاسمایی VEGF پایه فاکتور رشد فیبروبلاستی و فاکتور رشد مشتق از پلاکت-BB را کاهش می دهد. در یک مدل موش ملانومای موشی C57BL/6 متاستاز توموری با سلنیت سرکوب گردید. برعکس، متابولیت فعال غیرردوکس SeMet بر هیچ یک از اندازه گیری هایی که قبلا اشاره گردید اثری نداشته است.

7-سلنیوم و پاسخ ایمنی

هرچند یک توده شواهد برای اهمیت Se برای پاسخ ایمنی در سطوح تغذیه ای بویژه در پاسخ های ایمنی ویروسی جمع آوری شده است، تعجب آور است که هنوز درباره اثرات Se روی سیستم ایمنی در دوزهای بالاتر/شیمی درمانی در سرطان اطلاعات اندکی دانسته شده است. یک مطالعه اولیه در موش ها افزایش فعالیت سلول NK و پاسخ تقویت شده سیتوتوکسیکی سلول NK را نشان داد. این امر توسط سایرینی حمایت شده است که نشان می دهد تامین مکمل باعث بیان تقویت شده سیتوتوکسیک سلول NK خودبخودی در سلولهای طحال و سیتوتوکسیته T لمفوسیت های سیتوتوکسیک در سلولهای ترشحی صفاقی در موشها می گردد. در یک سیستم غشای لیپیدی دولایه Se سیتوتوکسیته سلول NK را تقویت کرده است. تامین مکمل سلنیت در یک مدل موش نیز منجر به تشکیل تعداد معنی دار بالاتری از IL-2R/cell با میل بالا می گردد. همین اواخر، درمان

با سلنیت روی سلولهای توموری منجر به از دست رفتن بیان HLA-E گردید و باعث قابلیت استعداد افزایش یافته به سلولهای NK مثبت 2Aی گروه CD94/NK گردید. مکانیسم های پایه زیر این اثرات تا حدزیادی نامشخص باقی مانده است.

8-اظهارات نتیجه گیری

ترکیبات سلنیومی مواد ضدپرولیفراتیو قوی می باشند که ملایم ترین اثرات را روی بافتهای طبیعی و با تحمل خوب بالینی دارند. مکانیسم دقیق که با آن فعالیت ضدتوموری میانجی گری می شود مشخص نیست، هرچند مکانیسم های بیشماری مطرح گردیده است و بسته به ترکیب و سیستم بررسی شده مجزا می باشد. سلنات به طور خوراکی نشان داده شده است که در دوز 60 میلیگرم در روز خوب تحمل می شود و با ملایم ترین کارایی تک عاملی مشابه با سایر ترکیبات ضدآنژیوژنیکی در یک مطالعه فاز یک با نشان باز نشان داده شده است. اتاسلن یک ترکیبی است که به نظر خیلی نویدبخش می آید و احتمال می رود که ظرفیت کامل ترکیبات سلنیومی به عنوان مواد ضدسرطانی در هم سرطانهای توپر و هم هماتولوژیکی تنها زمانی درک شود که ترکیبات تومور تازه هدفمند سلنیوم/SeNP ایجاد شده باشد و در آزمونهای تحقیقاتی تست شده باشد. ممکن است نیز نیاز به ایجاد درمانهای ترکیبی منطقی باشد که بتواند داشتن اثرات سینرجیک یا اضافی را پیشگویی کند. تا به اینجا، درک مکانیسم های پایه از ترکیبات سلنیوم خاص یک خصوصیت اساسی است.

ترجمه فا
TarjomeFa.Com

این مقاله، از سری مقالات ترجمه شده رایگان سایت ترجمه فا میباشد که با فرمت PDF در اختیار شما عزیزان قرار گرفته است. در صورت تمایل میتوانید با کلیک بر روی دکمه های زیر از سایر مقالات نیز استفاده نمایید:

✔ لیست مقالات ترجمه شده

✔ لیست مقالات ترجمه شده رایگان

✔ لیست جدیدترین مقالات انگلیسی ISI

سایت ترجمه فا ؛ مرجع جدیدترین مقالات ترجمه شده از نشریات معتبر خارجی