

درستی یا نادرستی نقش ویتامین B17 در درمان سرطان

پروانه مقامی^{۱*}، مهران حبیبی رضایی^۲، علی اکبر موسوی موحدی^۳ و^۴

چکیده

آمیگدالین (به نامهای لاتریل یا ویتامین B17 شناخته شده است) یک ترکیب سیانوژنیک گیاهی است که به خصوص در هسته گیاهان خانواده گل سرخیان مثل زردآلو، هلو و گیلاس وجود دارد. براساس پژوهش‌ها، آمیگدالین دارای خاصیت ضد سرفه، ضد آسم بوده و همچنین روی سیستم گوارشی اثرات مطلوبی دارد. اثرات دارویی آمیگدالین مانند مهار فیروز کلیوی، پیشگیری از فیروز ریوی، مقاومت در برابر آسیب ناشی از کاهش اکسیژن در ریه، مهار یا تنظیم سیستم ایمنی، تنظیم سیستم ایمنی، ضد تومور، ضد التهاب و زخم معده گزارش شده است. با اینحال، در مورد اثرات این ماده به عنوان یک محصول طبیعی گزارش‌های متناقضی منتشر شده است. در سال‌های اخیر با تاکید بر خواص ضد سرطانی و سمی آمیگدالین مطالعات گسترده‌ای جهت بررسی اثرات دارویی، انجام شده است که منجر به پیشرفت داروهای ضد سرطانی جدید و تعیین مکانیسم ضد سرطانی آن شده است. در این مقاله با مرور تحقیقات انجام شده در مورد خواص درمانی آمیگدالین، نظرهای موافق و مخالف و نیز نقش این ترکیب در پیشگیری و درمان سرطان ارائه می‌شود.

واژگان کلیدی: آمیگدالین، ویتامین B17، ضد سرطان، هسته سیب، سیانوژن.

- * عهده دار مکاتبات، تلفن: ۶۱۱۳۳۸۱، پست الکترونیکی maghami.p@ut.ac.ir
۱. استادیار دانشگاه آزاد، واحد علوم تحقیقات، دانشکده علوم پایه، گروه زیست‌شناسی
 ۲. دانشیار دانشکده زیست‌شناسی، دانشگاه تهران، ایران
 ۳. استاد مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران، ایران
 ۴. رئیس کرسی یونسکو در تحقیقات بین‌رشته‌ای در دیابت، دانشگاه تهران، ایران

معرفی آمیگدالین

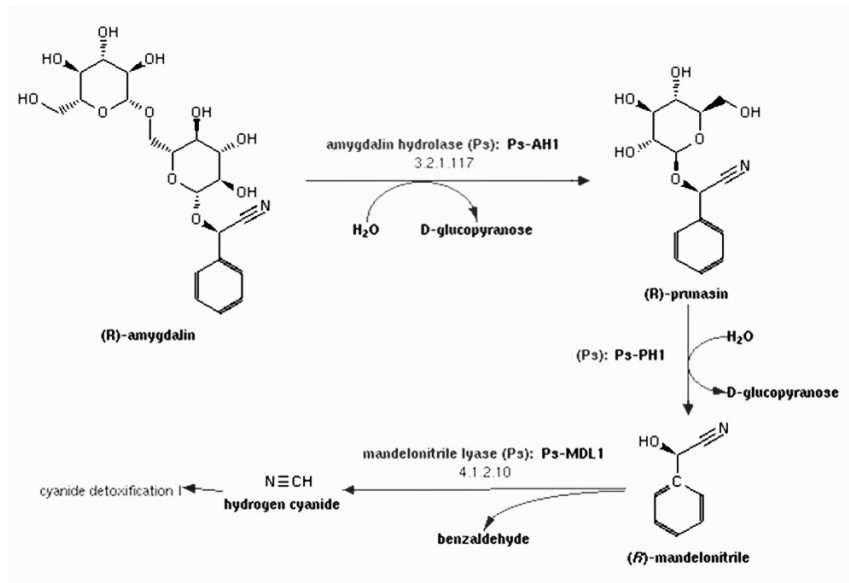
باستان است که از آن اجرای مجازات اعدام موسوم به «مجازات هلو» (مرگ با مسمومیت سیانید) استفاده می شده است. این ماده برای اولین بار در سال ۱۸۳۰ از هسته بادام تلخ (Prunus amygdalus) جدا سازی شد و ساختار شیمیائی آن در سال ۱۹۲۳ گزارش شد. استفاده از این ماده به عنوان یک داروی کمکی در سرطان از سال ۱۸۳۷ مطرح شد و پزشکان روسی نیز از سال ۱۸۴۵ از آن برای درمان سرطان از آن استفاده کردند [۳]. بدین ترتیب آمیگدالین در اواسط قرن نوزدهم در آمریکا و حتی روسیه به عنوان داروی غیر رسمی علیه سرطان شناسائی و مورد تجویز قرار گرفته است. ادعای سنتز مشابه آن به نام لاتریل با ساختار مانونیتریل -β-گلوکورونیک اسید در سال ۱۹۶۱ توسط ثبت و به عنوان داروی عمومی ضد سرطان معرفی شد. بعدها معلوم شد که امکان سنتز لاتریل میسر نبوده و محصولات به فروش رسیده با این نام به صورت غیر قانونی عمدتاً حاوی آمیگدالین بوده است. با اینحال در نهایت لاتریل در سال ۱۹۷۷ ساخته شد. در دهه هشتاد میلادی استفاده از آمیگدالین و تحت نام لاتریل در آمریکا و اروپا به صورت گستره رایج شد [۴]. با اینحال لاتریل نوع نیمه سنتزی و ساده تر آمیگدالین است که بطور معمول از هیدرولیز هسته هلو ساخته می شود. از طرف دیگر، به آمیگدالین و لاتریل به غلط نام ویتامین B17 اطلاق می شود در صورتیکه هیچکدام از آنها ویتامین نیستند! اگر چه استفاده از این ترکیبات به عنوان تکمیل درمان سرطان تبلیغ و ترویج شده است با این حال، بسیاری از مطالعات نه تنها بر بی اثر بودن آنها در درمان سرطان دلالت دارند بلکه در دریافت دهانی، بدلیل مسمومیت ناشی از سیانید سمی یا کشنده محسوب می شود. از اینرو، در منابع پزشکی از ترویج لاتریل برای درمان سرطان به عنوان نمونه های بارز حقه بازی با نیت درآمد زائی در تاریخ پزشکی نام برده شده است [۵]. موسسه ملی سرطان آمریکا اظهار داشته است که لاتریل دارای اثراتی مانند سردرد، سرگیجه، تهوع و عوارض جدی مانند فشار خون پایین، آسیب های کبدی و عصبی و کما و مرگ است که دقیقاً مانند عوارض مسمومیت با سیانید می باشد. مصرف دهانی لاتریل نسبت به مصرف تزریقی آن عوارض بیشتری دارد.

نام آمیگدالین (ویتامین B17) از آمیگدالا به معنی بادام گرفته شده است. این ترکیب از خانواده نیتیلوزاید ها می باشد و با نام های متفاوت مانند ویتامین B17، نیتیلوزید، مندلونیتریل و لاتریل نامیده شده است.

آمیگدالین یا مندلونیتریل-β- جنتیویوزاید، یک گلوکوزید سیانوژنیک با منشأ گیاهی محلول در آب است که از سه جز ساختاری شامل جنتیویوز (دی ساکارید متشکل از دو واحد D-β-گلوکز با نام معادل آمیگدالوز)، سیانید و بنزالدهید تشکیل شده است. از بین دو ایزومر آن، صرفاً راست بر (R) آمیگدالین طبیعی بوده و فعال است حال آنکه ایزومر S آن (نئو- آمیگدالین)، غیر فعال محسوب می شود. هیدرولیز آمیگدالین به نحوی است که دو آنزیم آمیگدالین هیدرولاز (EC ۳,۲,۱,۱۱۷) و پروناسین هیدرولاز (EC ۳,۲,۱,۱۱۸) در یک توالی واکنشی دو مرحله ای روی آمیگدالین عمل کرده و با حذف دو مولکول گلوکز، در نهایت با عملکرد آنزیم مندلونیتریل لیاز (EC ۴,۱,۲,۱۰) موجب رهایش بنزالدهید و سیانید هیدروژن (HCN) می شوند. آنزیم های مزبور به مجرد خرد شدن دانه بادام نم دار رها می شوند. برخی از باکتری های روده انسان نیز ممکن است دارای فعالیت های گلیکوزیدازی مزبور باشند که در نتیجه خوردن آمیگدالین در غیاب این آنزیم های گیاهی نیز می تواند موجب رهایش سیانید و بروز مسمومیت ناشی از آن شود. شکل ۱ واکنش های منجر به رهایش سیانید را ارائه نموده است.

این ترکیب در بیش از ۸۰۰ نوع گیاه از جمله هسته خانواده گل سرخیان مثل زردآلو، هلو، گیلاس وجود دارد به طوریکه در بادام تلخ حدود (۵٪) و در هسته زرد آلو (۸٪) آمیگدالین وجود دارد. استفاده از این دانه ها در طب سنتی چینی و طب مصر باستان و حتی در میان قبایل بومی آمریکا نیز رونق چشمگیری داشته و از دیر باز نزد اقوام اسکیمو، هانزا و آبکاسی به عنوان یکی از منابع غذایی اصلی محسوب شده است. قابل توجه آنکه، در این قبایل هیچ گاه مواردی از سرطان گزارش نشده است [۲-۱]. از طرف دیگر، قدیمی ترین کاربرد شناخته شده برای آمیگدالین مربوط به مصریان

درستی یا نادرستی نقش ویتامین B17



شکل ۱. مراحل تبدیل آمیگدالین و واکنش های رهایش سیانید.

سنتز ماده فعال سطحی را در ریه حیوانات آزمایشگاهی مبتلا به بیماری های تنفسی تحریک نموده و باعث بهبود بیماری می گردد [۴].

۲) اثر روی سیستم گوارشی

بنزالدنید حاصل از تجزیه آنزیمی آمیگدالین نقش مهمی در مهار فعالیت پپسین و اثر روی هضم غذا دارد. بر اساس تحقیقات این ترکیب نقش مهمی در بهبود بیماری های حاد معده و آتروفی معدی در موش ها دارد. همچنین باعث درمان زخم معده می گردد [۴].

۳) اثر تسکین درد

آزمایش های حیوانی نشان داده است که آمیگدالین نقش مهمی در تسکین درد و از بین بردن التهاب دارد. مکانیسم عمل آن مهار پروستا گلاندین ها و سنتز نیتريت اکسید در کاهش درد و ضد التهاب می باشد [۴].

سازمان نظارت بر دارو و غذای آمریکا یا FDA تاثیر مثبت آمیگدالین و لاترایل بر علیه سرطان اصولاً بر هیچ بیماری دیگری را تایید نکرده است. از طرف دیگر، برخی از تحقیقات، اثرات ضد آسم، ضد سرفه، ضد التهاب، ترمیم زخم، تنظیم سیستم ایمنی و همچنین اثرات دارویی مثل مهار فیبروزیس کلیه (ایجاد مقاومت به افزایش اکسیژن که باعث صدمه به کلیه می شود) به آن نسبت داده و اثر بخشی آنها در درمان بیماری های پوستی مثل ناهنجاری های رنگدانه ای، جذام و سرطان روده بزرگ را گزارش کرده اند [۴].

اثرهای دارویی آمیگدالین (B17)

۱) اثر ضد سرفه و ضد آسم

با خوردن آمیگدالین این ترکیب به سیانید تییدروژن و بنز آلدنید تجزیه می گردد. سیانید تییدروژن با کاهش حرکات تنفسی باعث درمان سرفه و آسم می شود. تحقیقات نشان داده است این ترکیب

[۱۱]. اما کاربرد و تولید امیگدالین در مکزیک قابل توجه می باشد بطوریکه به عنوان درمان جانبی و یا همراه با سایر روش های درمانی سرطان مورد استفاده قرار می گیرد [۱۲]. نتایج تحقیقات زیادی خاصیت ضد سرطانی امیگدالین و سایر ترکیبات قندی سیانوژنیک را به عنوان دارو هایی با توان ضد سرطانی گزارش نموده اند [۱۳]. در سال های اخیر مکانیسم های ضد سرطانی امیگدالین طی آزمایشات متعددی مشخص گردیده است. خاصیت القا مرگ برنامه ریزی شده (آپوتوز) در سلول سرطانی HELA توسط امیگدالین [۱۴] و اثر مهار آمیگدالین روی رشد سلول های سرطانی روده با مکانیسم مهار بیان ژن چرخه سلولی تعیین کرده اند. القا مرگ سلولی (آپوتوز) در سلول های سرطانی پروستات از طریق تنظیم بیان ژن های مربوط به آپوتوز را اثبات نموده است [۱۵]. اثر مهار آمیگدالین روی رشد سلول های سرطانی وابسته به غلظت این ترکیب مشخص شده است بطوریکه با افزایش غلظت امیگدالین در محیط کشت، مهار رشد سریعتر اتفاق می افتد [۱۶]. به عنوان جمع بندی نهایی در مورد اثرات ضد سرطانی ادعا شده برای امیگدالین، با وجود اثرات امیگدالین در مهار رشد سلول های سرطانی و القا مرگ سلولی، با اینحال، تاکنون مکانیسم دقیق عملکرد آن مشخص نشده است. آزمایشات بالینی و بسیاری از تحقیقات گذشته نشان می دهد بادام تلخ اثر ضد سرطانی پایداری ندارد ضمن اینکه مصرف دز بالای آن باعث علائم بالینی مثل سردرد و واکنش های سیستم معدی- روده ای می گردد [۱۷].

۷ اثرات امیگدالین در دیابت

دیابت از شایع ترین بیماری های غدد درون ریز محسوب می شود که عمدتاً با روش های شیمیایی درمان می گردد. البته درمان سنتی دیابت با استفاده از برخی گیاهان و یا عصاره های گیاهی در سراسر جهان نیز شناخته شده است ادعا شده است که امیگدالین فعالیت آنزیم های لوزالمعده را تسریع می کند لذا این موضوع می تواند ساخت و رهایش انسولین را افزایش داده و این هورمون هم از شکسته شدن گلیکوژن در کبد و در نتیجه افزایش آن در خون جلوگیری کرده و از سوی دیگر ورود گلوکز به درون بسیاری از

۴) تحریک مرگ برنامه ریزی شده (آپوتوز) در

فیرو بلاست کلیه انسان

امیگدالین با افزایش فعالیت آنزیم کلاژناز نوع ۱ که توسط سلول های فیرو بلاست کلیه انسان ترشح می شود، باعث مهار بیان ژن کلاژن نوع ۱ و تکثیر سلولی و القا مرگ برنامه ریزی شده در فیرو بلاست های کلیه می گردد [۶].

۵) اصلاح عملکرد سیستم ایمنی

افزایش قابل ملاحظه پلی هیدرکسی آلکانوئیت (تولید لئوسیت های خون محیطی را افزایش می دهد) توسط امیگدالین باعث افزایش عملکرد سیستم ایمنی می گردد. بنابراین در درمان بیماری های ارترو اسکروز نقش مهمی دارد [۴].

۶) اثرات ضد سرطانی امیگدالین

در چهل سال اخیر امیگدالین. یکی از شایعترین داروها در درمان غده های سرطانی بوده است. تجزیه و تحلیل های مرکز سرطان آمریکا نشان داد که شکل های وریدی و خوراکی امیگدالین توسط مرکز استاندارد تولید دارو تایید نشده است [۷]. برخلاف عدم تایید امیگدالین توسط مراجع دارویی رسمی، بسیاری از آمریکایی ها از زمان های گذشته از این ترکیب که در مکزیک تولید می گردد استفاده می کنند. طی تحقیقی که مرکز سرطان آمریکا روی ۲۲ بیمار سرطانی انجام داد، نشان داده شد که از ۲۲ نفر تنها ۶ نفر به درمان با لاترایل اثر مثبت نشان دادند که این نتیجه نمی تواند خاصیت ضد سرطانی این ترکیب را ثابت کند [۸]. اداره غذا و دارو آمریکا (FDA) محصولات امیگدالین (لاتریل) را در سال ۱۹۷۹ یک ترکیب سمی معرفی کرده و اعلان کرد که این ماده بشکل دارو قابل استفاده نبوده و جزء داروهای غیر مجاز است [۹]. در سال ۱۹۸۰ کاربرد امیگدالین برای درمان بیماران مبتلا به سرطان پیشرفته به کار گرفته شد. اما مجدداً نتایج تحقیق مرکز سرطان آمریکا در مورد اثر این ترکیب در درمان سرطان ثابت کرد که امیگدالین نقش ضد سرطانی ندارد در سال ۱۹۸۷ واردات امیگدالین به آمریکا متوقف شد [۱۰]. در انگلیس هم دارو هایی که تولید سیانید می کنند به عنوان دارو های که فقط تحت نظر پزشک قابل استفاده است، معرفی شد

حدود ۳ میلی گرم آمیگدالین موجود می باشد که این میزان نسبت به دز سمی بسیار ناچیز می باشد خوردن یک سیب در روز می تواند برای سلامت انسان مفید باشد [۲۱]. امید است با شناخت بیشتر از گیاهان و میوه و هسته های آنها و شناخت ترکیبات ملکولی آنها الگوهای مناسبی برای طراحی داروهای طبیعی گشوده شود.

مراجع

- [1] Corson, T. Crews, C. (2007) (Molecular understanding and modern application of traditional medicines, Triumphs and trials Cell, Vol. 130, PP. 769-774.
- [2] Krebs, E. (1970) The Nitrilosides (Vitamin B-17)-Their Nature, Occurrence and Metabolic Significance (Antineoplastic Vitamin B-17). Journal of Applied Nutrition, Vol. 22, No. 3 and 4.
- [3] Mirmiranpour, H. Khaghani, S. Zandieh, A. Khalilzadeh, O. Gerayesh-Nejad, S. Morteza, A. (2012) Amygdalin inhibits angiogenesis in the cultured endothelial cells of diabetic rats. Indian J Pathol Microbiol, Vol. 55, PP. 211-4
- [4] Zuoqing, S. Xiaohong, X. (2014) Advanced research on antitumor effects of amygdalin, Journal of Cancer Research and Therapeutics, Vol. 10, Special Issue 1. PP. c3-c7.
- [5] Nightingale SL (1984). «Laetrile: the regulatory challenge of an unproven remedy». Public Health Rep 99 (4): 333-8.
- [6] Chang, H. Shin, M. Yang, H. Lee, J. Kim, Y. Lee, M. et al. (2006) Amygdalin induces apoptosis through regulation of Bax and Bcl expressions in human DU145 and LNCaP prostate cancer cells, Biol Pharm Bull, Vol. 29, PP. 1597-602.
- [7] Ellison, N. Byar, D. Newell, G. (1978) Special report on Laetrile: The NCI Laetrile Review. Results of the National Cancer Institute's retrospective Laetrile analysis. N Engl J Med, Vol. 299, PP. 549-52
- [8] Milazzo, S. Ernst, E. Lejeune, S. Boehm, K. Horneber, M. (2011) Laetrile treatment for cancer, Cochrane Database Syst Rev, Nov 9; (11).
- [9] Davignon, J. Trissel, L. Kleinman, L. (1978) Pharmaceutical assessment of amygdalin (Laetrile) products. Cancer Treat Rep, Vol. 62, PP. 99-104.
- [10] Curran W. (1980) Law-medicine notes. Laetrile for the terminally ill: Supreme Court stops the nonsense. N Engl J Med, Vol. 302, PP. 619-21.
- [11] Bolarinwa, I. Orfila, C. Morgan, M. (2014) Amygdalin content of seeds, kernels and food products commercially-available in the UK. Food Chem, Vol. 152, PP. 133-9.

سلول ها را نیز تسهیل می کند. تیمار موش صحرایی دیابتی با آمیگدالین و عصاره بادام کوهی باعث کاهش معنی دار گلوکز سرم در زمان های ۸ و ۸ ساعت بعد از آخرین تیمار گردیده است که در نتیجه بیان شده است، آمیگدالین توانایی کاهش قندخون موش های صحرایی دیابتی را دارد [۱۸-۱۹].

سمیت آمیگدالین

آزمایش های مربوط به سمیت آمیگدالین نشان می دهد استفاده این ترکیب به شکل خوراکی اثرات سمی بیشتری نسبت به تزریق وریدی آن دارد. مقدار کشنده آمیگدالین از طریق خوردن ۸۸۰ (mg/kg) وزن بدن می باشد درحالی که مقدار کشنده از راه تزریق وریدی ۲۵۰۰۰ mg/kg می باشد. تحقیقات نشان داده که علت این امر هیدرولیز آمیگدالین توسط میکروب های روده است. پس از مصرف خوراکی آن میکروب های روده باعث هیدرولیز آمیگدالین به سیانید نیدروژن می گردد. با مهار رشد میکروب ها در موش ها مقدار mg/kg ۳۰۰ وزن بدن در موش ها ایجاد مرگ نکرده است در حالی که در موش های بدون مهار رشد میکروبی میزان مرگ و میر ۶۰٪ گزارش شده است [۲۰]. در انسان میزان ۴ گرم در روز بمدت ۱۵ روز سمیت شدیدی ایجاد کرده است بنابراین پاسخ سمی توسط سیستم گوارشی در همه موجودات شایع است. پاسخ های سمی سیستم گوارشی در عدم حضور آمیگدالین از بین میرود و میزان دز ۰,۶-۱ گرم در روز بصورت خوراکی سمیت ندارد [۴].

نتیجه گیری

در زمینه اثرات ضد سرطانی آمیگدالین (که به غلط ویتامین B17 نیز نامیده می شود) انجام شده است با اینحال علیرغم ادعاهای مرتبط با اثرات درمانی ویتامین آن بر علیه سرطان، دیابت، آرترواسکلروز، جذام و سایر بیماری ها تاکنون اثرات درمانی آن توسط مراجع علمی و بهداشتی معتبر تأیید نشده است. با توجه به اینکه میزان کم (حدود ۰,۶-۱ گرم در روز) آمیگدالین اثرات سمی ندارد [۴] لذا مصرف طبیعی آن از طریق استفاده گیاهان خانواده گل سرخیان مثل زردآلو، هلو، گیلاس در حد مجاز بلا مانع است. از آنجا که در هر یک گرم دانه های سیب

درستی یا نادرستی نقش ویتامین B17

- [17] Shils, M. Hermann, M. (1982) Unproved dietary claims in the treatment of patients with cancer. Bull N Y Acad Med, Vol, 53, PP. 323,40 .
- [18] Bailey, C. Day, C. (1989) Traditional plant medicines as treatments for diabetes. Diabetes Care, Vol. 12, PP. 553-8.
- [۱۹] غیبی، ن. صوفی آبادی، م. ثابت، س. جهانی هاشمی، ح. کریم فر، م. (۱۳۹۳) اثر عصاره ریشه بادام کوهی بر قندخون در موش های صحرایی سالم و دیابتی، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی ایلام، دوره بیست دوم، شماره دوم، ۳۲-۳۸
- [20] Carter, J. McLafferty, M. (1980) Goldman P. Role of the gastrointestinal microflora in amygdalin (laetrile) induced cyanide toxicity. Biochem Pharmacol, Vol.29, PP.301-4
- [۲۱] پروین مقامی، علی اکرموسوی موحدی « درمان با سیب » نشریه نشاء علم، مجلد ۵، شماره ۱، صفحات ۶۶-۶۲ سال ۱۳۹۴.
- [12] Questionable cancer practices in Tijuana and other Mexican border clinics. (1991) CA Cancer J Clin, Vol. 41, PP. 310-9.
- [13] Syrigos, K. Rowlinson-Busza, G. Epenetos A. (1998) In vitro cytotoxicity following specific activation of amygdalin by beta-glucosidase conjugated to a bladder cancer-associated monoclonal antibody. Int J Cancer, Vol. 78, PP. 712-9.
- [14] Kwon, H. Hong, S. Hahn, D. Kim. J. (2003) Apoptosis induction of Persicae Semen extract in human promyelocytic leukemia (HL-60) cells. Arch Pharm Res, Vol. 26. PP. 157-61.
- [15] Milazzo, S. Lejeune, S. Ernst, E. (2007) Laetrile for cancer: A systematic review of the clinical evidence. Supportive Care Cancer, Vol.15, PP.583-95.
- [16] Chen, Y. Ma, J. Wang, F. Hu, J. Cui, A. Wei, C. (2013) Amygdalin induces apoptosis in human cervical cancer cell line HeLa cells. Immunopharmacol Immunotoxicol, Vol. 35, PP. 43-51.