



ANTİKANSER AKTİVİTE ARAŞTIRMALARINDA ARTEMISIA ANNUA L. BİTKİSİNİN ÖNEMİ

THE IMPORTANCE OF ARTEMISIA ANNUA L. IN THE ANTICANCER ACTIVITY RESEARCH

Erkan YALÇINKAYA^{1*}, Serdar ÖZGÜÇ², Ahmet AYDINALP³, Ulvi ZEYBEK⁴

¹ Talaytepe Aile Sağlığı Merkezi, Merkez-Diyarbakır

² İzmir Tabip Odası, Alsancak-İzmir

³ Diyarbakır Çocuk Hastalıkları Hastanesi, Pediatri Bölümü, Merkez-Diyarbakır

⁴ Ege Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Botanik Anabilim Dalı, Bornova-İzmir

ÖZ

Amaç: *Kanserin dünya çapında ölüm nedenlerinin başında geldiği bilinmektedir. Normal hücre üzerine toksisite göstermeyen, sadece kanser hücrelerini selektif olarak yok eden ya da gelişimini durduran ilaçları geliştirmek zordur. Daha aktif, daha selektif ve daha az toksik antikanser ilaçları geliştirmek kanser araştırmalarının temel hedefleri olmuştur. Artemisia annua L., Geleneksel Çin Tıbbı'nda kullanılan bir tıbbi bitkidir. Bitki, plazmodyum için yoğun olarak araştırılmış ve bu alandaki kullanımı dünya geneline yayılmıştır. Bitkinin aktif bileşenlerinden olan artemisinin, antiviral, antiinflamatuvar, antiparaziter, antiallerjik, antifibrotik, antiaritmik, immunmodulator, antitümör ve sitotoksik etkilidir. Bu çalışmanın amacı A. annua bitkisinin aktif maddelerinin ve kanser üzerindeki etkilerinin derlenmesidir.*

Anahtar kelimeler: *antikanser aktivite; Artemisia annua L.; artemisinin; kanser*

ABSTRACT

Objective: *Cancer is known as one of the main cause of death worldwide. It is difficult to discover novel agents that selectively kill tumor cells or inhibit their proliferation without general toxicity. Searching for more active, more selective and less toxic compounds are the main targets of cancer researches. Artemisia annua L. has been used for a long time as a medicinal plant in*

* **Sorumlu Yazar / Corresponding Author:** Erkan YALÇINKAYA
e-mail: erkanykaya@gmail.com

Gönderilme/Submitted: 04.04.2018 **Kabul/Accepted:** 18.06.2018

Traditional Chinese Medicine (TCM). Artemisinin, which is one of the active compounds of this plant. It has antiviral, antiinflammatory, antiparasitic, antiallergic, antifibrotic, antiarrhythmic, immunomodulator, antitumorigenic, cytotoxic properties. The aim of this study is to review the A. annua compounds and search for their effects against various cancer cell lines.

Keywords: anticancer activity; *Artemisia annua* L.; artemisinin; cancer

GİRİŞ

Kanser, ölüm nedenleri arasında dünyada ilk sıralarda yer alan kompleks bir hastalık olma özelliğini sürdürmektedir. Kanser için ilaç geliştirme süreçleri ve kanserin etyopatogenezi üzerine süren araştırmalar birçok ilaç molekülünün kullanımına olanak sağlamıştır. Ancak bu moleküllerin bir kısmının yan etkilerinin fazla oluşu, bir kısmının sadece kanserin oluşmasında rol oynayan birden fazla yoldan sadece birine etki etmesinden dolayı klasik kemoterapi ilaçları kanser üzerinde istenen başarıya ulaşamamıştır. Bunun üzerine, hücrel sinyal yollarına çok hedefli olarak etki eden bitkisel kaynaklı moleküller ve analogları üstüne de çalışmalar yoğunlaşmıştır [1].

Artemisia annua L., Asteraceae familyasının Anthemideae Tribus'u altında yer alır. İnvolukrumu oluşturan braktelerin kenarları sarımsıdır, papus yoktur. *Artemisia* cinsi, 200-400 arasında türü içeren genellikle kuzey ve güney yarımkürede kuru ya da yarı kurak iklimlerde yetişen, sert otsu ya da çalimsı ve tek yıllık olan bitkilerdir. Kurutulmuş yapraklarındaki aktif moleküllerden artemisinin oranı $\leq 0.01 - > 1.0$ % dır [2]. Yeni hibrit türlerde bu oran %2 ye kadar çıkarılmıştır [3]. *A. annua* tıbbi bitkisinin geleneksel kullanımı MÖ 200 yıllarına kadar dayanır. Geleneksel Çin Tıbbında malarya ve yüksek ateşte kullanılmaktadır. Vietnam savaşında Kuzey Vietnam askerleri yaygın olarak malaryaya yakalanmaktaydı. Bu durum Çin hükümetini daha iyi ve etkili antimalaryal ilaçlar geliştirmeye yöneltmiştir. Dr. Tu Youyou ve ekibinin liderliğiyle başlatılan proje Çin'de bulunan tıbbi bitkilerin yaklaşık on bininin incelenip bunların arasında seçilenlerin analizleri yapılmış ve *A. annua* üzerine yoğunlaşmıştır. Kullanılan ekstraksiyon yöntemleri sonucunda elde edilen ekstraktların toksik etkileri olduğu görülmüştür. Bunun üzerine tekrar etnobotanik araştırmalar yapılmış ve bir arkeolojik kazı esnasında Ge Hong tarafından (MS 281-340) yazılan bir kitap bulunmuştur. Bu kitapta *A. annua* 'nın geçmeyen ateşli hastalıklarda kullanıldığı ve kullanımının taze bitki suyu şeklinde olduğu öğrenildikten sonra, laboratuvarında Dr. Tu Youyou aktif moleküllerden biri olan antimalaryal etkin madde artemisinin ve türevlerini 1972 yılında izole etmiş [4] ve bu çalışmaları 2015 Nobel ödülünü almasına neden olmuştur.

A. annua 'nın ana bileşeninin, seskiterpenlaktone yapısındaki artemisininidir. Artemisininin yarı sentetik türevleri olan dihidroartemisin, artemether, artesunat, artemison önde gelen antimalaryal

ilaçların içeriğinde bulunurlar [5]. Artemisinin ve türevlerinin malarya tedavisinde kullanımının etkinliği ve düşük toksisitesi kanıtlandıktan sonra diğer terapötik olabilecek antiparaziter, antiviral, antifungal, antiastmatik, antiinflamatuvar ve potansiyel antikanser fonksiyonları üzerine çalışmalar yapılmaya başlanmıştır [6, 7].

Artemisininin türevleri hücre içinde ve parazit içinde aktive olan öncül moleküllerdir [8, 9]. Plazmodyumun mitokondri ve hücre membranındaki depolarizasyon mekanizmasının azalmasında artemisinin türevleri ve endoperoksit bağı etkili bulunmuş ve bu yolla Malarya tedavisinde ilk kullanılabilir ajanlar arasına girmiştir [10].

Yapısındaki fonksiyonel grup olan endoperoksidin, hücre içinde yüksek reaktif olan karbon merkezli radikallere bağlandığı ve proteinlerin alkilasyonuna katılıp, reaktif oksijen bileşikleri oluşturarak hem antiparazitik hem de antikanser özelliklerinin oluşmasında hücre içi demirin önemli bir rol üstlendiği düşünülmektedir [11].

Demir, hücre büyümesi ve proliferasyonu için esansiyel bir elementtir bunun yanında; kanserleşme sürecinin başlamasına, tümör büyümesine ve metastaza neden olabilir [12]. Küçük hücreli olmayan akciğer kanseri, kolorektal kanser gibi bir dizi yaygın kanser türlerinde demirin kanser gelişimindeki etkisi gösterilmiştir [13,14]. Kanser hücreleri membranındaki Transferrin Reseptör 1 (TfR1) düzeylerinin yüksek olmasından dolayı serumdaki ferritin hücre içine geçişi artar ve normal hücrelerden ayırımı yapabilecek bir parametre olarak da kullanılabilir. Bu aşamada Artemisinin, hücre dışında serumda transferrine kovalent bağ ile bağlanır ve ikisi birlikte hücre içine endositoz ile alınır [15, 16].

Artemisinin, demir bağı ile çok potent ve selektif olarak kanser hücre ölümü yapar. Artemisinin'in kanser hücre kültürlerindeki antiproliferatif etkisinin, demir ve 'hem' molekül ile olan ilişkisinden kaynaklandığı gösterilmiştir [17]. Moleküler olarak Artemisinin'in yapısında bulunan endoperoksit bağı ile, Fe^{+2} 'nin reaksiyona girmesinin muhtemel olduğu [18, 19] ve ferroptozisi (demir bağımlı hücre ölümü) indüklediği gösterilmiştir [20, 21]. Mevalonat yolağındaki glutatyonperoksidaz 4 enzim aktivitesinin azalmasından dolayı, lipidhidroperoksit oluşumu artar ve bu durum ferroptozise neden olmaktadır [22].

Bununla birlikte, transferrin membran reseptörü ile tümör profilerasyon markeri olan Ki-67 markerinin korele olduğu rapor edilmiş [23] ve artemisinin'in transferrin konjugasyonu ile antikanser etkisi incelenmiştir [24]

Kanser hücrelerine selektivitesinin yüksek olması nedeniyle, artemisinin ve türevlerinin anti kanser potansiyellerinden dolayı kanser araştırmalarında umut verici çalışmalar bulunmaktadır. [25] Artemisinin ile yapılan araştırmalarda kemoterapi ve radyoterapiye dirençli hücre kültürlerinde bile antikanser potansiyeli gösterilmiştir.

A.annua ile yapılan antikanser araştırmalarda kısa dönem bikalutamid ve uzun dönem *A.annua* tabletlerinin metastatik prostat kanserinde gerilemeye neden olabileceği [26], Artesunatin metastatik renal hücreli kanser hücre kültürlerinde antimetastatik, antitümör ve antianjiyogenik etki gösterdiği ve hücreleri sorafenib'e karşı duyarlılaştırdığı [27], *in vivo* pankreatik kanser zenograft modellerinde mitokondriyal membran potansiyelinin azalmasına ve tümörde gerilemeye neden olduğu [28], vasküler endotelial büyüme faktörünü azaltıp kalpain-2 ekspresyonunu arttırarak gastrik kanserde tümör büyümesini durdurduğu [29], glioblastomada diğer kemoterapotikler ile kombine kullanılarak rekürrensi önleyebileceği [30], karaciğer kanserlerinde sitotoksik ve 5-florourasil ile sinerjistik etki gösterdiği [31], bitkinin hayvan deneylerinde sarkomalarda tam remisyona yapabileceği [32], kolorektal kanserlerde rekürrensi azaltabileceği [33], artemisinin siklin bağımlı kinaz 2 ve 4 reseptörlerini down regüle ederek endometrial kanser hücre kültürlerinde antiprolifereatif etki gösterdiği [34], oral skuamöz kanserlerde apoptotik etki gösterdiği [35], uveal melanomada artesunatin ftemustin ve dakarbazin ile beraber kullanılabiliceği ve kanser gelişimini durdurabileceği [36], dihidroartemisinin akciğer kanser hücre kültürlerinde mRNA baskılanması ile apoptotik etki gösterdiği [37] bulunmuştur.

Artemisinin ve türevlerinin kanser hücreleri üzerine sinerjistik etki gösterdiği diğer moleküller ile ilgili araştırmalarda D3, C vitamini [38], kurkumin [39], allisin, butirat [40] ve resveratrol [41] ile sinerjik etkileşime girdiği görölmüştür.

Artemisinin türevlerinin kullanımının güvenli bulunmasına [42] rağmen, bazı çalışmalarda uzun dönemli kullanımlarda geçici infertilite [43] olabileceği de gösterilmiştir.

SONUÇ VE TARTIşMA

Etkili bir kanser ilacı için artemisinin ve türevleri, ilaç geliştirme süreçlerinde avantaj sağlayabilecek bir fitoterapötik olabilir. Toksik etkilerinin azlığı, selektivitesinin yüksekliği, geniş kanser hücre kültürlerinde ve canlı araştırmalarındaki bulunan etkisi, rezistans gelişme potansiyelinin azlığından dolayı ve en önemlisi malarya için hali hazırda üretilmiş ilaç olması ve yapılmış güvenilirlik araştırmaları *Artemisia annua*'nın gelecek kanser araştırmalarında avantajlı olmasını sağlamaktadır.

A. annua'nın kanserde kullanımlarının daha bilimsel bir temele oturtmak için etki mekanizmalarının daha fazla anlaşılması ve daha fazla klinik araştırmalarla desteklenmesi gerekmektedir.

KAYNAKLAR

1. Giordano, S., Petrelli, A. (2008). From single-to multi-target drugs in cancer therapy: when a specificity becomes an advantage. *Current Medicinal Chemistry*, 15(5), 422-32.
2. Liersch, R., Soicke, H., Stehr, C., Tullner, HU. (1986). Formation of artemisinin in *Artemisia annua* during one vegetation period. *Planta Medica*, 52, 387–390.
3. Simonnet, X., Quennoz, M., Carlen, C. (2006). "New *Artemisia annua* hybrids with high artemisinin content". XXVII International Horticultural Congress-IHC2006: International Symposium on Asian Plants with Unique Horticultural, 769, 371–373.
4. Miller, L.H., Su, X. (2011) Artemisinin: Discovery from the Chinese Herbal Garden Cell, 146(6), 855–858.
5. Li, Y. (2012) Qinghaosu (artemisinin): Chemistry and pharmacology. *Acta Pharmacologica Sinica*, 33(9), 1141–1146.
6. Efferth, T., Dunstan, H., Sauerbrey, A., Miyachi, H., Chitambar, C.R. (2001) The anti-malarial artesunate is also active against cancer. *International Journal of Oncology*, 18(4), 767-73.
7. Ng, D.S., Liao, W., Tan, W.S., Chan, T.K., Loh, X.Y., Wong, W.S. (2014). Anti-malarial drug artesunate protects against cigarette smoke-induced lung injury in mice. *Phytomedicine*, 21(12), 1638-44.
8. O'Neill, P.M., Barton, V.E., Ward, S.A. (2010). The molecular mechanism of action of artemisinin - the debate continues. *Molecules*, 15(3), 1705-21.
9. Haynes, R.K., Cheu, K.W., N'Da, D., Coghi, P., Monti, D. (2013). Considerations on the mechanism of action of artemisinin antimalarials: part 1-the 'carbon radical' and 'heme' hypotheses. *Infectious Disorders - Drug Targets*, 13(4), 217-77.
10. Antoine, T., Fischer, N., Amewu, R., M.O'Neil, P., Ward, S.A., Biagini, G.A. (2014). Rapid kill of malaria parasites by artemisinin and semi-synthetic endoperoxides involves ROS-dependent depolarization of the membrane potential. *Journal of Antimicrobial Chemotherapy*, 69, 1005–1016.
11. Mercer, A.E., Maggs, J.L., Sun, X.M., Cohen, G.M., Chadwick, J., O'Neill, P.M., Park, B.K. (2007). Evidence for the involvement of carbon-centered radicals in the induction of apoptotic cell death by artemisinin compounds. *Journal of Biological Chemistry*, 30;282 (13) 9372-82.
12. Torti, S.V., Torti, F.M. (2013). Iron and cancer: more ore to be mined *Nature Reviews Cancer*, 13(5), 342–355.
13. Knekt, P., Reunanen, A., Takkunen, H., Aromaa, A., Heliövaara, M., Hakulinen, T. (1994). Body iron stores and risk of cancer. *International Journal of Cancer*, 56(3), 379-82.

14. Hann, H.W., Stahlhut, M.W., Blumberg, B.S. (1988). Iron nutrition and tumor growth: decreased tumor growth in iron-deficient mice. *Cancer Research*, 48(15), 4168-70.
15. Xie, Y., Hou, W., Song, X., Yu, Y., Huang, J., Sun, X., Kang, R., Tang, D. (2016). Ferroptosis: process and function. *Cell Death Differentiation*, 23(3), 369–379.
16. Kwok, J.C., Richardson, D.R. (2002). The iron metabolism of neoplastic cells: alterations that facilitate proliferation? *Critical Reviews in Oncology/Hematology*, 42(1), 65-78.
17. Zhang, S., Gerhard, G.S. (2009). Heme Mediates Cytotoxicity from Artemisinin and Serves as a General Anti-Proliferation Target. *Plos One*, 4(10), e7472.
18. Crespo-Ortiz, M.P., Wei, M.Q. (2012). Antitumor activity of artemisinin and its derivatives: from a well-known antimalarial agent to a potential anticancer drug. *Journal of Biomedicine and Biotechnology*, Volume 2012, Article ID 247597.
19. Meshnick, S.R., Thomas, A., Ranz, A., Xu, C.M., Pan, H.Z. (1991). Artemisinin (qinghaosu): the role of intracellular heme in its mechanism of antimalarial action. *Molecular and Biochemical Parasitology*, 49(2), 181-189.
20. Lai, H.I., Sasaki, T., Singh, N.P. (2005). Targeted treatment of cancer with artemisinin and artemisinin-tagged iron-carrying compounds. *Expert Opinion on Therapeutic Targets*, 9(5), 995-1007.
21. Meunier, B., Robert, A. (2010). Heme as trigger and target for trioxane-containing antimalarial drugs. *Accounts of Chemical Research*, 43(11), 1444-1451.
22. Yang, W.S., Stockwell, B.R. (2016). Ferroptosis: Death by Lipid Peroxidation. *Trends in Cell Biology*, 26(3), 165-176.
23. Hevia, A.O., Fernández de Mattos, S., Villalonga, P., Rodríguez, J. (2009). Molecular biology of mantle cell lymphoma: From profiling studies to new therapeutic strategies. *Blood Reviews* 23, 205–216.
24. Nakase, I., Lai, H., Singh, N.P., Sasaki, T. (2008). Anticancer properties of artemisinin derivatives and their targeted delivery by transferrin conjugation. *International Journal of Pharmaceutics*, 354(1-2), 28-33.
25. Gharib, A., Faezizadeh, Z., Ali Reza, S., Namin, M., Saravani, R. (2015). Experimental treatment of breast cancer-bearing BALB/c mice by artemisinin and transferrin-loaded magnetic nanoliposomes. *Pharmacognosy Magazine (Suppl S1)*, 117-122.
26. Michaelsen, F.W., Saeed, M.E., Schwarzkopf, J., Efferth, T. (2015). Activity of *Artemisia annua* and artemisinin derivatives, in prostate carcinoma. *Phytomedicine*, 22(14), 1223-1231.
27. Jeong, D.E., Song, H.J., Lim, S., Lee, S.J., Lim, J.E., Nam, D.H., Joo, K.M., Jeong, B.C., Jeon, S.S., Choi, H.Y., Lee, H.W. (2015). Repurposing the anti-malarial drug artesunate as a novel

- therapeutic agent for metastatic renal cell carcinoma due to its attenuation of tumor growth, metastasis, and angiogenesis. *Oncotarget*, 6, 33046-33064.
28. Du, J.H., Zhang, H.D., Ma, Z.J., Ji, K.M. (2010). Artesunate induces oncosis-like cell death in vitro and has antitumor activity against pancreatic cancer xenografts in vivo. *Cancer Chemotherapy and Pharmacology*, 65(5), 895-902.
 29. Zhou, X., Sun, W.J., Wang, W.M., Chen, K., Zheng, J.H., Lu, M.D., Li, P.H., Zheng, Z.Q. (2013). Artesunate inhibits the growth of gastric cancer cells through the mechanism of promoting oncosis both in vitro and in vivo. *Anticancer Drugs*, 24(9), 920-927.
 30. Kast, R.E., Karpel-Massler, G., Halatsch, M.E (2014). CUSP9* treatment protocol for recurrent glioblastoma: aprepitant, artesunate, auranofin, captopril, celecoxib, disulfiram, itraconazole, ritonavir, sertraline augmenting continuous low dose temozolomide. *Oncotarget*, 5, 8052-8082.
 31. Wang, Q., Wu, L.M., Li, A.Y., Zhao, Y., Wang, N.P. (2001). Experimental studies of antitumor effect of artesunate on liver cancer. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*, 26(10), 707-708, 720(Çince). PMID: 12776323.
 32. Breuer, E., Efferth, T., (2014). Treatment of Iron-Loaded Veterinary Sarcoma by Artemisia. *Natural Products and Bioprospecting*, 4(2), 113-8.
 33. Krishna, S., Ganapathi, S., Ster, I.C., Saeed, M.E., Cowan, M., Finlayson, C., Kovacsevics, H., Jansen, H., Kremsner, P.G., Efferth, T., Kumar, D. (2015). A Randomised, double blind, placebo-controlled pilot study of oral artesunate therapy for colorectal cancer. *EBioMedicine*, 2(1), 82-90.
 34. Tran, K.Q., Tin, A.S., Firestone, G.L. (2014). Artemisinin triggers a G1 cell cycle arrest of human Ishikawa endometrial cancer cells and inhibits cyclin-dependent kinase-4 promoter activity and expression by disrupting nuclear factor- κ B transcriptional signaling. *Anticancer Drugs*, 25(3), 270-81.
 35. Yamachika, E., Habte, T., Oda, D. (2004). Artemisinin: an alternative treatment for oral squamous cell carcinoma. *Anticancer Research*, 24(4), 2153-2160.
 36. Berger, T.G., Dieckmann, D., Efferth, T., Schultz, E.S., Funk, J.O., Baur, A., Schuler, G. (2005). Artesunate in the treatment of metastatic uveal melanoma--first experiences. *Oncology Reports*, 14(6), 1599-1603.
 37. Mu, D., Chen, W., Yu, B., Journal of Cancer Research and Clinical Oncology Zhang, C., Zhang, Y., Qi, H. (2007). Calcium and survivin are involved in the induction of apoptosis by dihydroartemisinin in human lung cancer SPC-A-1 cells. *Methods and Findings in Experimental and Clinical Pharmacology*, 29(1), 33-8.

38. Gerhardt, T., Jones, R., Park, J., Lu, R., Chan, H.W., Fang, Q., Singh, N., Lai, H. (2015). Effects of antioxidants and pro-oxidants on cytotoxicity of dihydroartemisinin to molt-4 human leukemia cells. *Anticancer Research*, 35(4), 1867-71.
39. Nandakumar, D.N., Nagaraj, V.A., Vathsala, P.G., Rangarajan, P., Padmanaban G. (2006). Curcumin-artemisinin combination therapy for malaria. *Antimicrobial Agents & Chemotherapy*, 50(5), 1859–1860.
40. Jiang, W., Huang, Y., Wang, J.P., Yu, X.Y., Zhang, L.Y. (2013). The synergistic anticancer effect of artesunate combined with allicin in osteosarcoma cell line in vitro and in vivo. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 14(8), 4615-9.
41. Li, P., Yang, S., Dou, M., Chen, Y., Zhang, J., Zhao, X. (2014). Synergic effects of artemisinin and resveratrol in cancer cells. *Journal of Cancer Research and Clinical Oncology*, 140(12), 2065-75.
42. Kissinger, E., Hien, T.T., Hung, N.T., Nam, N.D., Tuyen, N.L., Dinh, B.V., Mann, C., Phu, N.H., Loc, P.P., Simpson, J.A., White, N.J., Farrar, J.J. (2000). Clinical and neurophysiological study of the effects of multiple doses of artemisinin on brain-stem function in Vietnamese patients. *The American Journal of Tropical Medicine and Hygiene*, 63(1-2), 48-55.
43. Olumide, S.A., Raji, Y. (2011). Long-Term Administration of artesunate induces reproductive toxicity in male rats. *Journal of Reproduction & Infertility*, 12(4), 249–260.

