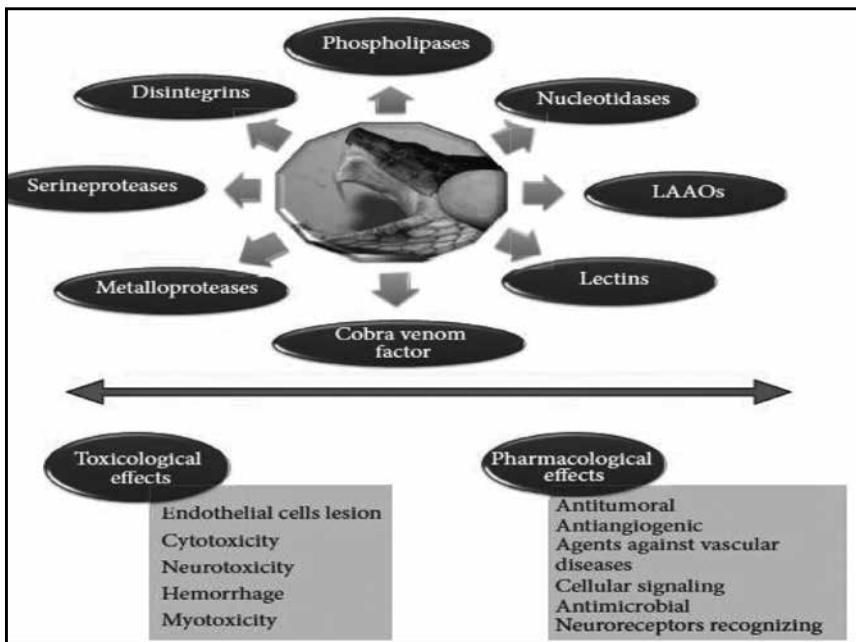


نعیمه ساعدی، دانشجوی ارشد زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم دارویی
دکتر سعید امین زاده، استادیار، پژوهشگاه ملی مهندسی ژنتیک و زیست‌فناوری

پتانسیل درمانی سم مار در درمان سرطان

ترکیب ۶۰۱-*TM* یک فرم اصلاح شده پپتید کلروتوکسین (CTX) جدا شده از زهر عقرب *Leiurus quinquestratus*، برای اتصال خاص به گلیومای سطوح سلولی به عنوان یک کانال مسدودکننده مخصوص کلرید نشان داده شده است و در حال حاضر در مرحله دوم آزمایشات انسانی است. مثال دیگر داروی *Byetta* (*exenatide*)، یک نسخه سنتزی از *exendin-4* در درمان دیابت نوع ۲، از بزاق هیولا مارمولک ژیلا مورد استفاده قرار می‌گیرد. با وجود اثرات سمی زهرها، چندین پروتیین و پپتید جدا شده از آن کاربردهای عملی به عنوان عوامل دارویی دارند. برای نمونه، از داروهای ترومبولیتیک در چندین مورد اختلالات عروقی، فعالیت ضد میکروبی علیه باکتری‌های گرم مثبت و گرم منفی، فعالیت ضد ویروسی علیه انواع مختلفی از ویروس‌ها از جمله ویروس هرپس سیمپلکس، تب زرد و تب دنگو، فعالیت ضد انگلی علیه لیشمانیا و پلاسمودیوم فالسیپاروم و فعالیت ضد قارچی استفاده شده است. برای درمان سرطان، علاقه زیادی در طراحی دارو، ارایه قالب ساختاری برای مطالعه مولکول‌های جدید و یا مکانیسم‌های سلولی وجود دارد. استفاده از زهرمار در درمان برخی از بیماری‌ها در حدود ۶۰ سال پیش در طب سنتی آغاز شد. بنابراین، مکانیسم‌های بیولوژیکی و سم‌شناسی درگیر در مارگزیدگی منجر شد تا پزشکان روش‌های جدید در جداسازی ترکیبات زهر را بررسی کنند (۲). برخی ترکیبات زهرمار، توانایی به تأخیر انداختن رشد سلول‌های سرطانی را دارد. نحوه عملکرد زهرمار شبیه به داروها است. این خاصیت زهر آن را به یک محصول بالقوه به عنوان یک عامل درمانی تبدیل کرده است (۳).

سرطان یک بیماری پیچیده‌ای است که می‌تواند به علت ژنتیکی، عوامل محیطی، تابش مواد سرطان‌زا و غیره رخ دهد (۳) و دومین علت شایع مرگ و میر در کشورهای در حال توسعه است (۲). با توجه به گزارش تازه آژانس جهانی تحقیقات سرطان (IARC)، در حال حاضر بیش از ۱۰ میلیون مورد سرطان در هر سال در سراسر جهان به وجود می‌آید. تنها در سال ۲۰۰۸، ۱۲.۷ میلیون نمونه تازه از سرطان در سراسر جهان گزارش شد و WHO تخمین می‌زند که این بیماری مایه‌ی مرگ و میر ۱۳.۱ میلیون انسان تا سال ۲۰۳۰ خواهد شد (۲). سرطان یک بیماری چند ژنی و چند سلولی با علت چند عاملی است. درمان‌های مختلف مانند شیمی‌درمانی، پرتو درمانی، ایمونوتراپی و ژن درمانی برای درمان سرطان استفاده می‌شود. اشکال عمده شیمی‌درمانی این است که بیماران پس از چند بار، در برابر آن مقاوم می‌شوند. ایمونوتراپی نقش مهمی را در مرگ سلول‌های سرطانی بازی نمی‌کند، زیرا تنها برای اثرات ایمنی مستقیم به سلول‌های تومور به کار می‌رود. جراحی، شیمی‌درمانی و پرتو درمانی بسیار پر هزینه و دارای عوارض جانبی متعددی است. روش‌های کنونی درمان سلول‌های توموری، سلول‌های طبیعی را نیز تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳) بسیاری از این ترکیبات طبیعی از استخراج و خالص‌سازی سموم و متابولیت‌های ثانویه نشأت گرفته از میکروارگانیسم‌ها، گیاهان و حیوانات مشتق شده است. برخی از این ترکیبات از حیوانات سمی، مانند مار، عنکبوت، عقرب، کرم، زنبور عسل، حشرات، زنبورها، هزارپا، مورچه، وزغ، و قورباغه که تا حد زیادی کاربرد بیوتکنولوژی یا دارویی نشان داده‌اند، گرفته شده است. نمونه‌های متعددی می‌توان نام برد:



زهرمار، ترشح مارهای سمی است که در غدد سم سنتز می شود و مخلوط پیچیده ای از آنزیم ها، سموم، نوکلئوتیدها، سموم پروتیناسیوز و پپتیدیل است. حدود ۹۰٪ از وزن خشک زهر پروتیناسیوز است. این پروتیین ها ممکن است در طبیعت سمی و یا غیر سمی باشند. زهرمارها شامل تعدادی از مواد فعال زیستی است که اهمیت دارویی دارد. این یک منبع طبیعی از نروتوکسیک، کاردیوتوکسیک، سیتوتوکسیک و بسیاری دیگر از ترکیبات مختلف فعال است. گونه های مختلف مار دارای انواع مختلف از سم بسته به محل آن، زیستگاه، سن و غیره است. غلظت سم ترشح شده از غدد، بستگی به آب و هوا و فصل دارد. سم اگر خورده

شود، بی ضرر است اما زمانی که به خون تزریق شود، ایجاد مسمومیت می کند. این مایع چسبناک و شفاف، می تواند در قالب کریستال خشک شود تا ترکیبات آن برای مدت طولانی تری حفظ شود.

زهر مار با توجه به حالت عملکرد و اثر در ۳ گروه (سیتوتوکسیک، نورتوتوکسیک و هموتوکسیک) طبقه بندی شده است.

نورتوتوکسین (Neurotoxin) سیستم عصبی مرکزی را هدف قرار می دهد و باعث ایجاد نارسایی قلبی و مشکلات تنفسی می شود. آنها توانایی مهار جنبش یون در سراسر غشای سلولی و بستن ارتباط بین نورون ها را دارند.

هموتوکسین (Hemotoxin) باعث تخریب RBC می شود و روی سیستم قلبی و عروقی و عملکرد خون تاثیر می گذارد. همچنین بافت عضلانی میزبان را مورد هدف قرار می دهد. سیتوتوکسیک (cytotoxin) سایت های سلولی خاص و یا عضلات را هدف قرار می دهد.

کبرا، kraits و مارهای دریایی حاوی زهر نورتوتوکسیک و مارزنگی و Copperhead زهر هموتوکسیک دارند.

گزش مار اثرات موضعی و سیستمیک ایجاد می کند. اثرات موضعی عبارتند از خونریزی، ورم و نکروز پوست و اثرات سیستمیک شامل فعالیت های ضد انعقاد و کاهش فشار خون است (۱،۳،۵).

هدف از این مقاله، مرور یافته های اخیر در مورد استفاده از سم مار به عنوان یک عامل ضد سرطان است.

ترکیبات سم مار

زهر مار ترکیب پیچیده ای که به طور عمده دارای پروتیین هایی است و فعالیت آنزیمی دارد. پروتیین ها و پپتیدها ۹۰٪ تا ۹۵٪ از وزن خشک سم مار را شامل می شود. افزون بر آن، زهر مار شامل کاتیون های معدنی مانند سدیم، کلسیم، منیزیم و مقدار کمی روی، نیکل، کبالت، آهن و منگنز است. روی برای فعالیت ضد کولین استراز و کلسیم برای فعالیت آنزیمی شبیه فسفولیپاز لازم است. برخی از زهر مارها همچنین شامل کربوهیدرات ها، لیپیدها و اسیدهای امینه آزاد هستند. زهرمار شامل حداقل ۲۵ آنزیم است، اما یک زهر شامل همه آنها نیست (۱،۳).

۱) هیالورونیداز

معمولاً به عنوان "عامل گسترش" در زهر شناخته شده است. این آنزیم وابسته به گسترش تولید ورم با زهر می شود. آنزیم بر روی بافت های پیوندی عمل می کند و چسبندگی آن را کاهش می دهد. تجزیه پیوندهای گلیکوزیدی داخلی را در بعضی موکوپولی ساکاریدها کاتالیز می کند.

۲) آمینو اسید اکسیداز (LAAO)

۹-۱٪ از کل پروتیین سم را شامل می شود و رنگ زرد را به زهر می دهد. سمیت آن در درجه اول به دلیل فعالیت آنزیمی است، اما مکانیسم های دیگر به تازگی که نیاز به

تحقیقات بیشتر ارایه شده است. LAAO اثرات بیولوژیکی و دارویی، از جمله تجمع پلاکتی و القای آپوپتوز، خونریزی، سمیت سلولی را نشان می دهد. این پروتیین پتانسیل بیوتکنولوژی بالایی برای توسعه عوامل ضد میکروبی، ضد ویروسی، ضد انگلی، ضد توموری و ضد تک سلولی ارایه داده است. svLAAO کاتالیز یک واکنش اکسایش و کاهش گروه های مختلف اسیدهای آمینه، پراکسید هیدروژن را به عنوان یک محصول کاتابولیک تولید می کند. این گونه اکسیژن فعال (ROS) به نظر می رسد مولکول مسیول اثرات دارویی این دسته از آنزیم باشد. LAAO به طور گسترده ای در گرزها ماران، Crotalidae و خانواده کفچهماران حضور دارند (۱،۲،۳،۵).

۳) فسفولیپاز (PL)

بیشتر PLA₂ در سم مار پیدا می شود و ۱۲۰ امینواسید و ۱۴ سیستین دارد. PLA₂ می تواند سبب هیدرولیز غشای فسفولیپیدی شود و برخی تولیدات فعال زیستی را آزاد کند. آنها از هر دو نقطه نظر زیست شناختی و ساختاری کاملاً جذاب هستند. با وجود شباهت در ساختار و خواص کاتالیزوری مشترک، آنها یک طیف گسترده ای از فعالیت دارویی نشان می دهند. این پروتیین ها می تواند اثرات سمی توسط مکانیزم های مختلف نشان دهد. علاوه بر اثرات سمیت عصبی، فعالیت همولیتیک، ضد باکتری، کاهش فشار خون، ضد انعقاد و ضد پلاکتی، برخی از PLA₂s زهر فعالیت های ضد تومور و ضد رگ زایی توسط مکانیسم های مستقل از فعالیت آنزیمی شان نشان می دهد (۱،۳،۴).

۴) استیل کولین استراز

کولین استراز یکی از آنزیم های موجود در سم مار که آماجش سیستم عصبی است. این آنزیم هیدرولیز استیل کولین به استیک اسید و کولین را کاتالیز می کند. در مار کبری و مار دریایی پیدا می شود اما در افعی و افعی روزن دار پیدا نمی شود (۱،۳).

۵) کلاژناز

کلاژناز یک آنزیم پروتئاز است که اختصاصی برای هضم کلاژن است. کلاژناز حاضر در سم مار الیاف کلاژن مزانتر را هضم می کند (۱،۳).

۶) آنزیم شبیه ترومبین

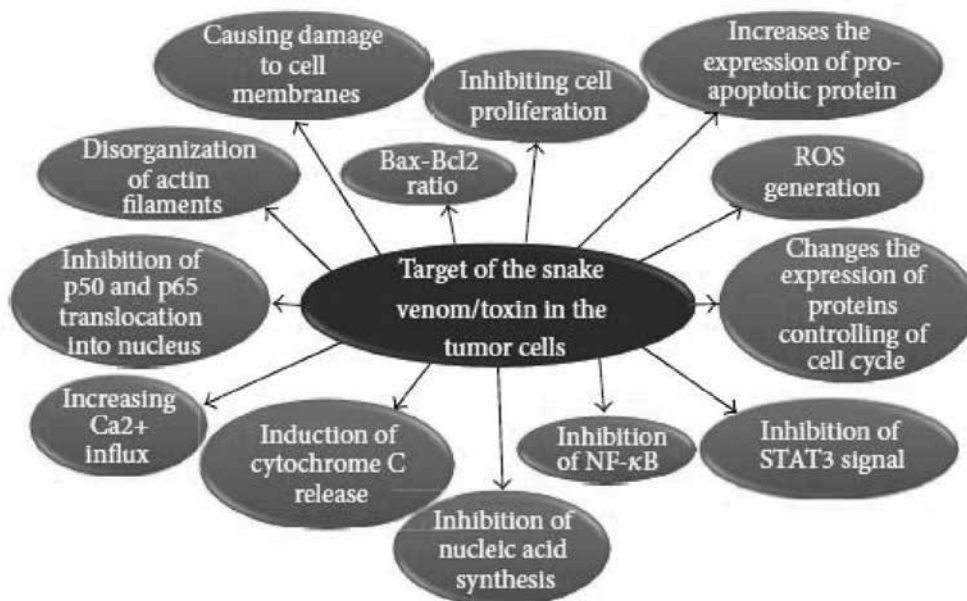
گلیکوپروتیین هایی در طبیعت هستند که وزن مولکولی بین ۲۹۰۰۰ تا ۳۵۰۰۰ دالتون دارند. آنها به عنوان مواد از بین برنده ی فیبرین نقش ضد انعقادی در داخل بدن عمل دارند، در حالی که در آزمایشگاه باعث انعقاد پلاسما، پلاسما را سیترا ته یا هپارینه می کنند و همچنین فیبرونوژن را خالص می کنند. با توجه عمل این آنزیم به عنوان عامل دفیبرینیشن، توجه بیشتری نسبت به خصوصیات و مطالعه ی این آنزیم نسبت به دیگر آنزیم های عامل انعقاد یا ضد انعقاد سم معطوف شده است. آنزیم شبیه ترومبین مانند، batroxobin, ancord, ramy توان از مارهای مختلف جدا کرد. آنها به طور بالینی از حیوانات برای مطالعات درمانی و تحقیقی استفاده می کنند. درمان با ancord قبل از تشکیل ترومبوز تجربی القا شده در سگ، مانع ترومبوز و تضمین باز بودن رگ می شود. با این حال ancord هیچ اثر ترومبولیک پس از تشکیل ترومبوز ندارد. Crotalase به منظور بررسی نقش رسوب فیبرین در سوختگی در حیوانات استفاده شده است. نقش رسوب فیبرین در متاستاز تومور که در آن فیبرونوژن توسط درمان با ancord و همچنین batroxobin حذف شده اند، مورد بررسی قرار گرفته است (۱،۳).

۷) دیگر آنزیم ها

آنزیم های فسفودی استراز، ۵ نوکلئوتیداز، پروتئولیتیک، DNase، RNase، پلی پپتیدازها و لاکتات دهیدروژناز نیز در مارهای مختلف یافت می شود (۱،۲،۳،۶).

فعالیت های دارویی زهر مار

بیشتر سموم از سم مار برای درمان وضعیت هایی مثل سرطان، فشارخون بالا و ترومبوز بررسی شده و همراه داروها فرمول بندی شدند. به طور کلی، زهرمار زنگی و افعی های روزنه دار تغییراتی در مقاومت عروق خونی و در سلول های خونی و مکانیسم انعقاد خون، تغییرات مستقیم و غیر مستقیم در پویایی قلبی عروقی ایجاد می کند. قدرت زهر و اثر آن روی انسان به نوع و مقدار زهر تزریقی و ناحیه ای که آن تزریق شده است وابسته است. دیگر پارامترها مثل جنس، سلامت عمومی،



اندازه و سن از عوامل تاثیر گذار هستند. آزمایشات بالینی و پیشرفته نشان می دهد که مرگ ممکن است در حدود کمتر از ۱ ساعت یا چندین روز رخ دهد که این زمان بیشتر بین ۱۸ تا ۳۲ ساعت است. زهرمار به طور قابل توجهی فشار خون را در انسان و حیوانات آزمایشگاهی پایین می آورد. کاپتوپریل (Captopril) جدا شده از زهر Bathrops jararaca یک نمونه از مشتقات درمانی از زهر مار است.

نقش زهر مار به عنوان یک عامل ضد سرطان

سرطان با تقسیم سلولی کنترل نشده، تغییر شکل سلولی، فرار از آپوپتوز، مهاجم، قدرت رگزایی و مناسناز مشخص می شود. القا آپوپتوز یکی از مهم ترین عوامل ضد سرطان است. (۱)

Disintegrins، مانند contortrostatin جدا شده از زهر Agkistrodon contortrix مانع از پیوستن سلول ها با هم می شود و تعامل خود را با بافت های اطراف مهار می کند، در نتیجه تحرک سلول و تهاجم را کاهش می دهد. رسوب فیبرین در اطراف تومور می تواند یک سد محافظ تشکیل دهد و از پیشرفت تومور جلوگیری کند. سم مار حاوی، ancrod، یک پلی پپتیدی به عنوان عامل دفیبرینیشن، گسترش برخی از تومورها را کاهش دهد (۱،۶).

لکتین نوع C تکثیر وابسته به اینتگرین، مهاجرت، تهاجم و رگزایی را مهار می کند. لکتین نوع C از زهر مار lebetina Macrovipera جدا شده است. (۶)

آنزیم فسفولیپاز A₂ ترشحي (sPLA₂) جدا شده از افعی شاخدار بیابانی و گرزه مار، خواص ضد تومور و ضد رگ زایی دارد چرا که آنها به طور خاص بر روی اینتگرین

$\alpha\alpha\beta$ و $\alpha\beta$ عمل می کنند. همچنین sPLA₂ از زهر *Daboia russelii siamensis* اثر سیتوتوکسیک و مهار مهاجرت سلولی در سلول های ملانوم پوست انسان را نشان می دهد. sPLA₂ دارای خواص ضد انعقاد که ممکن است از عود ترومبوز، که دومین علت شایع مرگ و میر در بیماران مبتلا به سرطان است جلوگیری کند (۳،۴). Khunsap و همکاران گزارش دادند که سم *C.albolabris* و *C.rhodostoma* اثرات سیتوتوکسیک یکسان روی سلول های سرطانی KATO-III، SW620، BT474، ChaGO، Hep-G2 هر دو سم قدرت بیشتری روی سلول های KATO-III و BT474 از داروهای ضد سرطان نشان دادند (۳). Zhang و همکاران گزارش دادند که ACTX-6 از زهر *Agkistrodon acutus* می تواند آپوپتوز سلولی را القا کند. فاکتور اصلی مسیول آپوپتوز گونه های اکسیژن فعال (ROS) است (۱،۳). Naumann و همکاران L-امینو اسید اکسیداز (LAAOs) را از زهر *Bothrops leucurus* (BL-LAAO) جدا سازی و خالص کردند و اثرش را روی عملکرد پلاکت و سمیت سلولی گزارش دادند. سمیت سلولی BL-LAAO در رده های سلولی MKN-45 سرطان معده، HUTU ادنوکارسینوما، RKO کلورکتال و LL-24 فیروبلاست انسان مشخص شد (۱،۳). Kim و همکاران سم شاه کبری (*Ophiophagus Hannah*) را خالص و اجزا سمی آن را مشخص کردند. فعالیت سیتوتوکسیک L-امینواسید اکسیداز در رده سلولی سرطان معده، ملانوم موش، فیروسارکوما، سرطان روده بزرگ و تخمدان همستر چینی به دست آمد. مشاهده شد که پروتئین های سمی باعث مهار تکثیر سلول با ۷۴٪ با توجه به روش

اندازه و سن از عوامل تاثیر گذار هستند. آزمایشات بالینی و پیشرفته نشان می دهد که مرگ ممکن است در حدود کمتر از ۱ ساعت یا چندین روز رخ دهد که این زمان بیشتر بین ۱۸ تا ۳۲ ساعت است. زهرمار به طور قابل توجهی فشار خون را در انسان و حیوانات آزمایشگاهی پایین می آورد. کاپتوپریل (Captopril) جدا شده از زهر Bathrops jararaca یک نمونه از مشتقات درمانی از زهر مار است.

نقش زهر مار به عنوان یک عامل ضد سرطان

سرطان با تقسیم سلولی کنترل نشده، تغییر شکل سلولی، فرار از آپوپتوز، مهاجم، قدرت رگزایی و مناسناز مشخص می شود. القا آپوپتوز یکی از مهم ترین عوامل ضد سرطان است. (۱)

Disintegrins، مانند contortrostatin جدا شده از زهر Agkistrodon contortrix مانع از پیوستن سلول ها با هم می شود و تعامل خود را با بافت های اطراف مهار می کند، در نتیجه تحرک سلول و تهاجم را کاهش می دهد. رسوب فیبرین در اطراف تومور می تواند یک سد محافظ تشکیل دهد و از پیشرفت تومور جلوگیری کند. سم مار حاوی، ancrod، یک پلی پپتیدی به عنوان عامل دفیبرینیشن، گسترش برخی از تومورها را کاهش دهد (۱،۶).

لکتین نوع C تکثیر وابسته به اینتگرین، مهاجرت، تهاجم و رگزایی را مهار می کند. لکتین نوع C از زهر مار lebetina Macrovipera جدا شده است. (۶)

آنزیم فسفولیپاز A₂ ترشحي (sPLA₂) جدا شده از افعی شاخدار بیابانی و گرزه مار، خواص ضد تومور و ضد رگ زایی دارد چرا که آنها به طور خاص بر روی اینتگرین

نتیجه گیری

سم مار مخلوطی پیچیده از آنزیم ها، پپتیدها، کربوهیدرات ها، مولکول های آلی و غیر آلی، مواد معدنی، پروتیین با جرم مولکولی کم، مواد شیمیایی خاص و فعالیت های بیولوژیکی است. اجزای زهر مارها را می توان در درمان سرطان، آرتريت، ترومبوز، اسکروزهای متعدد، درد، اختلالات عصبی عضلانی، اختلالات خون و قلبی و عروقی، عفونت ها و بیماری های التهابی استفاده کرد. اثر سایتوتوکسیک سم مار، دارای پتانسیلی برای از بین بردن سلول های سرطانی تومور است. بسیاری از مقالات در حال بررسی مکانیسم سم مار، مهار تکثیر سلولی و ایجاد مرگ سلولی را نشان می دهد. توضیحات بالا به وضوح 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. در پایان می توان گفت که سم مار ممکن است درها را برای دوره جدیدی از داروها و تحقیق و پژوهش برای درمان سرطان باز کند.

منابع

- 1- Vyas, Vive Kumar, et al, " Therapeutic potential of snake venom in cancer therapy: current perspectives", Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 2013, p.156-162.
- 2- Calderno, Leonardo A, et al, "Antitumoral Activity of Snake Venom Proteins: New Trends in Cancer Therapy", Hindawi Publishing Corporation, 2014, p.19.
- 3- Khusro A, et al, " Snake venom as Anticancer agent-Current Perspective", Int.J.Pure App.Biosci, 2013, p.24-29.
- 4- Zouari-Kessentini, Raoudha, "Antitumoral Potential of Tunisian Snake Venoms Secreted Phospholipases A2", Hindawi Publishing Corporation, 2013, p.9.
- 5- Izidoro, Luiz Fernando M, "Snake Venom L-Amino Acid Oxidases: Trends in Pharmacology and Biochemistry", Hindawi Publishing Corporation, 2014, p.19.
- 6- Laxman Shanbhag, Vagish Kumar, "Applications of snake venoms in treatment of cancer", Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 2015, p.275-276.

جذب تیمیدین می شود (۱،۳). در شرایط آزمایشگاهی و داخل بدن، فعالیت ضد توموری Bromophenacyl-P-bromide اصلاح شده (BPB-BthTX-I) جدا شده از زهر *Bothrops jararacussu* توسط Gebrim و همکاران گزارش شد (۱،۳). Song و همکاران فعالیت ضد توموری سم زهر مار از افعی *tunica lebentina* در برابر سلول های سرطان تخمدان از طریق مهار سیگنال NF-KB و STAT3 گزارش دادند. این سم بیان پروتیین حامی آپوپتوزی Bax و کاسپاز ۳ را افزایش می دهد اما باعث کاهش تنظیم پروتیین ضد آپوپتوز Bcl-2 می شود. Debnath و همکاران اثر سمیت سلولی زهر بر روی سلول های لوسمی انسانی (U937 / K562) نشان دادند. بر اساس گزارش Chien و همکاران، آپوپتوز توسط فعال شدن هر دو مسیر ER و مسیر مرگ میتوکندری که در نتیجه افزایش سطح Ca^{+2} و پروتیین ۷۸ مرتبط با قند (GRP۷۸) القا شد. Disintegrin توانایی مهار تومور را دارد. Salmosin (یک disintegrin) جدا شده از زهر مار کره ای، توانایی سرکوب رشد تومور متاستاتیک و تومور جامد در موش را دارد. Karthikeyan و همکاران فعالیت ضد توموری زهر مار دریایی (*Lapemis curtus*) در برابر سرطان آسیت اریلیک (EAC) در موش زال سویسی و کشت های سلولی تومور HeLa و Hep ۲ را گزارش دادند. این یافته منجر به کاهش حجم تومور و تعداد سلول های توموری زنده می شود. Muhammad Alla Oman و همکاران مشاهده کرده بودند که سم مار بر رشد رده سلولی سرطان پستان (سلول های T470 و MRS MB-468) تاثیر می گذارد. Sheikh و Jokhio گزارش دادند که سم خام مار کبرا به طور قابل توجهی تولید RNA و DNA در بافت مختلف سرطانی پستان را کاهش می دهد. بنابراین می تواند یک جایگزین بهتر داروهای ضد تومور، برای استفاده درمانی در سرطان پستان باشد. مطالعه اخیر اثربخشی سم مار بر روی رده های سلولی سرطان پستان را تعیین می کند. زهر مار استخراج شده از *Walterinnesia aegyptia* (WEV)، به تنهایی یا در ترکیب با نانوذرات سیلیکا می تواند تکثیر رده های سلولی سرطان پستان انسان (MDA-MB-231) را کاهش دهد. این مطالعه فعال شدن کاسپاز ۳ را گزارش داد. اما این وضعیت برای رده های سلولی غیر سرطانی نیست. Nolte و همکاران Bjcul، یک لکتین از زهر *Bothrops jararacussu* با تکنیک کرموتوگرافی خالص کردند و اثرش روی سلول های MKN45 و AGS سرطان معده، نشان داده شد (۱،۳).