DOI: 10.22122/jims.v39i616.13841 Published by Vesnu Publications

مجله دانشکده پزشکی اصفهان سال سی و نهم/شماره‌ی ۶۱۶/هفته‌ی چهارم اردیبهشت ۱۴۰۰

تاریخ دریافت: ۱۳۹۹/۹/۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۹/۱۰/۲۴ تاریخ چاپ: ۱۴۰۰/۲/۲۸

کاربردهای G2013 (α-L-guluronic acid) به عنوان یک کاندیدای دارویی ضد التهابی در درمان بیماری‌ها

زهرا باقریان[۱]، محمدمراد فرج‌الهی[۲]، منیره محسن‌زادگان[۳]، سید عباس میرشفیعی[۴]

مقاله مروری

چکیده

استفاده از داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (Non-steroidal anti-inflammatory drugs یا NSAIDs) در درمان شرایط التهابی مختلف، رایج است و عوارض جانبی زیادی برای بیماران دارد. α-L-guluronic acid (G2013) یک کاندیدای NSAID جدید است که در بخش پاتوبیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران از آلژینات ساخته شده و ایمن بودن آن به اثبات رسیده است. تأثیرات ضد التهابی، مهار کنندگی و متعادل کنندگی ایمنی این کاندیدای دارویی، در مطالعات گذشته گزارش شده است. پتانسیل خوب G2013 برای درمان بیماری‌های مختلف، در مطالعات زیادی نشان داده شده است و در حال گذراندن کارآزمایی‌های بالینی می‌باشد. در این مقاله‌ی مروری، در ابتدا اثرات سمی و ضد التهابی G2013 بیان می‌شود و سپس، تأثیرات آن در درمان استرس‌های اکسیداتیو و بیماری‌هایی شامل آرتریت روماتوئید، Multiple sclerosis، اسپوندیلیت آنکیلوزین و سرطان سینه مرور خواهد شد.

واژگان کلیدی: α-L-guluronic acid،G2013؛ داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی؛ بیماری‌های خود ایمنی؛ سرطان

ارجاع: باقریان زهرا، فرج‌الهی محمدمراد، محسن‌زادگان منیره، میرشفیعی سید عباس. **کاربردهای G2013 (α-L-guluronic acid) به عنوان یک کاندیدای دارویی ضد التهابی در درمان بیماری‌ها.** مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۴۰۰؛ ۳۹ (۶۱۶): ۱۶۶-۱۵۹.

مقدمه

در دهه‌های گذشته، داروهای ضد التهابی غیر استروئیدی (Non-steroidal anti-inflammatory drugs یا NSAIDs) به طور گسترده برای درمان شرایط التهابی مختلف به کار می‌رفتند (۲-۱). مشاهدات نشان می‌دهند که مصرف طولانی مدت این داروها باعث عوارض جانبی مانند زخم و خونریزی روده‌ی بزرگ، التهاب روده‌ی کوچک، بیماری‌های قلبی- عروقی و کلیوی می‌شود (۴-۳). بنابراین، یافتن عوامل ضد التهابی جدید با سمیت کمتر بسیار مهم است. α-L-guluronic acid (G2013) از آلژینات (از اجزای اصلی دیواره‌های سلولی جلبک قهوه ای و کپسول پلی‌ساکاریدی باکتری‌های خاص) گرفته شده و یک کاندیدای دارویی جدید با شماره‌ی ثبت اختراع PCT/EP2017/067920 و DE-102016113017.6 است که دارای ویژگی‌های مهار کنندگی و تعدیل کننده‌ی ایمنی است. G2013، مولکول کوچکی با فرمول مولکولی $C_6H_{10}O_7$ و نام آیوپاک (2R/3S/4S/5S)-2/3/4/5-tetrahydroxy-6-oxohexanoic acid و یک عامل ضد التهابی غیر استروئیدی می‌باشد که در بخش ایمنی‌شناسی گروه پاتوبیولوژی دانشگاه علوم پزشکی تهران ساخته شده است. این کاندیدای دارویی جدید، شکل اپیمر M2000 (β-D-Mannuronic acid) می‌باشد و اثر ضد التهابی آن، گزارش شده است (شکل ۱) (۸-۵).

در حال حاضر، G2013 در مراحل مختلف کارآزمایی بالینی برای ۲ بیماری آرتریت روماتوئید (Rheumatoid arthritis یا RA)، اسپوندیلیت آنکیلوزین (Ankylosing spondylitis یا AS) قرار دارد (جدول ۱) (۱۲-۹، ۵). مطالعاتی درباره‌ی تأثیر G2013 در بیماری‌های سرطان سینه (Breast cancer) و (Multiple sclerosis یا MS) انجام شده است و به تازگی این مولکول برای این دو بیماری وارد مراحل کارآزمایی بالینی شده (شماره‌ی ثبت برای Multiple sclerosis

۱- گروه زیست فن‌آوری پزشکی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۲- استاد، گروه زیست فن‌آوری پزشکی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

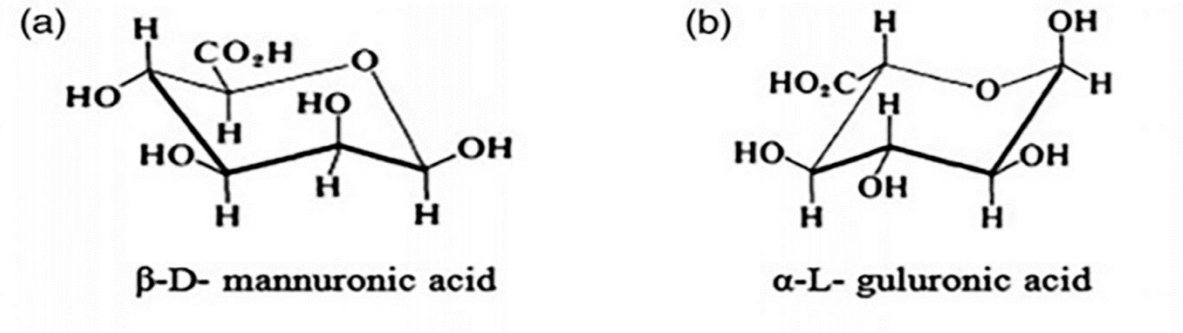
۳- استادیار، گروه ایمونولوژی، دانشکده‌ی پیراپزشکی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

۴- استاد، گروه ایمونولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

نویسنده‌ی مسؤول: سید عباس میرشفیعی؛ استاد، گروه ایمونولوژی، دانشکده‌ی بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، تهران، ایران

Email: mirshafiey@tums.ac.ir

This is an open-access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution-NonCommercial 4.0 Unported License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.



شکل ۱. ساختار شیمیایی a: β-D-mannuronic acid و b: α-L-guluronic acid (۸).

و سرطان سینه به ترتیب IRCT2017042313739N8 و IRCT2017061113739N9)، اما تا زمان اجرای این مطالعه، نتایج آن منتشر نشده است (۱۳). به نظر می‌رسد بررسی جامع ویژگی‌های G2013 و کاربرد آن، می‌تواند دید همه جانبه‌ای از این کاندیدای دارویی به مخاطب ارایه نماید و به گسترش مطالعات در این زمینه کمک کند. بنابراین، هدف از انجام این مطالعه‌ی مروری، بررسی سمیت و عوارض جانبی G2013، تأثیر آن بر االتهاب و سپس کاربرد آن در درمان استرس‌های اکسیداتیو، Multiple sclerosis، اسپوندیلیت آنکیلوزین، آرتریت روماتوئید و سرطان سینه بود.

جدول ۱. کارآزمایی‌های بالینی کاندیدای دارویی G2013 (α-L-guluronic acid)

بیماری	مرحله‌ی کارآزمایی بالینی	کد	هدف مطالعه	تعداد بیمار	روش تیمار	نتیجه	منابع
آرتریت روماتوئید	۱ و ۲	IRCT2016092813739N5	بررسی کارایی و تحمل G2013 در مقایسه با داروهای مرسوم	۲۶ بیمار دریافت کننده‌ی G2013 (مورد)، ۲۶ بیمار دریافت کننده‌ی داروهای متداول بیماری (شاهد)	روزانه ۲ کپسول ۵۰۰ میلی گرمی از G2013 به شکل خوراکی و به مدت ۱۲ هفته	کاهش قابل توجه شدت و فعالیت بیماری	(۱۱)
			بررسی اثر G2013 بر بیان ژن‌های ضد التهابی، سیتوکین‌های پیش التهابی و عوامل رونویسی مرتبط با بیماری	۱۲ بیمار دریافت کننده‌ی داروی G2013 (مورد)، افراد سالم (شاهد)	روزانه ۲ کپسول ۵۰۰ میلی گرمی از G2013 به شکل خوراکی و به مدت ۱۲ هفته	کاهش پیشرفت بیماری از طریق کاهش بیان ژن‌های IFNγ، AHR و افزایش بیان ژن‌های IL-10 و FOXP3	(۱۲)
			بررسی اثر G2013 بر بیان ژن‌های مرتبط با بیماری	۱۴ بیمار دریافت کننده‌ی G2013 (مورد)، ۱۴ بیمار دریافت کننده‌ی داروهای رایج بیماری (شاهد)، ۱۲ فرد سالم (شاهد دوم)	روزانه ۲ کپسول ۵۰۰ میلی گرمی از G2013 به شکل خوراکی و به مدت ۱۲ هفته	خاصیت تعدیل کنندگی ایمنی G2013 از طریق افزایش IL-4 و GATA-3 و کاهش RORγt	(۱۰)
اسپوندیلیت آنکیلوزین	۱ و ۲	IRCT2016091813739N4	بررسی اثر G2013 بر بیان ژن عوامل رونویسی و سیتوکین های مرتبط با بیماری	۱۴ بیمار دریافت کننده‌ی G2013 (مورد)، ۱۲ فرد سالم (شاهد)	روزانه ۲ کپسول ۵۰۰ میلی گرمی از G2013 به شکل خوراکی و به مدت ۱۲ هفته	کاهش شدت علایم بیماری از طریق کاهش بیان ژن‌های AHR، IL-22، IL-17 و RORγt و افزایش بیان ژن‌های IL-4، FOXP3 و GATA3	(۵)
			بررسی اثربخشی، تحمل و ایمنی G2013 در مقایسه با دارونما و ناپروکسن	۲۵ بیمار دریافت کننده‌ی داروی G2013 (مورد)، ۲۵ بیمار دریافت کننده‌ی داروی ناپروکسن (شاهد)، ۲۵ بیمار دریافت کننده‌ی دارونما (شاهد دوم)	روزانه ۲ کپسول ۵۰۰ میلی گرمی از G2013 به شکل خوراکی و به مدت ۱۲ هفته	تأثیرات مشابه G2013 و ناپروکسن و کارایی بیشتر آن‌ها در مقایسه با دارونما، اثربخشی و تحمل کلیوی و گوارشی بیشتر G2013 در مقایسه با ناپروکسن	(۹)

G2013: α-L-guluronic acid; IFNγ: Interferon gamma; IL: Interleukin; AHR: Aryl hydrocarbon receptor; FOXP3: Forkhead box P3; RORγt: RAR-related orphan nuclear receptor gamma t

بررسی سمیت و عوارض جانبی G2013

در این زمینه، دو مطالعه بر روی موش انجام گرفته است. در آزمایش اول، اثرات سمی و عوارض جانبی G2013 در موش‌های BALB/c که این مولکول را به صورت خوراکی دریافت کرده بودند، بررسی شد. ارزیابی نتایج اثر سمیت در کوتاه مدت در دزهای مختلف نشان داد که G2013، یک ماده‌ی به نسبت ایمن است؛ چرا که هیچ عارضه‌ی جانبی در شرایط عمومی و ظاهر جانوران، رشد، مصرف غذا، مشاهدات بالینی، خون‌شناسی، شیمی بالینی، وزن اندام و یافته‌های مرتبط با بافت‌برداری نشان داده نشد. مقدار LD50 (دزی از ماده که می‌تواند ۵۰ درصد از افراد جمعیت را به دلیل تأثیرات سمی بکشد) محاسبه شده در این مطالعه، ۴/۸ گرم/کیلوگرم بود. بعد از این مرحله، در گروهی دیگر از موش‌ها که در ۴ گروه مختلف با دزهای متفاوت دارو (۰، ۲۵، ۵۰ و ۱۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم) تیمار شده بودند، سمیت در بلند مدت نیز بررسی و مشخص شد که موش‌ها دز ۱۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم را به خوبی تحمل کردند. در این مورد نیز مشاهدات خون‌شناسی، بیوشیمیایی، وزن بدن و اندام مربوط، آزمایش‌های بافت‌برداری و یافته‌های مرتبط با بیماری‌زایی نشان دادند که G2013 تا دز ۱۲۵۰ میلی‌گرم/کیلوگرم فاقد عارضه‌ی جانبی است (۱۴، ۸).

در آزمایشی دیگر، اثرات سمی و عوارض جانبی این کاندیدای دارویی درگروه موش‌هایی که آن را به صورت داخل وریدی دریافت کرده بودند، بررسی شد. ابتدا، برای بررسی تأثیرات کوتاه مدت، دزهای ۳۰۰، ۶۰۰ و ۱۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از G2013 به موش‌ها تزریق و مشاهده شد که موش ها بعد از ۱۴ روز زنده ماندند، تغییراتی در شرایط آن‌ها یافت نشد، از نظر خون‌شناسی و بیوشیمیایی نیز در سطح طبیعی قرار داشتند و تأثیرات بیماری‌زایی نیز بر روی اندام مشاهده نشد. بنابراین، میزان LD50 برای این گروه بالاتر از ۱۰۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم تخمین زده شد. بعد از این مرحله، در گروهی دیگر از موش‌ها تأثیرات بلند مدت مصرف G2013 به صورت تزریقی بررسی شد؛ به این صورت که دزهای ۲۵، ۵۰ و ۱۰۰ میلی‌گرم/کیلوگرم از آن به موش‌ها تزریق شد و بعد از ۲۸ روز طبق بررسی‌های انجام گرفته، مشخص شد که این کاندیدای دارویی در دزهای گفته شده سمی نیست و مرگ یا علای بالینی غیر طبیعی از نظر بیوشیمیایی، خون‌شناسی و بافت‌برداری و سایر عملکردهای فیزیولوژیکی در ارتباط با مصرف آن مشاهده نشد (۱۴). طبق تحقیقات انجام شده، G2013 یک کاندیدای دارویی ایمن است که هیچ اثر جانبی روی تمایز، بلوغ و عملکرد سلول‌های دندرتیک ندارد؛ بنابراین این مولکول بر افزایش خطر ابتلا به بیماری‌های عفونی و التهابی بدون تأثیر یا کم تأثیر است (۱۵). بنابراین، G2013 مولکولی با ایمنی بالا می‌باشد.

تأثیر G2013 بر التهاب

مطالعات انجام شده بر روی این کاندیدای دارویی، نشان می‌دهد که G2013 به عنوان یک مولکول ضد التهابی روی بیان پروتئین‌های Toll-like receptor 4 (TLR) و TLR2 تغییری ایجاد نمی‌کند، اما روی بیان ژن‌های مربوط به مولکول‌های پایین‌دست آن‌ها نقش تعدیل کنندگی و کنترل دارد. این نتایج نشان می‌دهند که تیمار سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی انسانی با G2013، باعث کاهش بیان ژن‌های Myeloid differentiation primary response 88 (MyD88)، Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells (NF-κB interleukin 1 beta)، Inhibitor of NF-κB (IκB) و IL-1β در مقایسه با گروه شاهد می‌شود (۱۵). در مطالعه‌ای دیگر مشاهده شده است که G2013 در سلول‌های HEK-Blue hTLR4 انسانی، بیان SH2-containing inositol-5'-phosphatase 1 (SHIP1) و Suppressor of cytokine signaling 1 (SOCS1) –مهار کننده‌های واکنش‌های التهابی در مسیرهای وابسته به TLR– را تحریک می‌کند و از طرف دیگر، باعث کاهش بیان ژن‌های MyD88، NF-κB و TLR4 می‌شود و همچنین، سیتوکین پیش التهابی IL-1β را کاهش می‌دهد. بنابراین، G2013 باعث کاهش واکنش‌های التهابی می شود (۱۶). مطالعات روی HEK-293 TLR4 و سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی انسانی نشان می‌دهند که G2013 می‌تواند مسیر پیام‌رسانی TLR4 را بدون تغییر در بیان miR-146a (یک عامل ضد التهابی) در طول التهاب تنظیم کند و این عمل را با کاهش مولکول‌های پیام‌رسانی پایین‌دست مانند کیناز مرتبط با گیرنده‌ی Interleukin 1 (IL) و عامل ۶ مرتبط با گیرنده‌ی TNF انجام می‌دهد و بدین ترتیب، باعث کاهش التهاب می‌شود (۱۷). در مطالعه‌ی دیگری مشخص شد که تیمار سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی انسانی با G2013، می‌تواند به طور چشمگیری باعث کاهش بیان و فعالیت ژن‌های Cyclooxygenase 1 (COX-1) و Cyclooxygenase 2 (COX-2) شود (۱۸).

تأثیر G2013 بر استرس‌های اکسیداتیو

استرس‌های اکسیداتیو و نیتروزاتیو، نقش اصلی را در بیماری‌های مرتبط با سن و پیری مانند دیابت شیرین، واکنش‌های التهابی، بیماری‌های قلبی- عروقی، اختلالات تخریب کننده‌ی نورونی، روان‌شناختی و حتی سرطان دارد. در مطالعات نشان داده شد که در موش‌های تیمار شده با G2013، بیان ژن آنزیم‌های آنتی‌اکسیدان، شامل Glutathione peroxidase 1 (GPX1) و Superoxide dismutase 2 (SOD2)، Catalase (CAT) و Glutathione S-transferase (GST) در مقایسه با گروه شاهد تا رسیدن به حد طبیعی تغییر می‌کند.

علاوه بر این، G2013 بر اجزای غیر آنزیمی که نشان دهنده‌ی استرس‌های اکسیداتیو هستند، یعنی نشانگر اکسیداسیون پروتئین، ظرفیت آنتی‌اکسیدانی کل و نیتریک اکسید سینتازهای القا شده که به عنوان آنزیم‌های تولید کننده‌ی رادیکال‌های آزاد هستند، تأثیر نمی‌گذارد؛ اما سطح مالون دی‌آلدهید که از دیگر عوامل غیر آنزیمی می‌باشد، به طور قابل توجهی در گروه تیمار شده با G2013 بالاتر از گروه شاهد بود. این مطالعه، همچنین نشان داد که این کاندیدای دارویی بر روی کورتیزول‌ها به عنوان هورمون استروئیدی تأثیری ندارد (۲۰-۱۹).

در آزمایش دیگری نشان داده شد که تیمار سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی انسانی با G2013، می‌تواند استرس اکسیداتیو را از طریق کاهش بیان ژن‌های میلوپروکسیداز (S)-2-hydroxy-acid oxidase (GOX1)، CAT، Inducible nitric oxide synthase (iNOS)، Myeloperoxidase (MPO) و SOD2 و رساندن آن‌ها به سطوح طبیعی، تنظیم کند. به این دلیل، این مولکول می‌تواند روند بیماری‌های التهابی مرتبط با سن و پیری را کاهش دهد (۲۱).

تأثیر G2013 در بیماری‌های خود ایمنی و سرطان

Multiple sclerosis: بیشترین مشکل داروهای مرسوم برای بیماری Multiple sclerosis (MS)، عوارض جانبی این داروها است که باعث علایمی مانند علایم شبه آنفلوانزا، گر گرفتگی، اسهال، حالت تهوع، کاهش تعداد سلول‌های سفید خون و درد مفاصل می‌شوند. به همین علت و بر اساس این که G2013 عوارض جانبی جدی ایجاد نمی‌کند، این مولکول به عنوان گزینه‌ی مناسبی برای درمان MS مطالعه شده است (۶). مطالعه‌ای بر روی موش‌ها نشان داد که کاندیدای دارویی G2013، می‌تواند باعث کاهش شدت بیماری Experimental autoimmune encephalomyelitis (نمونه‌ی رایج آزمایشگاهی در حیوانات برای مطالعه‌ی MS) و تأخیر در شروع آن شود. همچنین، نتایج نشان می‌دهند که G2013 با مهار تولید نیتریک اکسید، می‌تواند این بیماری را حداقل در مرحله‌ای از آن، در موش کنترل کند (۷). بیماری MS یک بیماری خود ایمنی است که عوامل مختلفی در ایجاد آن نقش دارند. TLRها از جمله‌ی این عوامل می‌باشند (۲۲). طبق تحقیقات انجام شده، G2013 می‌تواند باعث کاهش بیان ژن‌های TLR4، Tumor necrosis factor alpha (TNF-α) و TLR2 در سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی بیماران مبتلا به MS شود. این ژن‌ها واسطه‌های التهابی هستند که در بیماری‌زایی MS نقش دارند (۲۳). MS توسط سلول‌های T helper (Th) ۱ و ۱۷ ایجاد می‌شود که این سلول‌ها IL-22 را تولید می‌کنند. علاوه بر این، عوامل رونویسی مانند Aryl hydrocarbon receptor (AHR)، T-box protein expressed in T cells (T-bet)، RAR-related orphan receptor C (RORC) که در مسیرهای تمایز Th17 و Th1 نقش دارند، در بیماری زایی MS ضروری می‌باشند. بر اساس پژوهش‌های انجام شده، تیمار سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی بیماران دچار MS با G2013، باعث کاهش بیان ژن‌های RORC، AHR، IL-22 و T-bet می‌شود (۶).

اسپوندیلیت آنکیلوزین: در درمان بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزین، داروهای NSAIDs اولین خط درمانی برای کاهش التهاب و درد در این بیماران می‌باشند، اما عوارض جانبی این داروها مانند اختلالات گوارشی و قلبی، مشکلاتی برای بیماران به وجود می‌آورد (۲۵-۲۴). به همین علت، تحقیقات روی داروهای دیگر ادامه یافته است. G2013، در مرحله‌ی ۱ و ۲ کارآزمایی بالینی برای بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزین با شماره‌ی ثبت IRCT20160918137739N4 قرار دارد. در یکی از این تحقیقات کارآزمایی بالینی، اثر این مولکول بر بیان ژن عوامل رونویسی T-bet، GATA3، RAR-related orphan nuclear receptor gamma t (RORγt)، AHR، Forkhead box P3 (FOXP3) و ژن سیتوکین‌های مرتبط با آن‌ها بررسی شد. در این آزمایش، برای ۱۴ بیمار دارای اسپوندیلیت آنکیلوزین با میانگین سنی ۳۴/۱ سال، روزانه ۲ کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی از G2013 به شکل خوراکی و به مدت ۱۲ هفته تجویز شد و ۱۲ فرد سالم با میانگین سنی مشابه، به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. طبق نتایج این تحقیق، تجویز خوراکی کاندیدای دارویی G2013 توانست شدت علایم التهابی و مفصلی بیماری اسپوندیلیت آنکیلوزین را از طریق کاهش بیان ژن‌های AHR، IL-22، IL-17 و RORγt و افزایش بیان ژن‌های IL-4، FOXP3 و GATA3 تغییر دهد (۵).

در یکی از تحقیقات کنترل شده با دارونمای مرتبط با کارآزمایی بالینی، اثربخشی، تحمل و ایمنی G2013 در مقایسه با دارونما و ناپروکسن در بیماران دارای اسپوندیلیت آنکیلوزین بررسی شد. این آزمایش روی ۷۵ بیمار ۴۵-۱۸ سال انجام شد که برای ۲۵ فرد دارونما (به عنوان شاهد)، ۲۵ فرد ناپروکسن (۲ کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی در روز) و ۲۵ نفر G2013 (۲ کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی در روز) به شکل خوراکی و به مدت ۱۲ هفته تجویز شد. طبق نتایج این تحقیق، G2013 و ناپروکسن تأثیرات مشابهی بر روی درمان این بیماری داشتند و در مقایسه با دارونما، کارآمدی بیشتری از خود نشان دادند. همچنین، در بیمارانی که G2013 دریافت کرده بودند، اثربخشی و تحمل کلیوی و گوارشی بیشتری در مقایسه با بیمارانی که ناپروکسن دریافت کرده بودند، مشاهده شد (۹).

آرتریت روماتوئید: درمان‌های اخیر برای آرتریت روماتوئید شامل NSAIDs، Disease-modifying anti-rheumatic drugs

(DMARDs) و استروئیدهای با دز کم می‌باشند (۲۶). DMARDs پاسخ پایداری ایجاد نمی‌کنند و فعالیت ضد درد نیز ندارند. NSAIDs باعث ایجاد عوارض گوارشی مانند زخم معده می‌شوند و حتی به مرگ بیمار نیز منجر می‌شوند. G2013 در مراحل ۱ و ۲ کارآزمایی بالینی برای بیماری آرتریت روماتوئید با شماره‌ی ثبت IRCT2016092813739N5 قرار دارد. در یکی از این مطالعات کارآزمایی بالینی، ایمنی، کارایی و تحمل G2013 در مقایسه با داروهای مرسوم آرتریت روماتوئید مقایسه شده است. این مطالعه بر روی ۵۲ بیمار ۸۰-۱۸ سال دارای بیماری آرتریت روماتوئید که به داروهای مرسوم این بیماری جواب نداده بودند، انجام شد. برای ۲۶ بیمار داروهای متداول بیماری آرتریت روماتوئید و برای ۲۶ بیمار دیگر روزانه دو کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی از G2013 به شکل خوراکی و به مدت ۱۲ هفته تجویز شد. نتایج این تحقیق نشان می‌دهد که مصرف خوراکی G2013 به صورت دو کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی روزانه در ترکیب با داروهای رایج در بیشتر بیماران منجر به افزایش قابل توجه پاسخ به درمان می‌شود. علاوه بر این، بیماران بعد از ۱۲ هفته درمان با G2013، کاهش قابل توجهی در شدت و فعالیت بیماری و کاهش در نشانگرهای التهابی مانند C-reactive protein و Erythrocyte sedimentation rate نشان دادند. بنابراین، G2013 در مقایسه با داروهای رایج به طور قابل توجهی کارآمدتر و ایمن‌تر است (۱۱).

در مطالعه‌ی کارآزمایی بالینی دیگری، اثر G2013 بر بیان ژن‌های ضد التهابی، سیتوکین های پیش التهابی و عوامل رونویسی آن‌ها در خون بیماران دارای آرتریت روماتوئید بررسی شد. در این مطالعه، ۱۲ بیمار ۸۰-۱۸ دارای آرتریت روماتوئید انتخاب شدند و از افراد سالم به عنوان گروه شاهد استفاده شد. برای افراد بیمار، روزانه ۲ کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی از G2013 به شکل خوراکی و به مدت ۱۲ هفته تجویز گردید. طبق نتایج حاصل از بررسی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی افراد، بیان ژن‌های Interferon gamma (IFNγ) و AHR به طور قابل ملاحظه‌ای کاهش یافت و بیان ژن‌های IL-10 و FOXP3 به طور قابل ملاحظه‌ای افزایش یافت؛ از این رو، G2013 می‌تواند باعث کاهش پیشرفت بیماری آرتریت روماتوئید شود (۱۲). در مطالعه‌ی دیگری مربوط به کارآزمایی بالینی، تأثیر G2013 بر بیان ژن‌های IL-17، RORγt، IL-4 و GATA-3 در بیماران دارای آرتریت روماتوئید بررسی شد. به این منظور، ۱۴ بیمار دارای آرتریت روماتوئید با میانگین سنی ۴۳/۳۲ سال برای دریافت G2013 و ۱۴ بیمار دارای این بیماری با میانگین سنی ۴۷/۵۷ سال به عنوان گروه شاهد انتخاب شدند. همچنین، ۱۲ فرد سالم به عنوان گروه شاهد دوم در نظر گرفته شدند. برای ۱۴ بیمار گروه شاهد، داروهای رایج بیماری روماتوئید آتریت و برای ۱۴ بیمار دیگر روزانه دو کپسول ۵۰۰ میلی‌گرمی از G2013 به شکل خوراکی و به مدت ۱۲ هفته تجویز شد. طبق بررسی سلول‌های تک هسته‌ای خون محیطی افراد، مشخص شد که G2013 می‌تواند باعث افزایش قابل توجه IL-4 و GATA-3 و کاهش قابل ملاحظه‌ی RORγt بعد از۱۲ هفته مصرف خوراکی آن در بیماران دارای آرتریت روماتوئید شود که نشان دهنده‌ی خاصیت تعدیل کنندگی ایمنی این مولکول می‌باشد (۱۰).

سرطان سینه: با وجود این که امروزه داروها و روش‌های درمانی مؤثر برای درمان سرطان گسترش پیدا کرده‌اند، اثرات جانبی این داروها مشکلی رایج در بین بیماران است (۲۷). مطالعات مختلف نقش التهاب و واسطه‌های التهابی را در پیشرفت سرطان، رگ‌زایی، دگرنشینی و مهار ایمنی نشان داده‌اند (۲۸). به دلیل ارتباط بین التهاب و سرطان، تمایل به استفاده از NSAIDs برای جلوگیری از سرطان و درمان آن در حال افزایش است، اما این داروها دارای تأثیرات سمی جدی هستند و همچنین، فعالیت ضد سرطانی این داروها کمتر از داروهای ضد سرطانی متداول است (۳۰-۲۹). علاوه بر این، مطالعاتی بیان می‌کنند که مانع بیوفیزیکی اصلی در درمان تومورهای جامد، نفوذ ضعیف و محیط اسیدی می‌باشد که مانع از جذب داروها و عملکرد آن‌ها روی سلول‌های توموری می‌شود (۳۲-۳۱). به نظر می‌رسد G2013 با ساختار اورونیک اسیدی و اندازه‌ی مولکولی کوچک، می‌تواند از این موانع عبور کند.

به تازگی، مطالعه‌ای روی تأثیر کاندیدای دارویی G2013 بر سرطان سینه در دو مرحله‌ی آزمایشگاهی روی سلول‌های 4T1 و داخل بدن موش انجام شده است. مطالعات صورت گرفته بر سلول‌های آزمایشگاهی، نشان می‌دهند G2013 می‌تواند به طور مؤثری فعالیت واسطه‌های التهابی و ایجاد کننده‌ی تومور را بدون اثر مستقیم بر تکثیر آن‌ها مهار کند. طبق نتایج، در اثر تیمار سلول‌ها با این مولکول، فعالیت Matrix metalloproteinase 2 (MMP-2) و Matrix metalloproteinase 9 (MMP-9) کاهش یافت و همچنین، اتصال سلول‌های توموری به ماتریکس خارج سلولی نیز دچار کاهش شد. همچنین، در ارزیابی COX-2 مشخص شد که سطح Prostaglandin F2 alpha (PGF2) در رده‌ی سلولی J774 ماکروفاژی که با Lipopolysaccharide (LPS) فعال شده و با G2013 تیمار شده بودند، به طور قابل توجهی پایین‌تر از گروه شاهد بود.

در مطالعاتی که بر روی موش‌ها انجام گرفت، مشخص شد که درمان با G2013 به شدت التهاب مرتبط با سرطان را در موش‌های دارای تومور مهار می‌کند و باعث کاهش رشد تومور، کاهش دگرنشینی و رگ‌زایی، افزایش بقا، کاهش تجمع سلول‌های التهابی و در نتیجه، کاهش اندازه‌ی تومور، افزایش IL-1، IL-6، کاهش کلی التهاب و

Vascular endothelial growth factor (VEGF) می‌شود. بنابراین G2013 می‌تواند به عنوان راه حل مناسبی برای سرطان مورد تحقیق قرار گیرد (۳۳).

نتیجه‌گیری

کاندیدای دارویی G2013، مولکول جدیدی با اثرات ضد التهابی و مهار کنندگی ایمنی است و در مقایسه با داروهای NSAID عوارض جانبی بسیار کمتر و تحمل ایمنی بالاتری دارد. این ویژگی‌ها، نشان دهنده‌ی پتانسیل خوب این مولکول در درمان بیماری‌هایی مانند بیماری‌های خود ایمنی و سرطان می‌باشد. بنابراین، نیاز است که مطالعات درباره‌ی G2013 ادامه یابد و اثرات آن در درمان بیماری‌ها و سرطان‌های مختلف بررسی شود.

تشکر و قدردانی

مقاله‌ی حاضر، برگرفته از بخشی از مطالعات و بررسی‌های انجام شده در راستای طرح تحقیقاتی با کد ۲۹۶۸۷-۳۱-۰۴-۹۵ می‌باشد که توسط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات درمانی ایران حمایت شده است و از این مجموعه قدردانی می‌گردد.

References

1. Davis JS, Lee HY, Kim J, Advani SM, Peng HL, Banfield E, et al. Use of non-steroidal anti-inflammatory drugs in US adults: Changes over time and by demographic. Open Heart 2017; 4(1): e000550.
2. Jin J. JAMA Patient Page. Nonsteroidal anti-inflammatory drugs. JAMA 2015; 314(10): 1084.
3. Bjarnason I, Hayllar J, MacPherson AJ, Russell AS. Side effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs on the small and large intestine in humans. Gastroenterology 1993; 104(6): 1832-47.
4. Hosseini F, Hassannia H, Mahdian-Shakib A, Jadidi-Niaragh F, Enderami SE, Fattahi M, et al. Targeting of crosstalk between tumor and tumor microenvironment by beta-D mannuronic acid (M2000) in murine breast cancer model. Cancer Med 2017; 6(3): 640-50.
5. Mortazavi-Jahromi SS, Nazeri S, Jafarnezhad-Ansariha F, Oraei M, Mirshafiey A. Assessment of immunological profile in ankylosing spondylitis patients following a clinical trial with guluronic acid (G2013), as a new NSAID with immunomodulatory properties. Immunol Res 2019; 67(1): 108-15.
6. Hossein-Khannazer N, Shabani S, Farokhfar M, Azizi G, Asarzadegan F, Safarpour LB, et al. Pivotal cytokines and their transcription factors are the targets of guluronic acid (G2013) for inhibiting the immunopathogenesis process of multiple sclerosis. Drug Dev Res 2020; 81(4): 511-6.
7. Afraei S, Azizi G, Zargar SJ, Sedaghat R, Mirshafiey A. New therapeutic approach by G2013 in experimental model of multiple sclerosis. Acta Neurol Belg 2015; 115(3): 259-66.
8. Nazeri S, Khadem AS, Fattahi MJ, Sedaghat R, Tofighi ZF, Aghazadeh Z, et al. Preclinical and pharmacotoxicology evaluation of alpha-l-guluronic acid (G2013) as a non-steroidal anti-inflammatory drug with immunomodulatory property. Immunopharmacol Immunotoxicol 2017; 39(2): 59-65.
9. Nazeri S, Jamshidi AR, Mahmoudi M, Vojdanian M, Khadem AS, Afraei S, et al. The safety and efficacy of Guluronic acid (G2013) in ankylosing spondylitis: A randomized controlled parallel clinical trial. Pharmacol Rep 2019; 71(3): 393-8.
10. Khadem AS, Jafarnezhad-Ansariha F, Nazeri S, Azizi G, Aghazadeh Z, Hosseinzadeh E, et al. Effects of guluronic acid, as a new NSAID with immunomodulatory properties on IL-17, RORgammat, IL-4 and GATA-3 gene expression in rheumatoid arthritis patients. Immunopharmacol Immunotoxicol 2020; 42(1): 22-7.
11. Khadem AS, Akhlaghi M, Mahmoudi M, Mostafaei S, Jamshidi AR, Nazeri S, et al. A randomized clinical trial for the assessment of the efficacy and safety of guluronic acid (G2013) in patients with rheumatoid arthritis. Immunopharmacol Immunotoxicol 2019; 41(1): 95-101.
12. Bakhtiari T, Azarian S, Ghaderi A, Ahmadzadeh A, Mirshafiey A. Effect of guluronic acid (G2013), As a new anti-inflammatory drug on gene expression of pro-inflammatory and anti-inflammatory cytokines and their transcription factors in rheumatoid arthritis patients. Iran J Allergy Asthma Immunol 2019; 18(6): 639-48.
13. Iranian Registry of Clinical Trials (IRCT) [Online]. [cited 2021]; Available from: https://www.irct.ir/search/result?query=%CE%B1-L-guluronic+acid
14. Mahdian-Shakib A, Hashemzadeh MS, Anissian A, Oraei M, Mirshafiey A. Evaluation of the acute and 28-day sub-acute intravenous toxicity of alpha-l-guluronic acid (ALG; G2013) in mice. Drug Chem Toxicol 2019; 1-10.
15. Sharifi L, Mohsenzadegan M, Aghamohammadi A, Rezaei N, Zavareh FT, Bokaie S, et al. Immunomodulatory Effect of G2013 (alpha-L-Guluronic Acid) on the TLR2 and TLR4 in Human Mononuclear Cells. Curr Drug Discov Technol 2018; 15(2): 123-31.
16. Mortazavi-Jahromi SS, Farazmand A, Motamed N, Navabi SS, Mirshafiey A. Effects of guluronic acid (G2013) on SHIP1, SOCS1 induction and related molecules in TLR4 signaling pathway. Int Immunopharmacol 2018; 55: 323-9.
17. Hajivalili M, Pourgholi F, Majidi J, Aghebati-Maleki L, Movassaghpour AA, Samadi KH, et al. G2013 modulates TLR4 signaling pathway in IRAK-1 and TARF-6 dependent and miR-146a independent manner. Cell Mol Biol (Noisy -le -grand) 2016; 62(4): 1-5.

18. Mirshafiey A, Mortazavi-Jahromi SS, Taeb M, Cuzzocrea S, Esposito E. Evaluation of the Effect of alpha-L-Guluronic Acid (G2013) on COX-1, COX-2 Activity and Gene Expression for Introducing this Drug as a Novel NSAID with Immunomodulatory Property. Recent Pat Inflamm Allergy Drug Discov 2018; 12(2): 162-8.
19. Mirshafiey A, Hosseini S, Afraei S, Rastkari N, Zavareh FT, Azizi G. Anti-aging property of G2013 molecule as a novel immunosuppressive agent on enzymatic and non-enzymatic oxidative stress determinants in Rat model. Curr Drug Discov Technol 2016; 13(1): 25-33.
20. Mohsenzadegan M, Seif F, Farajollahi MM, Khoshmirsafa M. Anti-oxidants as chemopreventive agents in prostate cancer: A gap between preclinical and clinical studies. Recent Pat Anticancer Drug Discov 2018; 13(2): 224-39.
21. Taeb M, Mortazavi-Jahromi SS, Jafarzadeh A, Mirzaei MR, Mirshafiey A. An in vitro evaluation of anti-aging effect of guluronic acid (G2013) based on enzymatic oxidative stress gene expression using healthy individuals PBMCs. Biomed Pharmacother 2017; 90: 262-7.
22. McFarland HF, Martin R. Multiple sclerosis: A complicated picture of autoimmunity. Nat Immunol 2007; 8(9): 913-9.
23. Noorbakhsh SM, Razavi A, Moghadam NB, Saadat P, Hoseini M, Aghazadeh Z, et al. Effects of guluronic acid (G2013) on gene expression of TLR2, TLR4, MyD88, TNF-alpha and CD52 in multiple sclerosis under in vitro conditions. Immunopharmacol Immunotoxicol 2019; 41(6): 586-90.
24. Elyan M, Khan MA. The role of nonsteroidal anti-inflammatory medications and exercise in the treatment of ankylosing spondylitis. Curr Rheumatol Rep 2006; 8(4): 255-9.
25. Maksymowych WP. Update on the treatment of ankylosing spondylitis. Ther Clin Risk Manag 2007; 3(6): 1125-33.
26. Strand V, Cohen S, Schiff M, Weaver A, Fleischmann R, Cannon G, et al. Treatment of active rheumatoid arthritis with leflunomide compared with placebo and methotrexate. Leflunomide Rheumatoid Arthritis Investigators Group. Arch Intern Med 1999; 159(21): 2542-50.
27. Azadpour M, Farajollahi M M, Varzi A M, Hadipour F, Barati M. The evaluation of cytotoxicity effects of Rheum ribes L (rubarb) extract on cancer cell lines and its antibacterial and mutagenicity activity. Entomol Appl Sci Lett 2020; 7(3): 7-12.
28. Zhang Q, Zhu B, Li Y. Resolution of cancer-promoting inflammation: A new approach for anticancer therapy. Front Immunol 2017; 8: 71.
29. Pereg D, Lishner M. Non-steroidal anti-inflammatory drugs for the prevention and treatment of cancer. J Intern Med 2005; 258(2): 115-23.
30. Sondhi SM, Rani R, Singh J, Roy P, Agrawal SK, Saxena AK. Solvent free synthesis, anti-inflammatory and anticancer activity evaluation of tricyclic and tetracyclic benzimidazole derivatives. Bioorg Med Chem Lett 2010; 20(7): 2306-10.
31. Wojtkowiak JW, Verduzco D, Schramm KJ, Gillies RJ. Drug resistance and cellular adaptation to tumor acidic pH microenvironment. Mol Pharm 2011; 8(6): 2032-8.
32. Minchinton AI, Tannock IF. Drug penetration in solid tumours. Nat Rev Cancer 2006; 6(8): 583-92.
33. Hosseini F, Mahdian-Shakib A, Jadidi-Niaragh F, Enderami SE, Mohammadi H, Hemmatzadeh M, et al. Anti-inflammatory and anti-tumor effects of alpha-l-guluronic acid (G2013) on cancer-related inflammation in a murine breast cancer model. Biomed Pharmacother 2018; 98: 793-800.

DOI: *10.22122/jims.v39i616.13841* *Published by Vesnu Publications*

Journal of Isfahan Medical School **Vol. 39, No. 616, 4th Week, May 2021**

Received: 28.11.2020 Accepted: 13.01.2021 Published: 26.05.2021

The Application of G2013 (α-L-Guluronic acid) as an Anti-Inflammatory Drug Candidate in Treatment of Disease

Zahra Bagherian[1], Mohammad Morad Farajollahi[2], Monireh Mohsenzadegan[3], Abbas Mirshafiey[4]

Review Article

Abstract

Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) are commonly used for the treatment of different inflammatory disorders, and shown to have many side effects for patients. G2013 or α-L-guluronic acid is a new NSAID candidate made from alginate in the pathobiology department of Tehran University of Medical Sciences, Iran, and it has been proven to be safe. G2013 anti-inflammatory, immunosuppressive, and immunomodulatory effects have been reported in previous studies. In many studies, it has been shown that this drug candidate has good potential for treatment of different diseases, and is going through clinical phases. In this review article, first, toxicity and anti-inflammatory effects of G2013 is mentioned, and then its effects on the treatment of oxidative stress, and diseases including rheumatoid arthritis, multiple sclerosis, ankylosing spondylitis, and breast cancer is also reviewed.

Keywords: G2013 compound; Guluronic acid; Non-steroidal anti-inflammatory agent; Autoimmune diseases, Cancer

Citation: Bagherian Z, Farajollahi MM, Mohsenzadegan M, Mirshafiey A. **The Application of G2013 (α-L-Guluronic acid) as an Anti-Inflammatory Drug Candidate in Treatment of Disease.** J Isfahan Med Sch 2021; 39(616): 159-66.

1- Department of Medical Biotechnology, School of Allied Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
2- Professor, Department of Medical Biotechnology, School of Allied Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
3- Assistant Professor, Department of Immunology, School of Allied Medical Sciences, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
4- Professor, Department of Immunology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran
Corresponding Author: Abbas Mirshafiey, Professor, Department of Immunology, School of Public Health, Tehran University of Medical Sciences, Tehran, Iran; Email: mirshafiey@tums.ac.ir