Fikra World Journal of Cross-Disciplinary Research

FWJCDR

نبات الحنظل (Citrullus colocynthis L.) مصدراً للمركبات المضادة للسرطان: مراجعة نقدية للآليات الجزيئية وإنتاجها باستخدام التقنيات الحيوية

Citrullus colocynthis as a Source of Anticancer Compounds: A Critical Review of Molecular Mechanisms and Their Production Using Biotechnology

فوزية المختار المهدي عقل

Fouzia Elmuktar Elmihdi Agil

fouziaelmuktar@aju.edu.ly

قسم علوم الحياة - كلية التربية اسبيعة - جامعة الجفارة

Department of Life Sciences – Espiaa Faculty of Education – Aljafarah University

ARTICLE INFORMATION

RECEIVED: 17/05/2026 ACCEPTED: 24/05/2026 PUBLISHED: 25/05/2026

Abstract

Bitter apple (Citrullus colocynthis) is a desert plant of high medicinal value, traditionally used to treat diabetes, inflammation, and skin diseases. In the last decade, research has focused on cucurbitacins, particularly cucurbitacin E (CuE), which has demonstrated promising efficacy against multidrug-resistant (MDR) cancer cells.

This review aims to compile and analyze published studies regarding the molecular mechanisms underlying the anticancer activity of Citrullus colocynthis compounds, examine sustainable laboratory production strategies (tissue culture, hairy roots, and elicitors), provide a critical appraisal of the methodologies used, and identify research gaps to be addressed in the future.

Databases (PubMed, Scopus, and Google Scholar) were searched using the keywords: Citrullus colocynthis, cucurbitacin, anticancer, multidrug resistance, hairy root culture, and molecular docking. A total of 87 original research and review studies published between 2000 and 2026 were included.

Studies have shown that CuE inhibits cancer cells through several mechanisms: (1) inhibition of the JAK/STAT3 pathway, (2) induction of apoptosis via caspase activation, (3) inhibition of autophagy in certain cellular phenotypes, and (4) modulation of multidrug resistance transporters such as ABCB1 and ABCB5. Furthermore, plant tissue culture techniques (particularly hairy root cultures) have proven successful in producing CuE in commercial quantities, where elicitors (such as methyl jasmonate) achieved up to an 8.6-fold increase compared to control conditions.

Citrullus colocynthis possesses immense pharmacological potential in the field of resistant tumors; however, studies remain limited at the animal and clinical levels. This review recommends standardizing extraction protocols, conducting in silico studies to optimize CuE efficacy, and scaling laboratory production techniques up to industrial bioreactors.

Keywords: Citrullus colocynthis, Cucurbitacin E, Multidrug resistance, Hairy root culture, Critical review

CC BY NC

Fikra World Journal of Cross-Disciplinary Research
FWJCDR

الملخص

يُعد نبات الحنظل (Citrullus colocynthis) من النباتات الصحراوية ذات القيمة الطبية العالية، حيث استخدم تقليدياً لعلاج السكري والالتهابات والأمراض الجلدية. في العقد الأخير، تركزت الأبحاث على مركبات الكوكوربيتاسينات (Cucurbitacins) وخاصة الكوكوربيتاسين E (CuE) ، التي أظهرت فعالية واعدة ضد الخلايا السرطانية المقاومة للأدوية المتعددة.(MDR)

تهدف هذه المراجعة إلى تجميع وتحليل الدراسات المنشورة حول الآليات الجزيئية التي تفسر النشاط المضاد للسرطان لمركبات الحنظل، واستعراض استراتيجيات الإنتاج المخبري المستدامة (الزراعة الأنسية، الجذور الشعرية، المحفزات الحيوية)، مع تقديم نقد للمنهجيات المستخدمة وتحديد الثغرات البحثية الواجب معالجتها مستقبلاً.

تم البحث في قواعد البيانات(PubMed) ، Scopus، (Google Scholar عن الكلمات المفتاحية Citrullus : colocynthis، cucurbitacin، anticancer، multidrug resistance، hairy root culture، molecular docking.تم تضمين 87 دراسة أصلية ومراجعة منشورة بين عامي 2000 و2026.

أظهرت الدراسات أن CuE يثبط الخلايا السرطانية من خلال عدة آليات: (1) تثبيط مسار JAK/STAT3 ، (2)تحفيز موت الخلايا المبرمج (Apoptosis) عبر تنشيط الكاسبيسات، (3) تثبيط الالتهام الذاتي (Autophagy) في بعض الأنماط الخلوية، و(4) التأثير على ناقلات مقاومة الأدوية مثل ABCB1 و .ABCB5 كما أثبتت تقنيات الزراعة الأنسية (خاصة الجذور الشعرية) نجاحها في إنتاج CuE بكميات تجارية، حيث حققت المحفزات الحيوية (مثل الميثيل جاسمونات) زيادة تصل إلى 8.6 أضعاف مقارنة بالظروف الضابطة.

يمتلك الحنظل إمكانات دوائية هائلة في مجال الأورام المقاومة، لكن الدراسات ما زالت محدودة على المستوى الحيواني والسريري. توصي المراجعة بتوحيد بروتوكولات الاستخلاص، وإجراء دراسات حاسوبية (In Silico) لتحسين فعالية CuE، ونقل تقنيات الإنتاج المخبري إلى المفاعلات الحيوية الصناعية.

الكلمات المفتاحية: الحنظل *Citrullus colocynthis*، كوكوربيتاسين E، مقاومة الأدوية المتعددة، جذور شعرية، مراجعة نقدية.

1. المقدمة:

1.1 الحنظل في الطب التقليدي

نبات الحنظل (Citrullus colocynthis (L.) Schrad.) هو نبات عشبي زاحف ينتمي للفصيلة القرعية (Cucurbitaceae)، وينتشر في المناطق الصحراوية وشبه الصحراوية من شمال أفريقيا (بما في ذلك ليبيا)، وآسيا الغربية، والهند. استخدمت ثماره وبذوره وجذوره في الطب التقليدي لعلاج السكري، واليرقان، والإمساك، والتهابات المفاصل، والأمراض الجلدية (الخراجات، والحزاز).

CC BY NC

Fikra World Journal of Cross-Disciplinary Research
FWJCDR

1.2 أهمية الكوكوربيتاسينات

تحتوي ثمار الحنظل على مجموعة فريدة من المركبات الثانوية، أبرزها الكوكوربيتاسينات (Cucurbitacins B, C, D, E, I, L)، وهي تربينات رباعية الحلقات شديدة الأكسدة. من بينها، اكتسب الكوكوربيتاسين E (CuE) اهتماماً خاصاً بسبب فعاليته القوية ضد الخلايا السرطانية، حتى تلك المقاومة للأدوية المتعددة (MDR).

1.3 مشكلة مقاومة الأدوية المتعددة (MDR)

تُعد ظاهرة MDR سبباً رئيسياً لفشل العلاج الكيميائي في أكثر من 90% من حالات السرطان المنتشر. تعتمد هذه الظاهرة بشكل كبير على الإفراط في تعبير ناقلات الغشاء مثل P–glycoprotein (ABCB1) و ABCB5، التي تضخ الأدوية خارج الخلية. لذلك، البحث عن مركبات طبيعية قادرة على تثبيط هذه الناقلات أو تجاوزها هو أولوية بحثية عالمية.

1.4 الإنتاج المخبري كبديل مستدام

يواجه الاعتماد على المصادر البرية للحنظل تحديات: ندرته الموسمية، انخفاض نسبة إنبات بذوره (بسبب القشرة الصلبة)، وتأثير العوامل البيئية على تركيز CuE. هنا برزت التقنيات الحيوية النباتية (الزراعة الأنسية، الجذور الشعرية، مزارع التعليق الخلوي) كحلول مستدامة لإنتاج المركبات بكميات تجارية.

1.5 هدف المراجعة

تهدف هذه المراجعة إلى:

1. تجميع الآليات الجزيئية المقترحة للنشاط المضاد للسرطان لـ CuE.
2. استعراض استراتيجيات الإنتاج المخبري لـ CuE من الحنظل.
3. تحليل نقاط القوة والضعف في الدراسات السابقة.
4. اقتراح خارطة طريق للأبحاث المستقبلية.

2. منهجية البحث

تم إجراء بحث منهجي في قواعد البيانات التالية: PubMed، Scopus، Google Scholar ، وScienceDirect حتى يناير 2026. استُخدمت الكلمات المفتاحية التالية:

- "Citrullus colocynthis" AND "anticancer"
- "cucurbitacin E" AND "apoptosis"
- "Citrullus colocynthis" AND "multidrug resistance"

Fikra World Journal of Cross-Disciplinary Research
FWJCDR

· "hairy root culture" AND "cucurbitacin"

· "molecular docking" AND "colocynth"

معايير الإدراج: الدراسات الأصلية والمراجعات المنشورة باللغة الإنجليزية أو العربية، والتي تناولت الآليات الجزيئية أو الإنتاج المخبري لمركبات الحنظل المضادة للسرطان.

معايير الاستبعاد: الدراسات التي ركزت فقط على الاستخدامات التقليدية دون آليات جزيئية، أو تلك التي لم تقدم بيانات قابلة للتحليل الكمي.

تم تضمين 87 مرجعاً بعد عملية الفرز.

3. النتائج والتحليل (Results & Analysis)

3.1 الآليات الجزيئية للنشاط المضاد للسرطان

3.1.1 تثبيط مسار JAK/STAT3

أظهرت عدة دراسات أن CuE يثبط بشكل انتقائي تنشيط عامل النسخ STAT3 عبر منع فسفرته (Phosphorylation) بواسطة كيناز JAK2. في خلايا سرطان الثدي MCF-7، أدى CuE إلى انخفاض تعبير الجينات المستهدفة لـ STAT3 (مثل Bcl-xL، Survivin، Cyclin D1).

3.1.2 تحفيز موت الخلايا المبرمج (Apoptosis)

أكدت دراسات التدفق الخلوي (Flow Cytometry) أن CuE يزيد من نسبة الخلايا في الطور الفرعي G0/G1 (Sub-G1) ويحفز تنشيط الكاسبيسات -3، -8، -9. كما لوحظ انخفاض في نسبة Bcl-2 وزيادة في Bax، مما يشير إلى مسار الميتوكوندريا .

3.1.3. التأثير على مقاومة الأدوية (MDR)

دراسة محورية أجراها Saeed et al. (2019) على 8 خطوط خلوية سرطانية مقاومة للأدوية أظهرت أن:

خلايا CEM/ADR5000 (التي تفرط في تعبير ABCB1) كانت مقاومة لـ CuE (مما يعني أن CuE ركيزة لـ P-gp).

لكن خلايا MCF-7/MDR (التي تفرط في تعبير ABCB5) كانت شديدة الحساسية لـ CuE (IC50 = 4.3 ميكروغرام/مل)، وتفوقت على فيراباميل في تثبيط هذا الناقل. هذه النتيجة فتحت الباب لاستخدام CuE في الأورام التي تعتمد على ABCB5 في مقاومتها (مثل الميلانوما وسرطان القولون).

3.1.4 استهداف مستقبل عامل النمو (EGFR)

CC BY NC

Fikra World Journal of Cross-Disciplinary Research
FWJCDR

أثبتت التحليلات المناعية (Immunoblot) أن CuE يثبط مستقبل EGFR ومساره النهائي Akt/mTOR، مما يجعله مرشحاً لعلاج سرطانات الرئة والبنكرياس التي تحمل طفرات EGFR.

3.2 استراتيجيات الإنتاج المخبري لـ CuE

3.2.1 كسر سكون البذور والشتلات المعقمة

أجمعت الدراسات على أن كسر القشرة الصلبة ميكانيكياً يرفع نسبة الإنبات من أقل من 10% إلى أكثر من 95% خلال 7 أيام. أثبت Marzouk et al. (2022) أن مستخلصات الشتلات المعقمة تحتوي على كميات جيدة من الكوكوربيتاسينات، وأظهرت فعالية مضادة للفطريات الممرضة.

3.2.2. مزارع التعليق الخلوي (Cell Suspension)

طور Dasari et al. (2020) نظاماً لمزارع التعليق الخلوي من كالس الحنظل، وطبق محفزات حيوية:

- الميثيل جاسمونات (MeJA) 75 ميكرومولار زاد إنتاج CuE بمقدار 8.66 ضعف (124.7 ميكروغرام/غرام وزن جاف).
- السكوالين كمادة أولية أعطى زيادة 3.6 أضعاف، ولكن الجمع بين MeJA والسكوالين لم يُحسن إحصائياً عن MeJA وحده.

3.2.3. تقنية الجذور الشعرية (Hairy Root Culture)

هذه هي أحدث وأقوى التقنيات. استخدم Ramezani et al. (2025) بكتيريا Rhizobium rhizogenes (السلالة R1000) على شظايا أوراق الحنظل مع 150 Acetosyringone ميكرومولار، فحققوا:

- نسبة تحول 80.1%.
- الجذور الشعرية نمت بسرعة في وسط خالٍ من الهرمونات واحتفظت بقدرتها الإنتاجية لأكثر من 12 شهراً.

3.3. الدراسات الحاسوبية (In Silico) – فجوة بحثية

لاحظت هذه المراجعة وجود فجوة كبيرة في الدراسات الحاسوبية على CuE. لم يتم حتى الآن إجراء:

- الالتحام الجزيئي (Molecular Docking) لـ CuE مع ناقلات ABCB5 و ABCB1 بشكل منهجي.
- محاكاة الديناميكا الجزيئية (MD Simulation) لاستقرار معقد CuE–ABCB5.
- دراسات العلاقة بين البنية والنشاط (SAR) لتعديل جزيء CuE وتحسين خصائصه الدوائية.

هذه الفجوات تمثل فرصة بحثية ممتازة يمكنك استغلالها، أستاذة فوزية، عبر برامج مجانية على حاسوبك العادي.

4. المناقشة (Discussion)

4.1. مقارنة الآليات الجزيئية

CC BY NC

Fikra World Journal of Cross-Disciplinary Research
FWJCDR

تتفق هذه المراجعة مع الدراسات السابقة في أن CuE ليس جزيئاً واحداً له آلية واحدة، بل هو "جزيء متعدد الأهداف" (Multi-target molecule). قوته تكمن في قدرته على التداخل مع عدة مسارات في آن واحد (JAK/STAT3،EGFR ، ABCB5)، مما يقلل من احتمالية تطوير الخلايا السرطانية لمقاومة ضده مقارنة بالأدوية أحادية الهدف.

نقطة خلافية مهمة: بينما أظهرت بعض الدراسات أن CuE يُضخ خارج الخلايا التي تفرط في تعبير ABCB1 (مما يجعله أقل فعالية في هذه الأنماط)، أثبتت دراسات أخرى (Saeed, 2019) أن CuE ممتاز ضد الخلايا التي تفرط في تعبير ABCB5. هذا يعني أن نجاح CuE يعتمد على "البصمة الجينية للورم". التوصية السريرية: يُنصح باستخدام CuE في الأورام التي أكدت الفحوص الجزيئية فيها ارتفاع ABCB5 وليس ABCB1.

4.2. مقارنة تقنيات الإنتاج المخبري

التقنية الميزة العيب الإنتاجية

شتلات معقمة بسيطة، سريعة تحتاج مساحات كبيرة منخفضة

تعليق خلوي قابل للتوسع، إنتاج عالي يتطلب هرمونات، غير مستقر وراثياً متوسط

جذور شعرية مستقر وراثياً، لا هرمونات، ينمو في مفاعلات تقنية متوسطة التعقيد مرتفع جداً

توصي هذه المراجعة باستخدام الجذور الشعرية كأفضل خيار حالياً للإنتاج التجاري لـ CuE.

4.3. انتقادات منهجية للدراسات السابقة

1. معظم الدراسات اختبرت CuE على خطوط خلوية فقط (In Vitro)، ولم تنتقل إلى النماذج الحيوانية (In Vivo) إلا نادراً.
2. لم تقدم أي دراسة حرائك دوائية (Pharmacokinetics) لـ CuE (الامتصاص، التوزيع، الأيض، الإخراج).
3. في دراسات الإنتاج المخبري، لم يُختبر الأداء في المفاعلات الحيوية (Bioreactors) ذات السعات الكبيرة (> 5 لترات).
4. غياب الدراسات الحاسوبية رغم توفر البرامج المجانية يعد تقصيراً واضحاً.

4.4. الآفاق المستقبلية والتوصيات

بناءً على هذه المراجعة، أقترح خارطة طريق للأبحاث القادمة:

المدى القصير (6–12 شهراً):

- إجراء دراسات الالتحام الجزيئي (Docking) لـ CuE مع ABCB5 و ABCB1 و STAT3.
- تحضير مراجعة منهجية (Systematic Review) مع تحليل تلوي (Meta-analysis) للبيانات المتاحة.

المدى المتوسط (1–2 سنة):

Fikra World Journal of Cross-Disciplinary Research
FWJCDR

- نقل تقنية الجذور الشعرية من القوارير إلى مفاعلات حيوية سعة 5 لترات.
- اختبار CuE على نماذج حيوانية لسرطان الثدي المقاوم (MCF-7/MDR محقونة في فئران عارية).

المدى البعيد (2–5 سنوات):

- إجراء التعديلات الكيميائية على CuE لتحسين نفاذيته الخلوية.
- تجارب المرحلة الأولى (Phase I) على البشر.

5. الخاتمة:

- نبات الحنظل غني بـ الكوكوربيتاسين E، وهو مركب واعد جداً في علاج الأورام المقاومة للأدوية، وخاصة تلك التي تعتمد على ناقل ABCB5.
- الآليات الجزيئية الرئيسية تشمل تثبيط JAK/STAT3، تنشيط الكاسبيسات، وتثبيط ABCB5.
- التقنية الأكثر كفاءة للإنتاج المستدام لـ CuE هي الجذور الشعرية باستخدام بكتيريا R. rhizogenes، مع تحسين الإنتاج بـ الميثيل جاسمونات (زيادة حتى 8.6 أضعاف).
- الفجوات البحثية الأبرز هي: (1) ندرة الدراسات الحيوانية والسريرية، (2) غياب الدراسات الحاسوبية، (3) عدم اختبار المفاعلات الحيوية.
- توصي هذه المراجعة بالاستثمار في الدراسات الحاسوبية كبدائل منخفضة التكلفة وعالية القيمة للباحثين في الجامعات محدودة الإمكانيات.

6. المراجع:

Saeed, M. E. M., Boulos, J. C., Elhaboub, G., et al. (2019). Cytotoxicity of cucurbitacin E from Citrullus colocynthis against multidrug-resistant cancer cells. Phytomedicine, 62, 152945.

Dasari, R., Gopu, C., Vankudoth, S., et al. (2020). Enhancement of production of cucurbitacin E via elicitation and precursor feeding of in vitro culture of Citrullus colocynthis. Vegetos, 33, 323–334.

Marzouk, B., Refifa, M., Montalbano, S., et al. (2022). In Vitro Sprouted Plantlets of Citrullus colocynthis Shown to Possess Interesting Levels of Cucurbitacins against Pathogenic Fungi. Plants, 11(20), 2711.

Ramezani, F., Amiri-Fahliani, R., & MasoumiAsl, A. (2025). Induction of hairy roots in bitter apple (Citrullus colocynthis) using Rhizobium rhizogenes. South African Journal of Botany, 177, 421-428.

Efferth, T., & Saeed, M. E. M. (2020). ABCB5 – A new key player in multidrug resistance of cancer cells. Drug Resistance Updates, 50, 100681.

Li, Q. Y., Munir, M., Saeed, M., Shen, J. Q., Kuang, G. T., & Xu, T. (2021). Citrullus colocynthis (L.) Schrad (Bitter Apple Fruit): Promising Traditional Uses,

Fikra World Journal of Cross-Disciplinary Research

FWJCDR

Pharmacological Effects, Aspects, and Potential Applications. Frontiers in Pharmacology, 12, 791049.

Tannin-Spitz, T., Grossman, S., Dovrat, S., Gottlieb, H. E., & Bergman, M. (2007). Growth inhibitory activity of cucurbitacin glucosides from Citrullus colocynthis on human breast cancer cells. Biochemical Pharmacology, 73(1), 56-67.

Hussain, A. I., Rathore, H. A., Sattar, M. Z. A., Chatha, S. A. S., Sarker, S. D., & Gilani, A. H. (2014). Citrullus colocynthis (L.) Schrad: A review of its traditional uses, phytochemistry, and pharmacology. Journal of Ethnopharmacology, 155(1), 54-66.

Alqahtani, A., Hamid, K., Kam, A., Wong, K. H., & Li, K. M. (2025). Anticancer Efficacy of Citrullus Colocynthis Oil as a Promising Agent in Suppressing Human Lung Adenocarcinoma A549 Cells. Asian Pacific Journal of Cancer Prevention, 26(4), 1243-1251.

Gacem, M. A., & Ould El Hadj-Khelil, A. (2016). Toxicity, antifungal and antimycotoxigenic activities of Citrullus colocynthis seeds against Aspergillus flavus and Aspergillus ochraceus. Journal of Essential Oil Bearing Plants, 19(5)

Najafi, S., & Mahdinezhad, N. (2022). Bitter apple (Citrullus colocynthis): A comprehensive review of its phytochemistry, pharmacology, and toxicology. Phytotherapy Research, 36(8), 3045-3068.

Sohrabei, M., Samsampoor, D., & Bagheri, A. (2023). Engineering of Secondary Metabolites in Cell Suspension Culture of Citrullus colocynthis (L). Schrad. with the Presence of Biological and Non-biological Stimulants. Journal of Horticultural Science, 37(1), 219-229.

Zhao, Z. Q., et al. (2025). Norcolocynins A and B, Ring B seco-Norcucurbitane Triterpenoids from the Fruits of Citrullus colocynthis and Their Cytotoxicity. Organic Letters, 27(26), 7116-7119.

Yin, P., & Zhang, Y. (2019). Cucurbitacin E inhibits proliferation and induces apoptosis in ovarian cancer cells via STAT3 signaling pathway. OncoTargets and Therapy, 12, 4415-4424.

Al-Ghamdi, A. Y., & Al-Massarani, S. M. (2021). Antifungal activity of Citrullus colocynthis extracts against dermatophytes and Candida species. Saudi Journal of Biological Sciences, 28(8), 4298-4305

CC BY NC