

## اثرات پیشگیری کننده و درمانی عصاره گوجه فرنگی بر رشد سلول های فیروسارکوما در موش سوری

دکتر هدایت اله شیرزاد\*، دکتر حسین یوسفی\*\*، ندا پروین\*\*\*، عفت فرخی†، دکتر قربانعلی شهبابی††  
\*دانشیار گروه ایمنولوژی - مرکز تحقیقات گیاهان دارویی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، \*\*دانشیار گروه انگل شناسی و قارچ شناسی -  
مرکز تحقیقات سلولی، مولکولی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، \*\*\*کارشناسی ارشد پرستاری - مرکز تحقیقات گیاهان دارویی - دانشگاه  
علوم پزشکی شهرکرد، †کارشناس ارشد بیوشیمی - مرکز تحقیقات سلولی، مولکولی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، ††استادیار گروه  
ایمنولوژی - مرکز تحقیقات گیاهان دارویی - دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد.

تاریخ دریافت: ۱۷/۹/۱۶ تاریخ تایید: ۱۷/۱۱/۱۶

### چکیده:

زمینه و هدف: فیروسارکوم توموری است با منشا سلول های مزانشیمال که از سلول های فیروبلاست بدخیم و در یک زمینه کلاژن تشکیل شده است. اثرات ضد سرطان لیکوپن موجود در گوجه فرنگی در برخی از سرطان ها ثابت شده است. لذا این مطالعه با هدف تعیین اثرات پیشگیری کننده و درمانی عصاره گوجه فرنگی بر رشد فیروسارکوما در موش های سوری انجام شد.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی به ۳ گروه ۱۰ تایی از موش های سوری نژاد Balb/c نر ۸ هفته ای، ۵×۱۰<sup>۵</sup> سلول توموری WEHI-164 در ناحیه سینه حیوان به شکل زیر پوستی تزریق شد. به گروه پیشگیری از ۲ هفته قبل از تزریق سلول تومورال تا ۲ هفته بعد و گروه درمان همزمان با تزریق سلول های تومورال تا ۲ هفته بعد عصاره گوجه فرنگی با دوز ۵ میلی گرم بر موش به شکل خوراکی از طریق لوله دهانی معده ای داده شد. مساحت تومورها در روزهای ۱۰، ۱۲، ۱۴، ۱۶، ۱۸، ۲۰ و ۲۲ ثبت و داده ها با استفاده از آزمون های آماری کروسکال والیس و من ویتنی تجزیه و تحلیل گردید.

یافته ها: نتایج مطالعه نشان داد که مساحت تومور در گروه کنترل پس از مداخله به شکل معنی داری نسبت به دو گروه درمانی و پیشگیری بیشتر بود ( $P < 0/05$ ). بین دو گروه پیشگیری و درمان این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود.

نتیجه گیری: ضمن تاکید بر خواص آنتی اکسیدان و آنتی تومورال گوجه فرنگی به نظر می رسد که عصاره گوجه فرنگی نقش مهمی در پیشگیری و کنترل فیروسارکوما داشته باشد.

واژه های کلیدی: فیروسارکوم، گوجه فرنگی، موش سوری.

### مقدمه:

هر دو مورد مشاهده شده و بیوپسی برای تشخیص الزامی است. فیروسارکوم با تمایز خوب با برداشتن موضعی وسیع درمان می شود، در حالی که انواع پیشرفته و با تمایز ضعیف نیاز به جراحی وسیع و برداشتن حاشیه ای تومور دارند که شامل برداشتن استخوان و ماهیچه ای بالقوه درگیر می باشد (۴-۲). درمان های شناخته شده برای فیروسارکوم درمان دارویی، جراحی

فیروسارکوما توموری است با منشا سلول های مزانشیمال که از سلول های فیروبلاست بدخیم و در یک زمینه کلاژن تشکیل می شود. این تومور اغلب به صورت عمقی فاشیای عضله را درگیر می کند و در زمان تشخیص ممکن است یک تومور بی نهایت بزرگ باشد. این تومور اکثراً در افراد زیر ۲۰ سال دیده می شود (۱).

در معاینه بالینی این بیماران توده یا درد و یا

نویسنده مسئول: شهرکرد - رحمتیه - دانشکده پزشکی - گروه انگل شناسی - تلفن: ۰۳۸۱-۳۳۳۵۶۵۴. E-mail: H\_yousofi@yahoo.com

و پیگیری باشد (۵).

کولون، ریه، سرویکس، حنجره، تخمدان و پانکراس موثر بوده (۱۲) و ریسک سرطان ریه را کاهش می دهد (۱۳). از طرفی پختن و گرم کردن گوجه فرنگی موجب آزاد شدن لیکوپن می گردد تا جایی که در یک گوجه تازه ۳۰ تا ۷۰ میلی گرم لیکوپن و در گوجه فرنگی پخته ۳۰۰ میلی گرم لیکوپن وجود دارد (۱۱، ۱۳، ۱۴).

درمان فیبروسارکوما مشابه درمان بسیاری از تومورها درمان فیبروسارکوما طاقت فرسا می باشد و علاوه بر آن عوارض متعددی در درمان طولانی مدت و یا ناقص با استفاده از اشعه درمانی به عنوان روشی کمکی مطرح می گردد که این موارد کسارآبی روش های درمانی سرطان ها را محدود می نماید (۶).

با توجه به ویژگی های خاص مواد موثره موجود در گوجه فرنگی و مطالعات اندک انجام شده در ارتباط با اثرات ضد فیبروسارکومی گوجه فرنگی، این تحقیق با هدف تعیین اثر عصاره گوجه فرنگی بر رشد فیبروسارکومای WEHI-164 در موش های سوری انجام شد.

در این میان تمام روش های درمانی از جمله جراحی، آمپوتیشن، پرتودرمانی و شیمی درمانی عوارض زیادی از جمله ریزش مو، تهوع، استفراغ، خارش پوست، افزایش احتمال عفونت بدنال تضعیف سیستم ایمنی دارند در حالی که روش های بیولوژیکی غیر تهاجمی و موثر می باشند (۷).

### روش بررسی:

در این مطالعه تجربی ۳ گروه ۱۰ سری از موش های سوری نژاد Balb/c که از نظر سن و جنس (نر ۸ هفته ای) یکسان بودند انتخاب و پس از علامت گذاری در قفس های جداگانه نگهداری شدند. این موش ها در شرایط یکسان از نظر تاریکی و روشنایی به مدت ۲ هفته تیمار شدند. سپس به گروه های مختلف،  $5 \times 10^5$  سلول توموری WEHI-164 در ناحیه سینه به شکل زیر پوستی تزریق شد. رده سلولی و موش ها به ترتیب از بانک سلولی و مرکز حیوانات آزمایشگاهی انستیتو پاستور ایران تهیه گردید. به یکی از گروه ها (گروه پیشگیری) از ۲ هفته قبل از تزریق سلول تومورال تا ۲ هفته بعد عصاره گوجه فرنگی با دوز ۵ میلی گرم بر موش و در گروه دیگر (گروه درمان) همزمان با تزریق سلول های تومورال این عصاره با دوز مشابه به مدت ۲ هفته روزانه و به شکل خوراکی داده شد. در گروه سوم (کنترل) تنها تزریق سلول تومورال انجام و عصاره ای تجویز نگردید.

مطالعات نشان داده که آنتی اکسیدان ها نقش مهمی در پیشگیری و درمان سرطان ها بعهده دارند. مواد آنتی اکسیدان مانند یک لاشخور رادیکال های آزاد اکسیژن را که باعث آسیب DNA و جهش ژن ها می شوند از بین می برند. بسیاری از انکولوژیست ها معتقدند آنتی اکسیدان ها باعث کاهش ریسک ابتلا به سرطان و تسریع روند بهبودی در حین شیمی درمانی و رادیوتراپی شده و عوارض این دو درمان را کاهش می دهند. از جمله آنتی اکسیدان ها کارتنوئیدها می باشند که در میوه ها و سبزیجات نارنجی رنگ یافت شده و به عنوان یک آنتی اکسیدان سلول ها را از آسیب رادیکال های آزاد تولید شده بوسیله مواد شیمیایی و سایر مواد محافظت می نمایند. مطالعات نشان داده که خوردن غذای سرشار از کارتنوئید ریسک سرطان ها را به شکل محسوسی کاهش می دهد (۸). در این بین لیکوپن از خانواده پیگمانته کارتنوئید می باشد که در انسان در خون و بافت ها یافت می شود. لیکوپن به گوجه فرنگی و سایر میوه ها مانند هندوانه رنگ قرمز می دهد (۹). مهمترین اثر لیکوپن اثر آنتی اکسیدانی آن می باشد (۱۰). از طرفی موجب مهار رشد سلول های تومورال و افزایش تمایز طبیعی سلول می گردد (۱۱). مطالعات نشان داده که لیکوپن در درمان سرطان های

جهت تهیه عصاره، گوجه فرنگی های سالم پس از شستشو و له کردن با کمک حرارت ملایم به شکل سس در آمده و پس از توزین با ترازوی دیجیتال با دوز ۵ mg بر موش مورد استفاده قرار گرفت (۱۵، ۱۶). این عصاره با استفاده از لوله دهانی معده ای به موشها خوراندن شد. تومورها از روز دهم قابل اندازه گیری بودند. برای محاسبه

پیشگیری بیشتر بود ( $P < 0/05$ ). در حالی که بین دو گروه پیشگیری و درمان این تفاوت از نظر آماری معنی دار نبود ( $P > 0/05$ ) (نمودار شماره ۱).

### بحث:

در این مطالعه اثر عصاره گوجه فرنگی بر روی رشد و گسترش سلول های بدخیم فیروسارکوم ایجاد شده در موش های سوری نژاد Balb/c مورد بررسی قرار گرفت. نتایج آزمایش نشان داد که میانگین مساحت تومورها در موش هایی که عصاره گوجه فرنگی دریافت کردند (گروه پیشگیری و درمانی) نسبت به گروه کنترل به شکل معنی داری کمتر بود.

مطالعات مشابه که اثر عصاره گوجه فرنگی را بر روی فیروسارکوم در موش Balb/c بررسی کنند انجام نگرفته است اما اثر عصاره گوجه فرنگی بر روی انواع سرطان های دیگر در مدل های حیوانی بررسی شده است که نتایجی مشابه با نتایج این مطالعه داشته است.

Sengupta و همکارانش در مطالعه خود اثر مواد آنتی اکسیدان را بر سرطان معده رات بررسی نمودند. آنها به این نتیجه رسیدند که محصولات گوجه فرنگی به شکل محسوس موجب کاهش ریسک رادیکال های آزاد می گردد (۱۸).

مطالعات بسیاری اثرات مصرف لیکوپن در کاهش سرطان پروستات را نشان داده است. نتایج این مطالعات نشان داد که گوجه فرنگی موجب مهار رشد سرطان پروستات می گردد. آنها خواص آنتی اکسیدان گوجه فرنگی را بدلیل وجود کارتنوئیدهای آن، افزایش Gap junction communication، مهار فاکتور شبه انسولینی و بیان اینترلوکین ۶، القا فاز دو آنزیمی و مهار فعالیت آندروژنی مطرح نمودند که این ویژگی ها در خصوص اثرات ضد سرطان گوجه فرنگی بویژه در سرطان پروستات مطرح می باشد (۱۴، ۱۹).

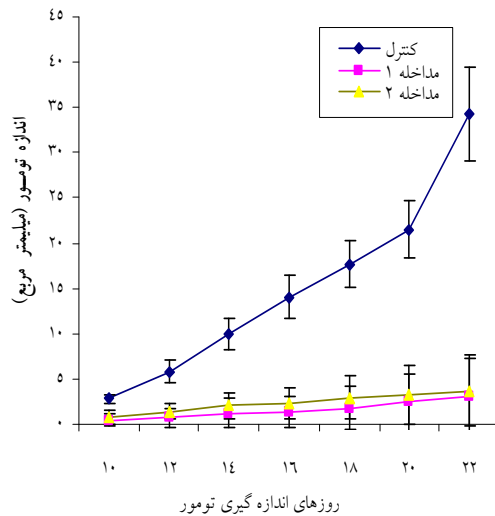
Garcia و همکارانش در مطالعه خود به این نتیجه رسیدند که تجویز رتینوئیدها قبل، در جریان و پس از اکسزیون اولیه تومور در پیشگیری از عود مجدد

میانگین مساحت تومورها، دو قطر عمود بر هم اندازه گیری شده، با هم جمع و حاصل جمع به عدد ۴ تقسیم شد. ماحصل تقسیم به توان دو رسیده و سرانجام در ۳/۱۴ ضرب گردید.

عمل اندازه گیری هر دو روز یک بار با استفاده از کولیس مخصوص با دقت ۰/۰۲ mm در روزهای ۱۰، ۱۲، ۱۴، ۱۶، ۱۸، ۲۰، ۲۲ ثبت و با یکدیگر مقایسه گردید (۱۷). نتایج به دست آمده با استفاده از آزمون های آماری من ویتنی و کروسکال والیس تجزیه و تحلیل گردید.

### یافته ها:

در این مطالعه تومورها از روز دهم پس از تزریق سلول سرطانی قابل اندازه گیری بودند. آزمون من ویتنی بین دو گروه مداخله و گروه کنترل اختلاف معنی دار آماری را نشان داد و مساحت تومور در گروه کنترل به شکل معنی داری نسبت به دو گروه درمانی و



### نمودار شماره ۱: اثر عصاره گوجه فرنگی بر رشد تومور فیروسارکوما در موش سوری

مداخله ۱: شروع مصرف عصاره ۲ هفته قبل از تزریق سلول های توموری تا ۲ هفته بعد از آن.

مداخله ۲: شروع مصرف عصاره همزمان با تزریق سلول های توموری تا ۲ هفته بعد از آن

گروه کنترل: بدون دریافت عصاره

-  $P > 0/05$  بین دو گروه مداخله در تمام روزهای اندازه گیری تومور  
 -  $P < 0/05$  بین دو گروه مداخله و گروه کنترل در تمام روزهای اندازه گیری تومور

تومور کمک کننده می باشد (۲۰) که با یافته مطالعه حاضر همسو است.

Smith و همکارانش نیز به این نتیجه رسیدند که لیکوپین غلیظ شده به همراه ویتامین E موجب کاهش رشد ملانوسیت ها در محیط کشت شده بود که با نتایج مطالعه حاضر همسو می باشد (۲۱). در مطالعه حاضر نیز در دو گروه مصرف کننده عصاره گوجه فرنگی کاهش اندازه تومور مشاهده شد.

Pan و همکارانش اثرات ضد توموری لیکوپین خوراکی را بر وزن تومور، عملکرد ایمنی و آنتی اکسیدانی مورد بررسی قرار داده و به این نتیجه رسیده اند که مصرف لیکوپین موجب پرولیفراسیون طحال شده و اثرات آنتی تومور احتمالاً ناشی از عملکرد ایمنی و آنتی اکسیدانی لیکوپین است (۲۲).

Huang در مطالعه خود اثرات مصرف خوراکی لیکوپین در دوز های بالا و پایین بر وزن تومور و متاستاز آن در موش را مورد بررسی قرار داد. نتایج مطالعه نشان داد که مکمل لیکوپین موجب کاهش متاستاز تومور شده که این امر احتمالاً مرتبط با پرولیفراسیون، آنژیوژنز و Attenuation tumor invasion می باشد (۲۳).

Scolstici و همکاران در مطالعه خود اثرات کموپروتکتیو لیکوپین را مورد بررسی قرار داده و آن را به عنوان یک عامل کموپروتکتیو شناخته است (۲۴). نتایج این مطالعات با نتایج مطالعه حاضر همسو بوده و مکانیسم احتمالی اثرات درمانی و پیشگیری کننده گوجه فرنگی را بر علیه فیبروسارکوم در این مطالعه توجیه می نماید.

در این مطالعه در دو گروه مصرف کننده عصاره گوجه تفاوت معنی داری در ابعاد تومور دیده نشد که این یافته احتمالاً بدلیل دوز کم عصاره مورد استفاده و کارآیی پاسخ ایمنی در برابر تومورهای پراکنده نسبت به تومورهای توپر است، چرا که سلول های پراکنده بیشتر در معرض سیستم ایمنی قرار می گیرند.

گوجه فرنگی به عنوان منبع غنی از لیکوپین یک کارتنوئید بالقوه Single - Oxygen quenching می باشد

که علاوه بر خواص آنتی اکسیدان اثرات بیولوژیک، آنتی موتاژن و آنتی کارسینوژن دارد. لیکوپین نسبت به اکسیژن و رادیکال های آزاد واکنش زیادی نشان می دهد و خواص آنتی اکسیدان این ماده احتمالاً به علت اثرات کموپروتکتیو آن است. این واکنش بعلاوه علت تبدیل سریع اشکال all-trans به مخلوط Cis-isomers را در خون و بافت ها توجیه می کند. مطالعات گذشته نگر و آینده نگر اپیدمیولوژیک زیادی ارتباط منفی بین مصرف لیکوپین و خطر سرطان پروستات را نشان داده اند و از طرفی مطالعات تجربی مطرح نموده اند که علاوه بر خواص آنتی اکسیدانی لیکوپین مکانیسم کموپروتکتیو دیگر آن شامل القا آپوپتوز و اثرات آنتی پرولیفراتیوی در سلول های سرطانی و اثرات متاستاز و Upregulation می باشد که جمع بندی این مطالعات نشان می دهد مصرف گوجه و محصولات آن و احتمالاً لیکوپین موجب کاهش خطر سرطان ها و بویژه پروستات می شوند چنین به نظر می رسد که ریز مغذی های موجود در سبزیجات و میوه ها مانند ویتامین C، E، کارتنوئیدها پلی فنول ها و عناصر کمیاب نقش کلیدی در مکانیسم های حفاظتی از سرطان با حذف رادیکال های آزاد ایفا می نماید که در این میان گوجه فرنگی به عنوان یکی از پر مصرف ترین میوه جات در حال حاضر می تواند نقش مهمی در پیشگیری و درمان انواع سرطان ها بازی کند و مطالعات مختلف اثرات این گیاه در کاهش خطر سرطان های مختلف مانند سرطان های دستگاه گوارش و پروستات را نشان داده است (۲۴-۲۶).

### نتیجه گیری:

ضمن تاکید بر خواص آنتی اکسیدان و آنتی تومورال گوجه فرنگی به نظر می رسد که عصاره گوجه فرنگی نقش مهمی در پیشگیری و کنترل فیبروسارکوما داشته باشد. با توجه به عدم تفاوت دو گروه درمان و پیشگیری در کنترل فیبروسارکوم در این مطالعه، پیشنهاد می شود دوزهای مختلف گوجه فرنگی در مطالعه ای مشابه مورد بررسی قرار گیرد.

## تشکر و قدردانی:

کیانی و سرکار خانم دکتر فروزان گنجی مشاور آماری  
پایان نامه تقدیر می نمایند.

بدینوسیله نویسندگان از همکاری پرسنل محترم  
مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، مرکز تحقیقات گیاهان  
دارویی دانشگاه علوم پزشکی شهرکرد، سرکار خانم دکتر

---

## منابع:

1. Institute for healthcare improvement: eMedicin: Instant access to the minds of medicine. Fibrosarcoma. Available from. <http://www.ihl.org>. Access in 2005/05/22.
2. Mark RJ, Sercarz JA, Tran L, Selch M, Calcaterra TC. Fibrosarcoma of the head and neck. The UCLA experience. Arch Otolaryngol Head Neck Surg. 1991 Apr; 117(4): 396-401.
3. Levy B, Deeken JF, Holt G, Marshall JL. Immunologic therapies for gastrointestinal cancers. Clin Colorectal Cancer. 2005 May; 5(1): 37-49.
4. Ozdemir O, Savasans. Combinational IL2/IL15 in duction dose not further enhances IL-15 – induced lymphokine – activated killer cell cyto toxicity against human leukemia / lymphoma cells. Clin Immunol. 2005 Jun; 115(3): 240-9.
5. Cotran RS, Kumar V, Collins T, Robbins SL. Pathologic basis of disease 7<sup>th</sup> ed. New York: Sanders Company; 2003. p: 261-79.
6. Hosain Zadegan H, Sattari M, Zahir MH, Allame AA. [Synergistic effect of verotoxin 1 with monophosphoryllipid on induced fibrosarcoma in Balb/c. Medical J Tabriz Univ Med Sci. 2008; 4(29): 21-6.] Persian
7. Hayashi M, Hirai R, Ishihara Y, Horiguchi N, Endoh D, Okui T. Combined effects of treatment with trientine, a copper-chelating agent, and x-irradiation on tumor growth in transplantation model of a marine fibrosarcoma. J Vet Med Sci. 2007 Oct; 69(10): 1039-45.
8. Weisburger JH. Evaluation of the evidence on the role of tomato products in disease prevention. Proc Soc Exp Biol Med. 1998 Jun; 218(2): 140-3.
9. Boyle P, Severi G, Giles GG. The epidemiology of prostate cancer. Urol Clin North Am. 2003 May; 30(2): 209-17.
10. Hadley CW, Miller EC, Schwartz SJ, Clinton SK. Tomatoes, lycopene and prostate cancer: progress and promise. Exp Biol Med (Maywood). 2002 Nov; 227(10): 869-80.
11. Da Silva FC, Cauquil J, Chopin DK, Hamdy FC, Hanus M, Hauri D, et al. Comparison of phytotherapy (Permixon) with finasteride in the treatment of benign prostate hyperplasia: a randomized international study of 1,098 patients. Prostate. 1996 Oct; 29(4): 231-40.
12. Boileau TW, Boileau AC, Erdman JW Jr. Bioavailability of all-trans and cis-isomers of lycopene. Exp Biol Med (Maywood). 2002 Nov; 227(10): 914-9.
13. Michaud DS, Feskanich D, Rimm EB, Colditz GA, Speizer FE, Willett WC, et al. Intake of specific carotenoids and risk of lung cancer in 2 prospective US cohorts. Am J Clin Nutr. 2000 Oct; 72(4): 990-7.
14. Edinger MS, Koff WJ. Effect of the consumption of tomato paste on plasma prostate-specific antigen levels in patients with benign prostate hyperplasi. Braz J Med Biol Res. 2006 Aug; 39(8): 1115-9.
15. Everson KM, McQueen CE. Lycopene for prevention and treatment of prostate cancer. Am J Health Syst Pharm. 2004 Aug; 61(15): 1562-6.

16. PourAmir M, Sajadi P, Shahabi S, Rezaei S, Samadi P. [Effects of food diet of tomato and carrot juices on serum lipids in rats. *J Birjand Univ Med Sci*. 2006; 2(13): 55-9.]Persian
17. Yoosefi H, Vakil N, Shirzad H. [A survey about the effect of immune response raised by *Leishmania major* on fibrosarcoma tumor in Balb/c mice. *J Arak Univ Med Sci (Rahavard Danesh)*. 2008; 4(10): 81-6.]Persian
18. Sengupta A, Ghosh S, Das S. Tomato and garlic can modulate azoxymethane-induced colon carcinogenesis in rats. *Eur J Cancer Prev*. 2003 Jun; 12(3): 195-200.
19. Campbell JK, Canene-Adams K, Lindshield BL, Boileau TW, Clinton SK, Erdman JW Jr. Tomato phytochemicals and prostate cancer risk. *J Nutr*. 2004 Dec; 134(12 Suppl): 3486S-92S.
20. García-Alonso I, Palomares T, Alonso-Varona A, Castro B, Del Olmo M, Portugal V, et al. Effects of all-trans retinoic acid on tumor recurrence and metastasis. *Rev Esp Enferm Dig*. 2005 Apr; 97(4): 240-8.
21. Smit N, Vicanova J, Cramers P, Vrolijk H, Pavel S. The combined effects of extracts containing carotenoids and vitamins E and C on growth and pigmentation of cultured human melanocytes. *Skin Pharmacol Physiol*. 2004 Sep-Oct; 17(5): 238-45.
22. Pan H, Jiang X, Wan L, Na L, Wang J. Experimental studies of lycopene in inhibiting tumor growth in S180-bearing mice. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2004 Jul; 33(4):456-7.
23. Huang CS, Liao JW, Hu ML. Lycopene inhibits experimental metastasis of human hepatoma SK-Hep-1 cells in athymic nude mice. *J Nutr*. 2008 Mar; 138(3): 538-43.
24. Scolastici C, Alves de Lima RO, Barbisan LF, Ferreira AL, Ribeiro DA, Salvadori DM. Antigenotoxicity and antimutagenicity of lycopene in HepG2 cell line evaluated by the comet assay and micronucleus test. *Toxicol In Vitro*. 2008 Mar; 22(2): 510-4.
25. Tyssandier V, Feillet-Coudray C, Caris-Veyrat C, Guillard JC, Coudray C, Bureau S, et al. Effect of tomato product consumption on the plasma status of antioxidant microconstituents and on the plasma total antioxidant capacity in healthy subjects. *J Am Coll Nutr*. 2004 Apr; 23(2): 148-56.
26. Van Breemen RB, Pajkovic N. Multitargeted therapy of cancer by lycopene. *Cancer Lett*. 2008 Oct; 269(2): 339-51.