Archive of SID

مقاله پژوهشی

فصلنامه علمی – پژوهشی طبّ مکمّل، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۵

نحوه‌ی عملکرد ترکیبات زیست‌فعّال ضدّسرطانی موجود در گیاه انار

سیدعباس میرجلیلی [۱*]

۱. موسسه آموزش عالی علمی کاربردی جهاد کشاورزی، سازمان تحقیقات، آموزش و ترویج کشاورزی، تهران، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۴/۱۲/۰۸ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۵/۰۴/۲۰

چکیده

مقدمه: گیاه انار گونه‌ای بومیِ ایران است که طی سال‌های اخیر به دلیل مصارف متعدد در تغذیه و داروسازی، توجه زیادی را به خود معطوف کرده است. به دلیل اینکه قسمت‌های مختلف درخت انار از ترکیبات زیست‌فعّال خاصی همانند پلی‌فنل‌ها، انتوسیانین‌ها، اسیدهای چرب کونژوگه و غیره برخوردار است، اثرات متعدد دارویی همچون خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدّمیکروبی، ضدّدیابتی و ضدّسرطانی از آن گزارش شده است.

مواد و روش‌ها: به‌منظور جمع‌بندی نتایج تحقیقات انجام‌شده روی این گیاه و بررسی نحوه‌ی عملکرد ترکیبات زیست‌فعّال آن، این مطالعه‌ی کتابخانه‌ای با کاوش در منابع معتبر علمی انجام گرفت.

یافته‌ها: از ۴۰۸۰ گزارش علمی ثبت‌شده از سال ۲۰۱۰ تاکنون، ۷۸ گزارش انتخاب و بر مبنای نوع سرطان بررسی شد. سعی شد تا با معرفی این گیاه ارزشمند و ترکیبات زیست‌فعّال آن، که در بخش‌های مختلف گیاه شامل برگ، ساقه، ریشه، گل و اجزای میوه یافت می‌شوند، اثرات درمانی آن‌ها در هر یک از انواع سرطان‌ها مورد بررسی قرار گیرد. مکانیسم عمل ترکیبات مذکور برحسب سرطان پروستات، ریه، پستان، خون و کبد شرح داده شد.

نتیجه‌گیری: هدف اصلی، بیان نحوه‌ی عملکرد مهم‌ترین ترکیبات زیست‌فعّال مؤثر در هر نوع سرطان برای تداوم این تحقیقات روی انارهای ایرانی بود که از تنوع بسیار بالایی برخوردارند. درنهایت نتیجه‌گیری شد که ترکیبات زیست‌فعّال انار به‌عنوان یک عامل شیمی-حفاظتی و احتمالاً به‌عنوان یک عامل درمانی علیه سرطان‌های متعدد انسانی می‌تواند مورد استفاده قرار گیرد.

کلیدواژه‌ها: ترکیبات زیست فعّال، گیاه ضد سرطان، نحوه‌ی عملکرد.

*نویسنده‌ی مسئول: E.mail: abmirjalili@gmail.com

www.SID.ir

Archive of SID

مقدمه

سرطان، دومین عامل مرگ در بین عموم مردم و اولین عامل مرگ در افراد مسن محسوب می‌شود (۱). برحسب گزارش سالانه‌ی آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان، سرطان ریه با ۱۳٪ ، شایع‌ترین نوع سرطان است و پس‌ازآن سرطان پستان با ۱۱.۹٪، سرطان روده‌ی بزرگ (کولون) با ۹.۷٪ و سرطان پروستات با ۷.۹٪ بیشترین نوع سرطان در دنیاست (۲). در ایران، نرخ متوسط شیوع سرطان ۷.۱۳۴ نفر در هر یک‌صد هزار نفر می‌باشد و سالانه ۵۵ هزار نفر در ایران بر اثر سرطان جان می‌دهند (۳).

سرطان، رشد غیرطبیعی و کنترل نشده‌ی سلول‌ها در بدن است. اگرچه سرطان قادر به شکل‌گیری در تمام بافت‌های بدن است و هر نوع سرطان خصوصیات منحصربه‌فرد خود را دارد، لیکن فرآیندهای اصلی که سرطان را ایجاد می‌کنند، در تمام اشکال سرطان، کاملاً شبیه هم هستند. درواقع، سرطان با گسیختگی یک سلول از موانع طبیعی مهارکننده‌ی تکثیر سلولی شروع و بدون وقفه تکثیر می‌شود (۴ و ۵).

عوامل ژنتیکی از علل اصلی ایجاد سرطان به‌حساب می‌آیند. اغلب رخدادهایی که منجر به بروز فنوتیپ‌های سرطانی می‌شوند، تحت کنترل ژنتیک قرار دارند (۶ و ۷). جهش‌های خاص یا حذف ژن‌های اصلی منجر به تکثیر سلولی کنترل نشده می‌گردند. عوامل بیرونی همچون الکل، دود سیگار، بیماری‌های ویروسی، آفلاتوکسین‌ها و مواد رادیواکتیو می‌توانند نقش مهمی در ایجاد سرطان داشته باشند (۴). اغلب سرطان‌ها به چهار دسته‌ی عمده تقسیم می‌شوند که شامل کارسینوم، سارکوم، لوسمی و لنفوم‌ها هستند (۶ و ۸). روش‌های اصلی درمان سرطان عبارت‌اند از: شیمی‌درمانی، پرتودرمانی، جراحی و آنتی‌آنژیوژنز (ضدّ رگ‌زایی)، که در بین آن‌ها شیمی‌درمانی یک شیوه‌ی رایج در معالجه‌ی این نوع بیماری است و سلول‌های سرطانی را با استفاده از داروها و مواد شیمیایی از بین می‌برد (۹).

گیاهان به‌عنوان منبع عظیمی از مواد درمانی از قدیم‌الایام مورد استفاده بوده‌اند. کشف و توسعه‌ی داروهای جدید نیز به گیاهان دارویی وابسته است (۱۰). کاربرد گیاهان در معالجه‌ی سرطان تاریخچه‌ای طولانی دارد و به زمان‌های کهن برمی‌گردد. مهم‌ترین ترکیبات گیاهی جداشده از گیاهان، شامل وین‌بلاستین، وین‌کریستین، مشتقات کامپتوتسین، مشتقات اپی‌پودوفیلوتوکسین و پاکلی‌تاکسول می‌شوند (۱۱). علاوه‌براین، مستندات زیادی در خصوص خواص پیش‌گیرندگی انواع متعددی از گیاهان در مقابل سرطان که به‌صورت غذا، میوه‌جات، ادویه و سبزیجات مصرف می‌شوند، وجود دارد. مواد مغذِی گیاهی[1] متعددی در میوه‌جات، گیاهان دارویی و ادویه‌جات یافت می‌شوند که به‌عنوان عوامل بالقوه‌ی پیش‌گیرنده در مقابل سرطان از طریق ممانعت از تولید بیش‌ازحد مواد شیمیایی سمّی درون بدن و افزایش فرایندهای سمِیت‌زدایی بدن عمل می‌کنند (۱۲ و ۱۳).

از سوی دیگر، گیاه انار بومیِ ایران و کشورهای هم‌جوار است (۱۴ و ۱۵) و تنوع ژنتیکی زیادی در کشور دارد (۱۶، ۱۷، ۱۸) که هنوز ارقام متعددی از آن مورد بررسی و غربالگری قرار نگرفته‌اند (۱۸). این گیاه به لحاظ داشتن ترکیبات بیوشیمیایی باارزش، در زمره‌ی گیاهان دارویی دسته‌بندی‌شده است و در کشور به‌صورت خودرو و کاشته-شده وجود دارد (۲۰،۱۹،۲۱). با توجه به اهمّیت این گیاه ارزشمند و خواص ضدّسرطانی آن، مرور تحقیقات گذشته می‌تواند دیدگاه خوبی را برای محققان ایجاد کند. هدف از این تحقیق، بررسی در منابع و مطالعات چند سال اخیر در خصوص خواص ضدّسرطانی ترکیبات انار به‌عنوان گیاهی بومی و انحصاریِ ایران است که در سبد غذایی ایرانیان نقش مهمی دارد و مصرف آن می‌تواند به‌عنوان یک مکمّل دارویی در نظر گرفته شود.

مواد و روش‌ها

این تحقیق که به‌صورت مطالعه‌ی کتابخانه‌ای انجام گرفت، با بررسی منابع ثبت‌شده در نشریات معتبر علمی آغاز شد. کاوش اولیه در سایت گوگل اسکولار و با کلمات کلیدی

[1] Phytonutrients

www.SID.ir

Archive of SID

انـار و ضدّسـرطان، صـورت گرفـت. فهرسـت نتـایج، نشان‌دهنده‌ی بالغبر ۵۷۲۰ مقاله‌ی منتشرشده بود. با توجـه به موضوع مقاله، از مقالات معتبر چاپ‌شده در مجلـه‌هـای علمی – پژوهشی، با کلمات محدودکننده‌ی نـوع سـرطان، کاوش ادامه‌یافت. مطالعه و گزارش نوع عملکـرد ترکیبـات زیستی انار، متغیر دیگری بـرای انتخـاب نـوع مقالـه بـود. همچنین در این تحقیق سعی شـد از منـابع جدیـد اسـتفاده شود؛ به همین منظور گزارش‌های ثبت‌شـده از سـال ۲۰۱۰ به‌بعد مبنای مطالعه قرار گرفت کـه ۴۰۸۰ گـزارش علمـی ثبـت‌شـده را نشـان داد. از سـایت‌هـای PubMed، Science direct، Researchgate، google scholar و کتابخانه‌ی مجازی (گیگالیب) جهـت دریافـت متن کامل مقالات استفاده شد. درنهایت، بالغبر ۷۸ مقالـه و کتاب جهت استفاده انتخاب شد.

یافته‌ها و بحث

۱- ترکیبات زیست‌فعّال[1] موجود در انار

تلاش‌های زیادی طی چند دهه‌ی اخیر بـرای جداسـازی و تعیین ساختار ترکیبات انار صورت گرفتـه اسـت. انـار یـک منبـع طبیعـی از ترکیبـات فنلـی اسـت کـه حـاوی آنتی‌اکسـیدان‌هـایی همچـون تـانن، پلـی‌فنـل، فلاونوئیـد، اسیدهای آلی و ویتامین C می‌باشد. سایر آنتی‌اکسیدان‌های انار شامل توکوفرول‌ها و انتوسیانین‌ها هسـتند کـه خـواص پیش‌گیرنده و درمانی آن‌ها به اثبات رسـیده اسـت. خـواص بیوشیمیایی این مواد شیمیایی گیـاهی اغلـب بـه‌واسـطه‌ی خواص احیاکنندگی آن‌هاست که آن‌ها را به‌عنـوان عوامـل احیاکننده، دهندگان هیدروژن، خـاموش‌کننـدگان اکسـیژن منفرد و حتی مولکول‌های با توان کلات‌کنندگی یـون‌هـای فلزی می‌شناسند (۲۲).

از آب‌میوه‌ی انار که شـناخته‌شـده‌تـرین و پرمصـرف‌تـرین بخش گیاه است، مواد زیست‌فعّالی همچون قندهای سـاده، اسـیدهای آلـی آلیفاتیـک، اسـیدگالیک، اسـیدالاژیک، کوئینیک‌اسید، فلاونول‌ها، اسیدهای آمینـه، مـواد معـدنی و اسیداسکوربیک گـزارش شـده اسـت (۱۲). آب‌میـوه‌ی انـار مشتمل بر ۸۵.۴٪ آب، ۱۰.۶٪ مجمـوع مـواد قنـدی، ۱.۴٪ پکتین و ۱٪-۰.۲ پلی‌فنل‌ها می‌شود (۲۳). آب انـار نسـبت به سایر آب‌میوه‌ها (شامل آب‌آلبالو، آب‌سـیب، آب‌انبـه، آب-پرتقال، آب‌آناناس، آب‌انگور قرمز) از ترکیبات فنلی بیشتری برخوردار است و ظرفیت تام آنتـی‌اکسـیدانی آن بالاسـت و توانایی زیادی در مهار رادیکال‌های مختلف دارد (۲۴).

انتوسیانین‌ها کـه فلاونوئیـدهایی بـا تـوان آنتـی‌اکسـیدانی هستند در آب‌میوه‌ی انار به‌وفور دیده مـی‌شـوند. همچنـین مواد معدنی متعددی در آب‌میوه‌ی انار یافت می‌شـوند (۲۳، ۲۵). در دانه‌ی انار ترکیبات روغنـی و چـرب زیـادی یافـت می‌شود (۱۲). در پوست میوه‌ی انار ترکیبـات زیسـت‌فعّـال زیادی وجود دارند. فلاونوئیدها و تانن‌ها در پوسـت میـوه‌ی انارهای خودرو، فراوان‌تر از انارهای کاشته‌شده وجود دارنـد. پلی‌ساکاریدهای پیچیده‌ی حاصل از پوست میوه‌ی انار مورد مطالعه قرار گرفته و تا اندازه‌ای شناخته‌شـده هسـتند (۱۲). ترکیبات شیمیایی اصلی موجود در اجزاء مختلف گیاه انار در جـدول‌هـای شـماره‌ی ۱ و ۲ فهرسـت شـده و برخـی از ساختارهای شیمیایی آن‌ها در شکل شماره‌ی ۱ آمده است.

۲- فعّالیت‌های زیست‌شناختی و ضدّسرطانی

آب‌میوه، دانه و پوست میوه‌ی انـار منـابعی از مـواد غـذایی متعدد هستند و تمام اجزای میوه‌ی انار برای مقاصد دارویی مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند. اعتقاد بر این است کـه انارهای شیرین بیشتر ملیّن هستند؛ درحالی‌که انارهایی کـه کمتر شـیرین هسـتند بـرای نـاراحتی‌هـای ورم معـده و در دردهـای قلبـی مفیدترنـد (۲۳). بـه‌هرحـال، ترکیبـات بیوشیمیایی موجود در انار دارای فعّالیت‌های زیست‌شـناختی آنتی‌اکسیدانی، خواص ضدّمیکروبی و ضـدّباکتریایی، بهبـود دیابـت و بیمـاری‌هـای قلبـی و ضدّسـرطان هسـتند (۲۳). آب‌میوه‌ی انار فعّالیـت‌هـای زیسـت‌شـناختی بسـیار خـوبی همچون ضدّسرطانی، ضدّباکتریایی، ضدّاسهال، ضـدّقارچی، ضدّجوش، فعّالیت آنتی‌اکسـیدانی دارد و از توانـایی از بـین بـردن رادیکـال‌هـای آزاد و تقویـت سیسـتم ایمنـی بـدن، پیشگیری از بیماری‌های قلبی و فیبروز کبدی و جلـوگیری از پراکسیداسیون لیپیـد حتـی در غلظـت‌هـای پـایین‌تـر از

[1] Bioactive compounds

www.SID.ir

Archive of SID

ویتامین E برخوردار است (۱۲).

مهم‌ترین خواص ضدّسرطانی که برای ترکیبات انار گزارش شده، خواص ضدّسرطانی این گیاه در درمان سرطان پروستات، پوست، روده‌ی بزرگ (کلون)، پستان و خون است. برای مثال، نشان داده شده که گیاه انار بیش از ۱۰۰ نوع ترکیب مختلف شیمیایی دارد و مهم‌ترین بخش آن، که در فعّالیت آنتی‌اکسیدانی سهیم است، به‌وسیله‌ی عصاره‌های آن القا می‌شود (۲۶)؛ هرچند که متغیرهای متعددی همچون زمان برداشت، نوع خاک و نوع عصاره‌ی مورد استفاده به‌شدت ترکیب شیمیایی و درنتیجه فعّالیت زیست‌شناختی آن را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۲۷).

از سوی دیگر، سرطان فرایندی بسیار پیچیده است و به‌واسطه‌ی چندین عامل ایجاد می‌شود. انار می‌تواند با روش‌های متعدد همچون ضدّالتهابی، ضدّ رگ‌زایی، آپوپتوز، ضدّتکثیر و هجوم، در ایجاد و گسترش تومورها دخالت کند. شواهد مختلف نشان می‌دهند که ترکیبات انار طیف وسیعی از ژن‌ها و پروتئین‌ها را برای سرکوب ایجاد و پیشرفت سرطان هدف‌گیری می‌کنند. فعّالیت ضدّسرطانی انار به روش شیمی‌حفاظتی[1] و یا شیمی‌درمانی[2] قابل مشاهده است. دو مکانیسم اولیه‌ای که برای این اثر گزارش شده، توقف چرخه‌ی سلولی و القای اپوپتوزی است. برخی محققان مکانیسم‌های بازدارندگی مهم و مؤثری در گسترش سرطان همچون رگ‌زایی و متاستاز را یافته‌اند (۱). شکل‌های شماره‌ی ۲ و ۳، اهداف و مکانیسم‌های اصلی ترکیبات انار که در مدل‌های مختلف سرطان به اثبات رسیده‌اند را نشان می‌دهد.

۲-۱: اثر انار بر التهابات شکمی و سرطان کولون

التهاب یا شرایط پیش‌التهابی می‌تواند علامت‌دهی[3] سلولی را فعّال کند و منجر به آغاز سرطان ناشی از آسیب DNA و تغییرات اپی‌ژنتیک شود و روش‌های علامت‌دهی التهابی می‌توانند به‌عنوان نشانه‌ای برای پیشگیری از سرطان لحاظ شوند (۱). خواص ضدّالتهابی انار در گزارش‌های متعددی بیان شده است (۲۸). برای مثال، عصاره‌گیری سرد روغن دانه‌ی انار فعّالیت ضدّالتهابی دارد و آنزیم‌های سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز را در شرایط در شیشه[4] متوقف می‌کند. علاوه‌براین، عصاره‌ی استونی میوه‌ی کامل انار فسفریلاسیون چندین سیتوکین آزادشده با پرتودهی با UV-B سلول‌های کراتینی[5] را بازمی‌دارد و مکانیسم تأثیر بر این کار، وابسته به NF- κB است (۹). الاژی‌تانن‌ها و انتوسیانین‌ها فراوان‌ترین پلی‌فنل‌های موجود در آب‌میوه‌ی انار هستند. الاژی‌تانن‌ها یک گروه پیچیده از پلی‌فنل‌ها هستند که با یک یا چند هگزاهیدروکسی‌دی‌فنیل[6] (HHDP) شناخته می‌شوند و اتصال نیمی از آن قند معمولاً گلوکز استریفیه می‌شود. الاژی‌تانن‌های موجود در آب‌میوه‌ی انار حدود ۱۵۰۰ تا ۱۹۰۰ میلی‌گرم در لیتر است (۰). این جزء میوه‌ی انار حاوی چندین نوع الاژی‌تانن ازجمله پونیکالاژین و سایر تانن‌های کوچک‌تر همچون پونیکالین[7] و گالاژیک‌اسید[8] است. پونیکالاژین‌ها اختصاصیِ انار هستند و وزن مولکولی بالغبر ۱۰۰۰ دارند. طی فرایند آب‌گیری میوه، میوه‌ی کامل تحت فشار قرار می‌گیرد و الاژی‌تانن‌ها به مقدار قابل توجهی به داخل آب‌میوه وارد می‌شوند و میزان آن را به ۲ گرم در لیتر می‌رسانند. میوه‌ی انار همچنین حاوی مقادیر کمی از اسیدالاژیک است و تخمین زده می‌شود که حدود ۱۵ میلی‌گرم در لیتر در آریل‌های تازه وجود داشته باشد (۷). پونیکالاژین و الاژیک‌اسید که اجزاء کوچک‌تر الاژی‌تانن‌ها هستند، مشخصاً اثرات موتاژن‌های مختلف (همچون سدیم‌آزید، متیل‌متان سولفونات، بنزوآپیرن، و ۲-آمینوفلوئورین) را با حداکثر بازدارندگی موتاژنی بالغبر ۹۰٪ بی‌تأثیر می‌کنند (۱). الاژی‌تانن‌ها در شرایط فیزیولوژیک معده کاملاً پایدار هستند. شرایط اسیدی (HCl, PH=1.8-2.0) و آنزیم‌های معده، الاژی‌تانن‌ها را به الاژیک‌اسید هیدرولیز نمی‌کنند و تجزیه‌ی الاژی‌تانن‌ها

[1] chemopreventive
[2] chemotherapeutic
[3] signaling
[4] *In vitro*
[5] Keratinocytes
[6] hexahydroxydiphenoyl
7 punicalin
8 gallagic acid

www.SID.ir

Archive of SID

اتفاق نمی‌افتد. گزارش شده است که معده محل جذب الاژیک‌اسیدهای آزاد است و الاژی‌تانن‌ها جذب نمی‌شوند (۳۱). الاژی‌تانن‌های انار، اسیدالاژیک را در روده رها می‌کنند و این ترکیب، جذب کمی در روده‌ی کوچک دارد؛ در مقابل، الاژیک‌اسید عمدتاً به‌وسیله‌ی میکروارگانیسم‌های روده در محفظه‌ی شکمی متابولیزه شده و به اورولیتین‌ها[1] همچون اورولیتین A و B و اورولیتین-۸-متیل‌اتر تبدیل می‌شود. این متابولیت‌ها، غلظت پلاسمای مربوط را به ۳ تا ۵ میکرومول پس از مصرف آب‌میوه‌ی انار می‌رسانند. متابولیت‌های جذب‌شده با گلوکورونیک‌اسید کونژوگه شده و یا برای تبدیل‌شدن به مشتقات اتری متیله می‌شوند (۲۷).

علاوه بر الاژی‌تانن‌ها، میوه‌ی انار منبع مهمی از انتوسیانین‌هاست. انتوسیانین‌های موجود در انار شامل ۳-گلوکوزیدها، ۳ و ۵ دی‌گلوکوزیدهای دلفینیدین، سیانیدین و پلارگونیدین هستند. مقدار کل انتوسیانین‌های موجود در میوه‌ی انار در آریل‌های تازه بیشتر از مقدار آن‌ها در آریل‌های منجمدشده است (۳۰۶ میلی‌گرم در لیتر برای آریل‌های تازه و ۱۷۲ میلی‌گرم در لیتر برای آریل‌های منجمدشده). این موضوع برای آب‌میوه‌های تجاری ساده[2] نسبت به آب‌میوه‌های تجاری حاصل از کنسانتره (۳۸۷ گرم در لیتر برای آب‌میوه‌ی مستقیم استخراج‌شده در برابر ۱۶۲ میلی‌گرم در لیتر برای آب‌میوه‌ی کنسانتره‌ای) نیز صادق است (۳۰).

اسیدیته‌ی (PH) معده باعث می‌شود که انتوسیانین‌ها به شکل کاتیون‌فلاویلیوم[3] باقی بمانند که پایدارترین شکل انتوسیانین‌هاست. خنثی بودن اسیدیته (PH) در روده‌ی بزرگ و کوچک، پایداری انتوسیانین‌ها را کم می‌کند و این مولکول‌ها را به طیفی از متابولیت‌ها تبدیل می‌کند. مواجهه‌ی انتوسیانین‌های مختلف با میکروفلور شکمی منجر به دگلیکوزیلاسیون و دمتیلاسیون سریع آن‌ها به اگلیکون‌های مرتبط می‌شود. اگلیکون‌ها در PH خنثی ناپایدارند و سریعاً به اسیدهای فنلی و الدئیدهای مرتبط از طریق شکستن حلقه‌ی C تجزیه می‌شوند (۲۷).

۲-۲: انار و سرطان پوست

سرطان پوست، یک نفر از هر هفت‌نفر آمریکایی را در سال مبتلا می‌کند و شایع‌ترین شکل سرطان در آمریکاست. سرطان پوست در دو قاره‌ی امریکا و استرالیا به خاطر موقعیت جغرافیایی‌شان شیوع بیشتری دارد. سرطان پوست می‌تواند ناشی از اثر تشعشع یا مواد شیمیایی سرطان‌زا باشد. عدم تعادل اکسیدان/ آنتی‌اکسیدان ناشی از نور ماوراء بنفش، منجر به تشکیل گونه‌های اکسیژن فعّال (ROS) می‌شود که آسیب سلولی را سبب می‌شوند. تشعشع ماوراء بنفش، عامل تولید طیفی از اثرات نامطلوب است که از آن جمله است: آفتاب‌سوختگی، سالخوردگی نوری[4]، سرکوب سیستم ایمنی[5]، بیماری‌های قارچی ناشی از نور[6] و جهش‌های DNA که می‌توانند درنهایت، به سرطان بیانجامند (۳۲). ظرفیت آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد، مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده‌ی پاسخ پوست به تنش اکسیداتیو ناشی از اشعه‌ی ماوراء بنفش است. مشتقات انار برای کارایی احتمالی حفاظت شیمیایی سرطان پوست مورد بررسی قرار گرفته‌اند. با استفاده از کشت‌های سلولی تک‌لایه‌ی کراتینوسیت‌های اپیدرمی طبیعی انسان، اثرات حفاظتی عصاره‌ی انار علیه تشعشعات UV-A و UV-B ارزیابی شده است. تحقیقات نشان داده است که عصاره‌ی انار، از افزایش ناشی از UV-A در فسفریلاسیون ERK1/2 MAP کیناز و STAT-3 و AKT / mTOR / p70S6 کیناز، و نیز توقف چرخه‌ی سلولی القاشده در فاز G1 ممانعت می‌کند (۳۲). علاوه‌براین، فسفریلاسیون ناشی از UV-B در MAP کینازها[7] و فعّال‌سازی و جابه‌جایی هسته‌ای NF-κB، با تیمار عصاره‌ی انار متوقف شده است (۲۹). سایر مطالعات صورت گرفته در خصوص اثر عصاره‌های بخش‌های مختلف انار روی حفاظت نوری

[1] Urolithins
[2] single strength
[3] flavylium
[4] photo-aging
[5] immuno-suppression
[6] photo-dermatoses
[7] MAP Kinases (MAPKs)

www.SID.ir

Archive of SID

پوست در جدول شماره‌ی ۳ آمده است.

طی سال‌های اخیر، توجه زیادی به مواد گیاهی برای حفاظت پوست در برابر خسارت ناشی از تشعشعات ماوراء بنفش، به‌عنوان اثرات بازدارنده‌ی شیمیایی – نوری[1] شده است.

انار در دو مرحله برای کارایی حفاظت شیمیایی در برابر سرطان پوست روی الگوی تومورزایی پوست موش مورد مطالعه قرار گرفته است. تومورهای پوست ابتدا در موش‌های CD-1 با کاربرد ۷ و ۱۲ دی‌متیل‌بنزانتراسن۲ (DMBA) و پس‌ازآن، مصرف دوهفته‌ای ۱۲- اورتو تترادکانوئیل فوربول ۱۳ استات۳ (TPA) آغاز شد.

با استفاده از کراتینوسیت‌های اپیدرمی طبیعی انسان[4] به‌عنوان یک سیستم آزمونی، اثرات بازدارنده‌ی شیمیایی- نوری گیاه انار علیه تشعشعات UVA و UVB مشخص شده است (۲۹، ۳۱).

نقش حفاظتی انار نشان می‌دهد که بخش پلی‌ساکاریدی جداشده از پوست انار دارای خواص ازبین‌برندگی رادیکال‌های آزاد، ضدّ گلیکاسیون و بازدارندگی تیروزیناز است. استعمال خوراکی عصاره‌ی انار حاصل از پوست، حاوی ۹۰٪ الاژیک‌اسید است که بازدارندگی تجمع رنگ‌دانه‌ها در پوست، ناشی از اشعه‌ی ماوراء بنفش را در خوک نشان می‌دهد (۳۲).

۲-۳: سرطان پروستات

سرطان پروستات یکی از شایع‌ترین انواع سرطان در مردان است که آمار نسبتاً بالایی در دنیا دارد و از هر ۶ مرد یک نفر به این نوع سرطان مبتلا می‌شود و از هر ۳۴ نفر مبتلا به سرطان پروستات، یک نفر می‌میرد (۳۳). مطالعات اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌دهند که مصرف یک رژیم غذایی غنی از ترکیبات شیمیایی گیاهی[5] که شامل میوه‌ها و سبزیجات می‌شود، خطر ابتلا به این نوع سرطان را کاهش می‌دهد. تعدادی از ترکیبات شیمیایی مؤثر در درمان سرطان را می‌توان از رسوراترول[6] موجود در انگور، سولفورافان[7] در کلم بروکلی، ارگانوسولفیدها[8] در گیاه سیر و گونه‌های دیگر جنس پیازها[9]، لیمونن[10] و پریلیل الکل[11] از بخش لیپیدی پوست مرکبات، ایزوفلاون‌ها (همچون ژنیستین[12] و دائیدزئین[13]) و انترودیول[14] از روغن برزک کتان، کاتشین‌ها از چای سبز و لیکوپن از گوجه‌فرنگی نام برد. انار به‌عنوان یک منبع غنی از ترکیبات پلی‌فنلی مشتمل بر انتوسیانین‌ها و تانن‌های هیدرولیز شونده، فعّالیت آنتی‌اکسیدانی به‌مراتب قوی‌تری نسبت به چای سبز دارد (۳۳).

مطالعات اولیه توسط آلبرت و همکاران (۲۰۰۴) نشان داد که آب میوه و روغن حاصل از انار تکثیر سلولی را متوقف می‌کند و اپوپتوزی را در دودمان‌های سلول‌های سرطانی پروستات وابسته و غیر وابسته به اندروژن القا می‌کند. قابل توجه اینکه انار سمّیت سلولی در سلول‌های طبیعی اپی-تلیال پروستات را باعث نمی‌شود. علاوه‌براین، مشتقات انار رشد سرطان پروستات در موش‌های نود[15] را متوقف می‌کند (۳۴). مشخص شده است که انار اثر بازدارندگی خود را علیه سرطان پروستات از طریق تنظیم کاهشی[16] ژن‌های درگیر در سنتز اندروژن اعمال می‌کند (۳۵).

علامت‌دهی ساختاری NF-κB[17] در سرطان پروستات غیر وابسته به اندروژن، مشاهده شده است و اغلب به‌عنوان شاخصی برای عود تومور بعد از عمل جراحی استفاده می‌شود. عصاره‌ی انار علامت‌دهی NF-κB را هم در مدل *In vitro* و هم در مدل *In vivo* متوقف می‌کند. مشخص شده است که القای اپوپتوزی در شیشه با انار به

[1] photochemopreventive effects
[2] 7,12- dimethylbenzanthracene (DMBA)
[3] 12-Otetradecanoylphorbol 13-acetate (TPA)
[4] normal human epidermal keratinocytes (NHEK)
[5] Phytochemicals
[6] resveratrol
[7] sulforaphane
[8] Organosulphids
[9] *Allium*
[10] limonene
[11] perillyl alcohol
[12] genistein
[13] daidzein
[14] enterodiols
[15] : این موش‌های آزمایشگاهی دارای جهش ژنتیکی هستند و فاقد غده-nude سیستم ایمنی ندارند. Tی ~~تیموس~~ می‌باشند و به‌واسطه‌ی کاهش زیاد سلول‌های بدن آن‌ها فاقد موست و به همین دلیل، به این نام خوانده می‌شوند.
[16] down-regulation
[17] Constitutive NF- κ B signaling

www.SID.ir

Archive of SID

بازدارندگی فعّالیت NF-κB وابسته است.

سیرام و همکاران (۲۰۰۷)، خواص ضدّتکثیری و پیش-اپوپتوزی عصاره‌ی میوه‌ی انار را هم در شیشه و هم در زیوه ارزیابی کردند. عصاره‌ی انار رشد و قدرت حیات سلول‌های سرطانی پروستات را از طریق تلفیق شبکه‌ی cki-cyclin-cdk با تنظیم افزایشی[1] P21 و P27 طی توقف فاز G1 مستقل از P53 متوقف می‌کند. این امر با تنظیم کاهشی سیکلین‌های D1 و D2 و E و کینازهای وابسته به سیکلین (cdk) ۲- و ۴- و ۶- فعّال در فاز G1 چرخه‌ی سلولی همراه است (۲۲).

۲-۴: سرطان پستان

تحقیق صورت گرفته روی کشت اندام پستانی موش، نقش شیمی‌حفاظتی ترکیبات انار روی سرطان پستان را نشان داد. پلی‌فنل‌های آب‌میوه‌ی تخمیرشده‌ی انار (µg/mL ۱۰) بازدارندگی ۳۸ درصدی القاشده به‌وسیله‌ی ۷ و ۱۲ دی‌متیل بنزانترانس که باعث القاء جراحت پستانی پیش-سرطانی می‌شود را باعث شدند. یک ترکیب فنلی از آب‌میوه‌ی تخمیرشده انار (µg/mL ۱۰) توان شیمی-حفاظتی بسیار بیشتری با بازدارندگی ۹۰-۷۵٪ تشکیل جراحت را اثبات کرد (۳۶).

توقف فعّالیت استروژن یک استراتژی استواری را برای درمان سرطان وابسته به هورمون پستان نشان می‌دهد. این استراتژی شامل انتاگونیسم گیرنده‌ی استروژن (ER)[2] یا توقف سنتز استروژن است. بیوسنتز استروژن به‌وسیله‌ی آنزیم اروماتاز[3] که تستوسترون را به استرادیول تبدیل می‌کند و یک نشانگر دوگانه‌ی هورمونی است که مستقیماً با بروز سرطان پستان ارتباط دارد، صورت می‌گیرد (۱). ترکیبات الاژی‌تانینی مشتق‌شده از انار فعّالیت ضدّ اروماتازی را نشان می‌دهد و رشد سلول‌های سرطانی پستان در شیشه را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳۷). فعّالیت ضدّاروماتازی برای الاژیک‌اسید، گالیک‌اسید، اورولیتین A و B و مشتقات متیله، استیله و سولفاته‌ی آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت (تمام آزمون‌ها در غلظت ۴۷ میکرومول بر لیتر صورت گرفت) و سپس توان ضدّتکثیری آن‌ها در سلول‌های سرطانی پستان انسانی با افزایش بیان ژن اروماتاز (MCF-7aro) در غلظت‌های ۲.۳۵ و ۴.۷ میکرومول بر لیتر سنجش شد. اورولیتین B بیشترین فعّالیت ضدّاروماتازی (بیش از ۶۰٪ بازدارندگی) داشت و چنانچه انتظار می‌رفت، بیشترین فعّالیت ضدّتکثیری روی MCF-7aro داشت (۳۸). کارایی مشخص اورولیتین B می‌تواند به‌واسطه‌ی جذب بهتر آن در سلول‌ها در مقایسه با سایر ترکیبات باشد (۳۹). البته باید گفت، زمانی که پلی‌فنل‌های انار با هم مورد ارزیابی قرار گیرند، بازدارندگی ضدّ اروماتازی بیشتری دیده می‌شود و چنین به نظر می‌رسد که تأثیر هم‌افزایی ترکیبات وجود دارد. به‌عنوان‌مثال، Kim و همکاران ثابت کردند که پلی‌فنل‌های حاصل از آب‌میوه‌ی تخمیرشده‌ی انار و عصاره‌ی آبی پوست میوه (0.02 µg/mL) بازدارندگی ۶۰ تا ۸۰٪ اروماتاز را باعث می‌شود (۴۰).

توقف تکثیر سلولی که به‌وسیله‌ی ترکیبات مشتق‌شده از الاژی‌تانن‌ها اعمال می‌شود نیز به‌واسطه‌ی تضاد مستقیم با گیرنده‌ی استروژن که یک مکانیسم مستقل از ضدّاروماتازی است، مربوط می‌شود. نظر به اینکه تومورهای پستانی نیازمند استروژن برای رشد هستند، ۵۵٪ بازدارندگی فعّالیت استروژنی ۱۷- بتااسترادیول[4] به آب‌میوه‌ی تازه خشک منجمدشده[5] (µg/mL ۱۰) مربوط می‌شود. ترکیبات متعدد انار همچون لوتئولین، کامفرول، کوئرستین و نارینژین توانایی بازدارندگی عمل استروژنی ۱۷- بتااسترادیول طی یک پیوندشدن رقابتی با گیرنده‌ی استروژن را دارند (۴۱).

تحقیقات بیشتر برای بررسی تأثیر ضدّتکثیری اعمال‌شده به‌وسیله‌ی پلی‌فنل‌ها از آب میوه و پوست تخمیرشده‌ی انار (شروع از µg/mL ۵۰) اختصاص یافت. تأثیر اصلی ضدّتکثیری روی گیرنده‌ی استروژن به‌علاوه‌ی دودمان

[1] Up-regulation
[2] estrogen receptor
[3] aromatase
[4] 17-β-estradiol
[5] lyophilized

www.SID.ir

Archive of SID

سلولی (MCF-7)، در مقایسه با گیرنده‌ی استروژن منهای سلول‌ها (MDA-Mb-231) و سلول‌های اپی-تلیال طبیعی پستان انسان (MCF-10A) اعمال شد. اثر ضدّتکثیری پلی‌فنل‌های آب‌میوه‌ی تخمیرشده تقریباً دو برابر بیشتر از پلی‌فنل‌های آب‌میوه‌ی تازه بود (۴۰). این اختلاف فعّالیت می‌تواند با مشخصات فرآیند تخمیر که تجزیه‌ی کمپلکس‌های پلی‌فنل- قند را شامل می‌شود و منجر به پلی‌فنل‌های آزاد می‌شود، توضیح داده شود (۱).

چندین تحقیق نیز فعّالیت اپوپتوزی انار را گزارش کرده‌اند. عصاره‌ی متانولی انار که میزان مواد فنلی کل آن هم‌ارز ۳۳۱.۲۸ میلی‌گرم گالیک‌اسید است، اپوپتوزی را روی سلول‌های سرطان پستان انسان در غلظت تیمار ۱۰۰µg/mL القا کرد. علاوه‌براین، از غلظت µg/mL ۲۰۰ به بالا، افزایش بیان ژن Bax و کاهش بیان ژن Bcl-2 رخ داد (۴۲).

اثر پیش‌اپوپتوزی عصاره‌ی انار (۴۰µg/mL) نیز روی سلول‌های سرطانی پستان انسانی در ترکیب با ژنیستئین که فیتواستروژنی ایزوفلاونی است (در گیاهانی همچون سویا و باقلا و چند گیاه دیگر یافت می‌شود) و قادر است تا اپوپتوزی را در گیرنده‌ی استروژن + سلول‌های سرطانی پستان ایجاد کند، مورد بررسی قرار گرفته است. القای اپوپتوزی و توقف رشد سلولی این ترکیب بسیار بیشتر از هرکدام از ترکیب‌ها به‌تنهایی بود. این نتایج، نشان می‌دهد که همکاری ژنیستئین و انار می‌تواند در همکاری با داروهای ضدّسرطانِ مورد استفاده برای تومور پستان مفید باشد (۱).

تاموکسیفن[1] اغلب علیه گیرنده‌ی استروژن و سرطان پستان استفاده می‌شود و به‌عنوان یک تعدیل‌کننده‌ی گیرنده‌ی استروژن در بافت‌های پستانی عمل می‌کند. عصاره‌های میوه‌ی انار (۳۰۰µg/mL) بازدارندگی عمل میتوژنیک استروژن، توقف چرخه‌ی سلولی و اپوپتوزی ناشی از تاموکسیفن در سلول‌های سرطان پستان انسانی را افزایش می‌دهند (۴۳).

روند چرخه‌ی سلولی یک مکانیسم پیچیده است که به مضاعف‌شدن میزان DNA سلول‌ها بین مرحله‌ی G1، با گذر از فازهای S و G2، قبل از رسیدن تقسیم سلولی در مرحله‌ی M منجر می‌شود. انجام مراحل چرخه‌ی سلولی به‌وسیله‌ی سیکلین‌ها و کمپلکس‌های کینازهای وابسته به سیکلین (cdk) تنظیم می‌شود. یک عصاره‌ی استانداردشده‌ی انار رشد سلولی را با القای توقف چرخه‌ی سلولی در مرحله‌ی G2/M متوقف می‌کند و با القاء اپوپتوزی روی سلول‌های سرطانی پستان انسان ادامه می‌یابد. معالجه‌ی سلول‌ها با µg/mL ۵۰ عصاره‌ی انار برای ۷۲ تا ۹۶ ساعت به‌ترتیب، منجر به بازدارندگی ۵۰ تا ۸۰٪ رشد سلولی می‌شود (۴۴).

رگ‌زایی، فرایندی فیزیولوژیک از تشکیل رگ‌های جدید است و نقش مهمی در ایجاد و گسترش تومورها دارد. Toi و همکاران (۲۰۰۳) ثابت کردند که پلی فنل‌های آب‌میوه‌ی تخمیرشده‌ی انار خواص ضدّ رگ‌زایی دارند که از طریق تنظیم کاهشی VEGF در گیرنده‌ی استروژن و سلول‌های سرطان پستان (MCF-7) و سلول‌های اپی-تلیال طبیعی پستان انسان (MCF-10A) و تنظیم افزایشی سرکوبگر رگ‌زایی عامل بازدارنده‌ی مهاجرت (MIF) در گیرنده‌ی استروژن منهای سلول‌های سرطان پستان (MDA-Mb-213) صورت می‌پذیرد. علاوه-براین، روی سلول‌های اندوتلیال سرخرگ نافی انسان (HUVECs)[2] عصاره‌های انار اثرات ضدّتکثیری نشان دادند و تشکیل لوله را متوقف کردند (۴۵).

در جدیدترین تحقیق صورت گرفته روی عصاره‌های به‌دست‌آمده از واریته‌ی مینیاتوری انار (*Punica granatum* L. *var spinosa*) روی سلول‌های سرطانی پستان (MCF-7) مشخص شد که کاهش وابسته به غلظت در تعداد نهایی سلولی سرطانی مشاهده می‌شود و محققان فعّالیت عصاره‌ی این واریته از انار را هم، علیه دودمان سلولی سرطانی، خوب ارزیابی کردند (۴۶).

۲-۵: سرطان کبد

[1] Tamoxifen

[2] human umbilical vein endothelial cells

www.SID.ir

Archive of SID

مشخص شده که امولسیون انار اثر حفاظت شیمیایی در برابر سرطان کبد از طریق مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدّتکثیری و اپوپتوزی دارد. برای مثال بیشایی و همکاران (۲۰۱۱) دریافتند که امولسیون (۱ یا ۱۰ گرم در کیلوگرم) انار تعداد و سطح گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز- مثبت[1] کانون‌های کبدی کاهش یافته در موش[2] با معالجه‌ی دی‌اتیل‌نیتروزامین را کاهش می‌دهد. این تأثیر با تنظیم افزایشی چندین ژن خانه‌دار[3] تحت کنترل Nrf2 همچون گلوتاتیون‌اس- ترانسفراز، NAD(P)H کینون اکسیدوردوکتاز ۱، و اوریدین دی‌فسفات گلوکورونوسیل ترانسفراز همراه است (۴۷). Nrf2 مانند یک حدّ واسط کلیدی در مسیر NF-κB تنظیم التهابی عمل می‌کند. در راستای این مشاهدات، امولسیون انار چندین نشانگر التهابی ازجمله NO سنتاز، ۳-نیتروتیروزین، پروتئین شوک حرارتی ۷۰ و ۹۰، COX-2 و NF-κB القاشده در موش‌ها پس از مواجهه با دی‌اتیل نیتروزامین را متوقف کرد (۴۸). درحالی‌که مصرف آب‌میوه‌ی انار (۳۷۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) باعث کاهش میزان کلی سیتوکروم P450 و نیز بیان سیتوکروم P4501A2 در جوندگان می‌شود (۴۹)، بیشایی و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که اثر شیمی‌حفاظتی امولسیون انار به تضعیف فعّالیت دی‌اتیل نیتروزامین از طریق بازدارندگی سیتوکروم P450 القاشده به‌وسیله‌ی انار قابل استناد است. هرچند که آب‌میوه‌ی انار به‌عنوان یک کمپلکس غذایی هرگز به کبد نمی‌رسد. در حقیقت، مطالعات در *In vivo* ثابت کرده است که مصرف آب‌میوه‌ی انار در متابولسیم دارو و رهاسازی آن دخالت دارد (۵۰).

امولسیون انار (۱ یا ۱۰ گرم بر کیلوگرم) تکثیر سلولی ناشی از تیمار دی‌اتیل‌نیتروزامین در کبد موش را معکوس کرد و اپوپتوزی را از طریق تنظیم افزایشی پروتئین پیش‌اپوپتوزی Bax و تنظیم کاهشی پروتئین ضدّ اپوپتوزی Bcl-2 القا کرد. در آزمایش فوق، مشخص شد که مسیرهای متعارف بیوسنتزی NF-κB و Wnt/β catecin که دو مدار مولکولی مرتبط به هم در فیزیولوژی و پاتولوژی کبد در تنظیم تکثیر سلولی، تمایز، ادامه‌ی حیات، التهاب و باززایی هستند، در بازدارندگی سرطان‌زایی کبد به‌وسیله‌ی انار دخالت دارند (۱).

۲-۶: سرطان ریه

عصاره‌ی میوه‌ی انار به‌دست‌آمده از استخراج استونی دانه‌های خوراکی انار اثرات ضدّسرطانی روی تومورهای ریه در شرایط در شیشه و در زیوه نشان داده است. فعّالیت ضدّتکثیری عصاره‌ی میوه‌ی انار (۵۰ تا ۱۵۰ µg/mL) هم روی سلول‌های اپی‌تلیال قاعده‌ای حباب‌دار ادنوکارسینومیک انسانی (A549) و هم در سلول‌های برونشی طبیعی انسانی (NHBE) که کمترین تأثیر را در سلول‌های طبیعی نشان می‌دهند و کاهشی در زیست پذیری بالغبر ۴۷٪ در بالاترین میزان عصاره‌ی انار مورد بررسی روی سلول‌های A549 دارند، مورد ارزیابی قرار گرفته است (۵۱). علاوه‌براین، تیمار A549 با عصاره‌ی میوه‌ی انار بازدارندگی قابل توجه چرخه‌ی سلولی در فاز G1 را به میزان ۷۲٪ سلول‌ها در بیشترین میزان غلظت مورد استفاده (۱۵۰µg/mL) ایجاد کرد. توقف چرخه‌ی سلولی ایجادشده با عصاره‌ی میوه‌ی انار با یک القاء نشان‌دارشده و وابسته به دوز پروتئین مسئول عبور از فازهای G1 به S همچون WAF1/p21 و KIP1/p27 همکاری می‌کند. بر این مبنا، مشخص شده که تیمار عصاره‌ی میوه‌ی انار باعث تنظیم کاهشی سیکلین‌های D1، D2 و E و نیز cdk2، cdk4 و cdk6 می‌شود که همگی در تنظیم فاز G1 چرخه‌ی سلولی درگیر هستند. به‌علاوه، عصاره‌ی انار باعث تنظیم کاهشی (Ki-67 و PCNA) و توقف نشانگرهای مختلف تکثیر سلولی (MAPK, PI3K/AKT و NF-κB/p65) می‌شود (۱). اثر ضدّسرطانی عصاره‌ی میوه‌ی انار که روی کشت‌های سلولی ریه گزارش شده، به‌وسیله‌ی داده‌های در زیوه تأیید شده است. مصرف خوراکی ۰.۲٪ عصاره میوه‌ی انار (v/) در آب شرب،

[1] γ -glutamyl transpeptidase positive
[2] Rat
[3] housekeeping

www.SID.ir

Archive of SID

کاهش معنی‌داری در تکثیر تومور ریه ایجاد کرد. بیشترین کاهش تومور به میزان ۶۱.۶٪ مربوط به تیمار بنزوآپیرن+ عصاره‌ی میوه‌ی انار به مدت ۱۴۰ روز و نیز به میزان ۶۵.۹٪ مربوط به آن نیتروزو- تریس- کلرواتیل اوره + عصاره‌ی میوه‌ی انار به مدت ۲۴۰ روز بود. این اثرات با بازدارندگی چندین نشانگر تکثیر سلولی و رگ‌زایی ازجمله فسفریلاسیون MAPKs، فعّال‌سازی NF-κB و Ki-67 و تکثیر آنتی‌ژن هسته‌ی سلولی، عامل رشد اندوتلیال رگی (VEGF) همراه بود (۲). مجموع این یافته‌ها حاکی از این است که عصاره‌ی میوه‌ی انار همچون یک عامل امیدبخش در شیمی‌درمانی سلول‌های غیر کوچک[1] سرطان ریه عمل می‌کند ().

شواهد در زیوه اثر ضدّ رگ‌زایی عصاره‌ی میوه‌ی انار با غلظت ۰.۲٪ (w/v) در دو نوع تومور ریه‌ی موش A/J گزارش شده است. در اولین گزارش، تومور ریه به‌وسیله‌ی بنزوآپیرن و در دومی به‌وسیله‌ی اِن نیتروزو- تریس‌کلرواتیل‌اوره القا صورت گرفت. NO یک‌گونه نیتروژن واکنشگر ژنوتوکسیک است که در زیوه به‌وسیله‌ی NO سنتاز ساخته می‌شود. فرم قابل القای NO (iNOS) یک نشانگر متداول رگ‌زایی است که به کاهش در سلول‌ها در هر دو نوع سرطان ریه‌ی موش درمان‌شده با عصاره‌ی میوه‌ی انار منجر می‌شود. همچنین کاهش در تعداد +CD31 سلول‌ها یعنی پروتئین چسبندگی سلول اندوتلیال مشتق‌شده از پلاکت، مشاهده شد که شاخصی از بازدارندگی رگ‌زایی تومور را نشان می‌دهد. بیان VEGF نیز در موش‌های تغذیه‌شده با عصاره‌ی میوه‌ی انار تنظیم کاهشی دارد و چگالی موی‌رگی (۷۷.۸٪ در موش‌های تیمارشده با انار در مقایسه با موش‌های فقط تیمارشده با بنزوآپیرن، به‌میزان ۶۵٪ در موش‌های تیمارشده با انار در مقایسه با موش‌های تنها تیمارشده با اِن‌نیتروزو تریس‌کلرواتیل‌اوره) کاهش یافت (۵۲).

۲-۷: سرطان خون

مطالعات مقدماتی نشان داد که ترکیبات زیست‌فعّال انار تأثیرات امیدبخشی روی سرطان خون (لوسمی) دارند. پلی‌ساکارید PSP001 جداشده از پوست میوه‌ی انار فعّالیت آنتی‌اکسیدانی و خاصیت بازدارندگی رشدی روی دودمان‌های سلولی سرطان خون داشت (۵۳). آب‌میوه‌ی انار تأثیر اپوپتوزی معنی‌داری در دودمان‌های سلولی لنفاوی و مغز استخوان سرطان خون داشت که با توقف چرخه‌ی سلولی همراه بود (۵۴).

عصاره‌ی میوه‌ی انار (۶.۲۵٪ و ۱۲.۵٪ حجم در حجم) به‌طور معنی‌داری اپوپتوزی را در دودمان‌های مختلف سلولی لوسمی(چهار لنفوبلاست شامل Jurkat، SUP-B15، MOLT-3 و CCRF-CEM) و چهار دودمان سلولی میلوبلاست (HL-60, THP-1, K562 و KG1a) القا کرد. به‌ویژه اینکه، مشخص شد که سلول‌های لنفوبلاستی حساس‌ترین سلول‌های واکنش‌دهنده به انار با ۲.۱٪ سلول‌های زیست‌پذیر در CCRF-CEM بعد از تیمار با ۶.۲۵٪ انار برای مدت ۲۴ ساعت و ۰.۰۲٪ بعد از تیمار با ۱۲.۵٪ انار بودند. KG-1a حساس‌ترین سلول‌ها در میان دودمان‌های سلولی میلویلاستی بود، درحالی‌که THP-1 کمتر به‌وسیله‌ی انار تحت تأثیر قرار گرفته بود. زیست‌پذیری سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک۲(HSCs) نیز به‌وسیله‌ی عصاره‌ی آب انار متأثر شد اما در مقایسه با اکثریت سلول‌های لوسمی مورد بررسی، گستره‌ی تأثیرگذاری کمتری داشت (۵۴).

آب‌میوه‌ی انار اثرات ضدّتکثیری روی تمام دودمان‌های سلولی ازجمله سلول‌های غیر توموری دارد. تیمار سلول‌ها با انار در بالاترین میزان (۱۲.۵٪ حجم در حجم) توقف معنی‌داری در فاز S در تمام سلول‌های لوسمی به‌استثناء HL-60 و KG-1a داشت که درصد کمی از سلول‌ها در فاز G0/G1 متوقف شده بودند. متفاوت بودن توقف چرخه‌ی سلولی در سلول‌های HL-60 و KG-1، تأثیر متفاوت آب‌میوه‌ی عصاره‌گیری شده‌ی انار بر سلول‌های لوسمی میلوبلاستی در مقایسه با سلول‌های لوسمی لنفوبلاستی را تأیید می‌کند. احتمالاً در این مورد به یک

[1] non-small

[2] hematopoietic stem cells

www.SID.ir

Archive of SID

نوسان متفاوت در بیان c-myc و افزایش بیان ژن در HL-60 و بازدارندگی آن، که غالباً در متوقف کردن G0/G1 مداخله می‌کند مشخص شده است (۵۵). در کمترین غلظت آب‌میوه‌ی انار مورد آزمایش (۶.۲۵٪)، تمام سلول‌ها توقف چرخه‌ی سلولی در فاز G0/G1 و القاء پیری را نشان دادند، به‌رغم اینکه برای تمام دودمان‌های سلولی معنی‌دار نبودند (۱).

مکانیسم دیگری که به‌وسیله‌ی آن ترکیبات انار علیه سرطان خون عمل می‌کنند، به‌وسیله‌ی کاوایی و لانسکی(۲۰۰۴) گزارش شده است. یکی از مشخصه‌های اصلی لوسمی، متوقف کردن تمایز سلولی در مراحل اولیه‌ی آن است. القای تمایز، یک استراتژی ضدّ لوسمی با برون‌دادهای مطلوب برای موادی همچون اسیدرتینوئیک تماماً ترانس[1] است. به دلیل شباهت ساختمانی بین فلاونوئیدهای گیاهی و داروهای افزاینده تی مایز همچون رتینوئیدها، چنین تصور شده است که عصاره‌های غنی از فلاونوئید انار، اثرات مشابهی روی تمایز دارند؛ بنابراین آب‌میوه‌ی تازه و تخمیرشده‌ی غنی از فلاونوئید انار و عصاره‌های آبی استخراج‌شده از پوست میوه‌ی انار به‌عنوان عوامل بالقوه‌ی تمایز سلولی ارزیابی شده‌اند. آب‌میوه‌ی تخمیرشده‌ی انار و پوست میوه، به‌شدت تمایز سلول‌های لوسمی پرومیلوسیتیک HL-60 انسانی را افزایش دادند، درحالی‌که آب‌میوه‌ی تازه تأثیر ملایم‌تری داشت (۵۶). تأثیر کمتر آب‌میوه‌ی تازه با این حقیقت قابل توضیح است که فلاونوئیدها احتمالاً با نیمه‌های قندی پیوند می‌شوند درحالی‌که بعد از تخمیر آن‌ها آزاد هستند (۱).

جالب اینکه الاژیک‌اسید (۲۵μM) تمایز القاشده به‌وسیله‌ی رتینوئیک‌اسید در سلول‌های لوسمی پرومیلوسیتیک به فنوتیپ گرانولوسیتیک را افزایش می‌دهد؛ بنابراین، همکاری رتینوئیک‌اسید با الاژیک‌اسید ممکن است یک استراتژی امیدبخشی برای کاهش مقادیر درمانی تجویز رتینوئیک‌اسید و سمّیت وابسته به قلب و ریه باشد.

نتیجه‌گیری

انار حاوی ترکیبات مفیدی همچون فنل‌ها، فلاونوئیدها، انتوسیانین‌ها و تانن‌هاست که بیوشیمی سلولی را تحت تأثیر قرار می‌دهند؛ بنابراین، بیان دقیق مکانیسم‌های مسئول تأثیرات هر یک از این مواد بسیار دشوار است. از طرف دیگر، تکامل دانش مربوط به نقش ترکیبات طبیعی گیاهان در تنظیم رشد سلول‌های سرطانی باعث می‌شود تا این مواد به‌عنوان ابزارهای جدیدی برای پیشگیری و تداخلات درمانی احتمالی مدّ نظر قرار گیرند. مطالعات اولیه نشان داده‌اند که آب، پوست و روغن دانه‌ی میوه‌ی انار و آنتی‌اکسیدان‌های موجود در آن‌ها پتانسیل زیادی برای شکل‌گیری ترکیبات زیست‌فعّال میوه‌ی انار به‌عنوان یک عامل شیمی‌حفاظتی و احتمالاً به‌عنوان یک عامل درمانی علیه سرطان‌های متعدد انسانی دارد. مطالعات متعدد در شیشه و در زیوه صورت گرفته روی سلول‌های سرطانی، اثرات درمانی و به‌ویژه خواص ضدّسرطانی اجزاء مختلف انار را به اثبات رسانده‌اند. آنچه مسلم است، تحقیق روی انواع ناشناخته و حتی متأثر از محیط‌های جغرافیایی متفاوت، می‌تواند دانش ما را نسبت به کاربرد این گیاه در دانش پزشکی، بیش‌ازپیش یاری دهد.

[1] all-trans retinoic acid

www.SID.ir

Archive of SID

جدول شماره‌ی (۱) ترکیبات شیمیایی اصلی موجود در پوست میوه‌ی انار (۱۲)

گروه اصلی ترکیبات	مشتقات
هیدروکسی بنزوئیک‌اسیدها	گالیک‌اسید، الاژیک‌اسید
هیدروکسی سینامیک‌اسیدها	کافئیک‌اسید، کلروژنیک‌اسید و پاراکوماریک‌اسید
سیکلیتول کربوکسیلیک‌اسیدها	کونیک‌اسید
فلاونوئیدها یا فلاون تریول‌ها	کاتشین، اپی‌کاتشین، اپی‌گالوکاتشین – ۳- گالات، کوئرستین، کامفرول، لوتئولین، روتین، مشتقات کامفرول و نارینژین
انتوسیانین‌ها	سیانیدین، پلارژینیدین، دلفینیدین
الاژی‌تانن‌ها	Gallagyldilactonپونیکالین، پونیکالاژین، کوریلاژین، کازوآرینین، Pedunculagin, Granatin B. Tellimagrandin, Granatin A,
الکالوئیدها	پل‌له‌تیرین

جدول شماره‌ی (۲) اجزای اصلی تشکیل‌دهنده‌ی بخش‌های مختلف گیاه انار همچون پوست میوه، پوست تنه، ریشه، گل و برگ‌ها (۱۲)

پوست میوه	آب میوه	ریشه و پوست تنه	گل	برگ	دانه
					3,3′-Di-O-methylellagic acid
گالیک‌اسید	قندهای ساده			کربوهیدرات‌ها	3,3′,4′-Tri-O-methylellagic acid
الاژیک‌اسید	اسیدهای آلی‌الیفاتیک			قندهای احیاکننده	
پونیکالین	گالیک‌اسید			استرول‌ها	
پونیکالاژین	الاژیک‌اسید	الاژی‌تانن‌ها	اسیدگالیک	ساپونین‌ها	اسیدپونیسیک
کافئیک‌اسید	کینیک‌اسید	الکالوئیدهای پی‌پریدین	اورسولیک اسید	فلاونوئیدها	اسیداولئیک
الاژی‌تانن‌ها	فلاونول‌ها	الکالوتید پیرولیدین	تری ترپنوئیدها	تانن‌ها	اسیدپالمیتیک
الکالوئیدهای پل‌له‌تیرین	اسیدهای آمینه	الکالوئیدهای پل‌له‌تیرین	اسیدهای چرب	الکالوئیدهای پی‌پریدین	اسیداستئاریک
لوتئولین	مواد معدنی			فلاون	اسیدلینولئیک
کامفرول	EGCG			گلیکوزیدها	استرول‌ها
کوئرستین	اسیداسکوربیک			الاژی‌تانن‌ها	توکوفرول‌ها
					استروئیدهای جنسی

www.SID.ir

Archive of SID

جدول شماره‌ی (۳) مکانیسم مولکولی و الگوی تحقیق روی ترکیبات انار در درمان سرطان‌ها

اندام	الگوی تحقیق	اندام/ روش / ترکیب انار	هدف / مکانیسم‌ها	منبع
پروستات	کشت تک لایه سلولی	فشار سرد یا روغن دانه‌ی استخراج‌شده با دی‌اکسید کربن، پلی‌فنل‌های آب‌میوه‌ی تخمیرشده، و پلی‌فنل‌های پریکارپ	تکثیر سلولی و هجوم را متوقف می‌کند ترشح فسفولیپاز را متوقف می‌کند	۵۷، ۳۴
		عصاره‌ی استانداردشده یک رقم نامعلوم و رقم واندرفول حاوی الاژی‌تانن‌ها (۳۷ تا ۴۰٪) و الاژیک‌اسید (۳.۴٪) اما بدون انتوسیانین‌ها؛ آب‌میوه‌ی انار حاوی الاژی‌تانن‌ها (یک میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)، الاژیک‌اسید(۰.۹۷ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و انتوسیانین‌ها، الاژی‌تانن‌ها و الاژیک‌اسید	میزان بیان گیرنده‌ی اندروژن را سرکوب می‌کند آنزیم‌های سنتزکننده‌ی اندروژن را متوقف می‌کند	۳۵
		عصاره‌ی استونی میوه‌ی انار	القای اپوپتوزی افزایش میزان Bax/ Bcl-2 افزایش P21 و P27 کاهش تنظیم بیان ژن سیکلین‌ها و cdkها	۵۸
		پوست میوه و آریل‌ها بدون دانه تهیه و با الاژی‌تانن‌ها (۳۷٪) استاندارد شد	القای اپوپتوزی و توقف رشد سلولی افزای فسفریلاسیون JNK سرکوب علامت‌دهی AKT/mTOR کاهش میزان IGF-1 mRNA	۵۹
		عصاره‌ی میوه (انار رقم واندرفوال و رقم نامعلوم) استانداردشده برای الاژی‌تانن‌ها (پونیکالاژین) (۳۷ –۴۰٪) و الاژیک‌اسید (۳.۴٪)؛ کنسانتره‌ی آب‌میوه رقم واندرفول حاوی پونیکالاژین‌ها (۱.۵۶۱mg/L)، الاژیک‌اسید (۱۲۱mg/L)، انتوسیانین‌ها (۳۸۷mL/L)، سایر تانن‌های هیدرولیز شونده (۴۱۷mg/L)	بازدارندگی فعّالیت NF-κB	۶۰
		آب میوه (رقم واندرفول) با فلاونوئیدها (آنتوسیانین‌ها، کاتشین‌ها، و فنل‌ها) متشکل از ۴۰٪ از کل پلی‌فنل‌ها	ضدّتکثیری، اثرات پیش‌اپوپتوزی، افزایش در نیتریک اکسید و کاهش در حالت اکسیداتیوی در اکتشافات زیست‌سنجی	۶۱
		آب‌میوه‌ی انار؛ الاژی‌تانن‌های استخراج‌شده از انار نامعلوم، اورولیتین‌ها	فعّالیت آنزیم CYP متوقف می‌شود	۶۲
		آب‌میوه‌ی انار	افزایش بیان ژن‌های ضدّ هجومیmi-RNAs (−335,−205,−200, & −126) کاهش بیان ژن پیش‌هجومی (−21 and mi-RNA −373) کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی (IL-6,-12p40,-1β and Rantes)	۶۳
	Athymic nude mice	عصاره‌ی میوه‌ی غنی از الاژی‌تانن‌ها (رقم واندرفول) استانداردشده با الاژی–تانن‌ها (پونیکالاژین) (۳۷٪) و الاژیک‌اسید (۳.۵٪)؛ عصاره‌ی استونی میوه	توقف رشد و تکثیر تومور کاهش میزان PSA سرم	۵۸، ۲۲
		عصاره‌ی میوه‌ی استانداردشده با الاژی‌تانن‌ها و اسیدالاژیک، کنسانتره ی آب میوه حاوی پونیکالاژین، الاژیک‌اسید، انتوسیانین‌ها و سایر تانن‌های هیدرولیز شونده	تأخیر در ظهور اندروژن مستقل کاهش فعّالیت NF-κB	۶۰
پروستات	TRAMP mice	عصاره‌ی استونی میوه‌ی انار	کاهش تشکیل تومور کاهش متاستاز افزایش بقاء بازدارندگی علامت‌دهی IGF-I/AKT/mTOR	۶۴
	آزمایش‌های انسانی	آب میوه (رقم واندرفول) با فلاونوئیدها (انتوسیانین‌ها، و فنل‌ها) متشکل از ۴۰٪ کل پلی‌فنل‌ها، عصاره‌ی انار	کاهش زمان دو برابر شده PSA پایداری بیماری	۶۵
	کشت سلولی تک لایه	عصاره‌ی استونی میوه انار	توقف فسفریلاسیون با دخالت UVA در STAT3, AKT, ERK1/2, mTOR & p70S6K کاهش بیان ژن‌های PCNA & Ki-67	۳۲

www.SID.ir

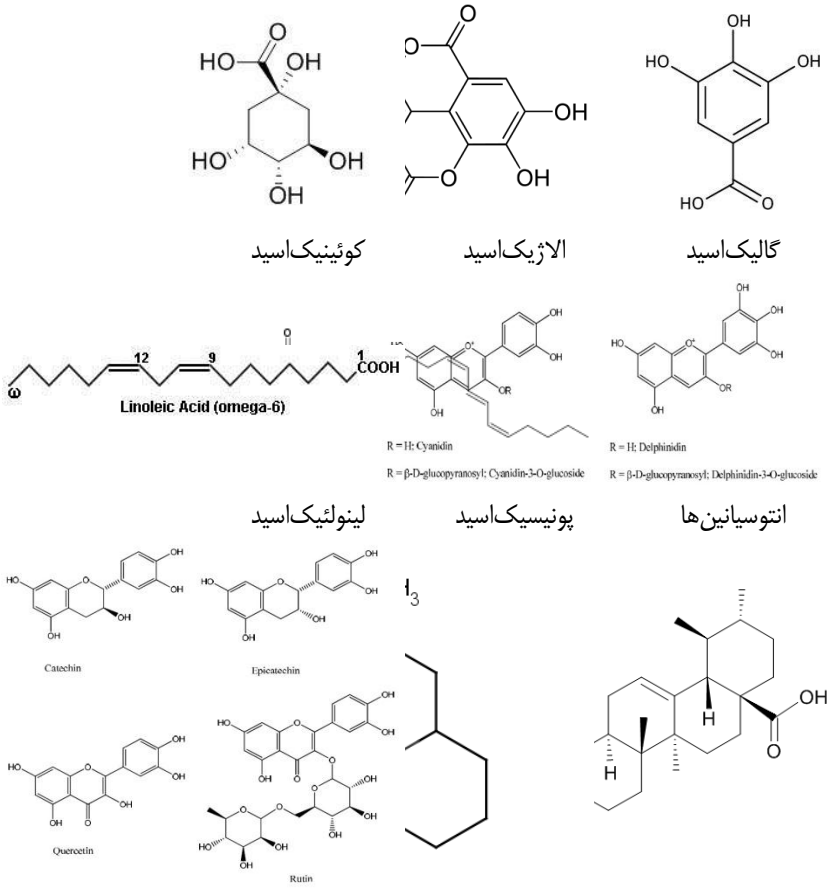
Archive of SID

			تنظیم افزایش Bax & Bad تنظیم کاهشی Bcl-XL	
		عصاره‌ی استونی میوه‌ی انار	توقف فسفریلاسیون MAPK با دخالت UVB ؛ فعّالیت NF-κB/p65	۲۹
پوست		عصاره‌ی میوه‌ی انار استانداردشده برای گالیک‌اسید و پونیکالاژین‌ها (۳۷.۵٪) و الاژیک‌اسید (۲.۷٪)	فیبروبلاست‌ها را از مرگ سلولی بعد از تابش UV حفظ می‌کند کاهش فعّالیت NF-κB	۶۶
		عصاره‌های آبی آب‌میوه‌ی انار، پوست میوه و دانه (رقم واندرفول)	تسریع در ترمیم پوست انگیزش سنتز نوع I پروکلاژن توقف تولید MMP-1	۶۷
	3-D EpiDerm	عصاره‌ی انار رقم واندرفول با ۱۳۵ هزار پی پی ام پلی‌فنل با ترکیب اصلی معادل گالیک‌اسید و الاژی‌تانن‌ها. آب‌میوه‌ی انار حاوی انتوسیانین‌ها، الاژی‌تانن‌ها و تانن‌های هیدرولیز شونده؛ روغن دانه‌ی انار	توقف تشکیل CPDs & 8-OHdG ناشی از UVB؛ بیان ژن PCNA، p21 را افزایش می‌دهد بازدارندگی MMPs-1, -2, -3, -7, -8, -9, -11, -12; c-Jun and c-Fos، بیان tropoelastin	۶۸
	موش SKH-1	عصاره‌ی استونی میوه‌ی انار	ورم پوست ناشی از UVBرا متوقف می‌کند هیپرپلازیا، پراکسیداسیون لیپید، تشکیل CDPs & OHdG؛ بیان PCNA, ODC & COX-2 فسفریلاسیون MAPK ؛ فعّال شدن NF-κB/p65 افزایش بیان p53 و p21	۶۸، ۶۹، ۷۳
	موش CD-1	روغن دانه انار، عصاره استونی میوه انار	کاهش بروز تومور و تکثیر سلولی	۶۹،
	موش SKH-1		توقف حد واسط TPA که در ورم پوستی و هیپرپلازیا افزایش می‌یابد فعّالیت ODC، بیان COX-2، فسفریلاسیون MAPKs و فعّالیت NF-κB	۳۸
	موش balb/c	عصاره‌ی میوه انار	تشکیل تومور را به تأخیر می‌اندازد فعّالیت MAPKs و NF-κB را سرکوب می‌کند	۳۸
	رت ویستار	عصاره‌ی متانولی پوست خشک میوه‌ی انار	تسریع در ترمیم زخم افزایش میزان هیدروکسی پرولین	۷۰
	خوک Guinea	عصاره‌ی متانولی پوست میوه‌ی انار به شکل پماد	ترمیم زخم را افزایش می‌دهد	۷۱
	کشت‌های سلولی تک‌لایه	اورولیتین‌ها	توقف فعّالیت آروماتاز توقف تکثیر سلولی	۷۲
پستان		پونیسیک‌اسید، فشار سرد یا روغن دانه‌ی استخراج‌شده با CO2، پلی‌فنل‌های آب‌میوه‌ی تخمیرشده، و عصاره‌ی آبی پوست میوه	توقف تکثیر سلولی القای اپوپتوزی وابسته به لیپید پراکسیداسیون و مسیر PKC	۶۸، ۷۴
		عصاره‌ی میوه‌ی انار	سرکوب NF-κB کاهش RhoC و RhoA	۷۵
		روغن دانه‌ی انار، پلی فنل‌های آب‌میوه‌ی انار	کاهش تنظیمیVEGF و MIF	۳۴
	کشت اندام	پلی فنل‌های آب‌میوه‌ی تخمیرشده	کاهش DMBA القاشده توسط جراحت	۶۸، ۷۶
ریه	کشت‌های سلولی تک‌لایه	عصاره‌ی آبی پوست میوه‌ی انار	آنتی‌اکسیدانی توقف فعّالیت میلوپراکسیداز	۷۷
		عصاره‌ی استونی میوه‌ی انار	کاهش زیست‌پذیری سلول کاهش بیان ژن پروتئین P21 و P27 کاهش تنظیمی سیکلین‌ها/ cdks	۷۸

www.SID.ir

Archive of SID

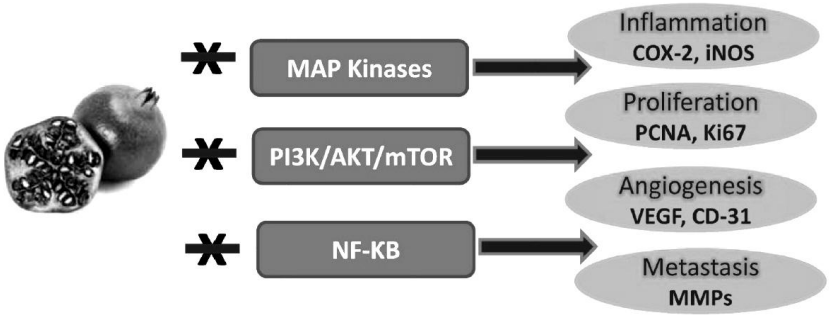
			کاهش بیان ژن PCNA & Ki67 توقف مسیر بیوسنتزی MAPKs, P13K/AKT و فعّالیت NF-κB	
	موش‌های Athymic nude	عصاره‌ی استونی میوه‌ی انار	توقف رشد تومور	۷۸
	موش‌های A/J	عصاره‌ی استونی میوه‌ی انار	کاهش میزان ابتلا و تکثیر تومور توقف فعّالیت فسفریلاسیون MAPKs, P13K/AKT/mTOR, NF-κB/P65 توقف فسفریلاسیون C-Met کاهش Ki-67 و PCNA؛ iNOS، CD31 و VEGF	۲۲
خون	کشت‌های سلولی تک‌لایه	عصاره‌ی استونی میوه‌ی انار	آنتی‌اکسیدانی توقف فعّالیت میلوپراکسیداز	۷۷
		عصاره‌ی استونی میوه‌ی انار	کاهش زیست‌پذیری سلول کاهش بیان ژن پروتئین P21 و P27 کاهش تنظیمی سیکلین‌ها/ cdks کاهش بیان ژن PCNA & Ki67 توقف مسیر بیوسنتزی MAPKs, P13K/AKT و فعّالیت NF-κB	۷۸
	موش‌های Athymic nude	عصاره‌ی استونی میوه‌ی انار	توقف رشد تومور	۷۸



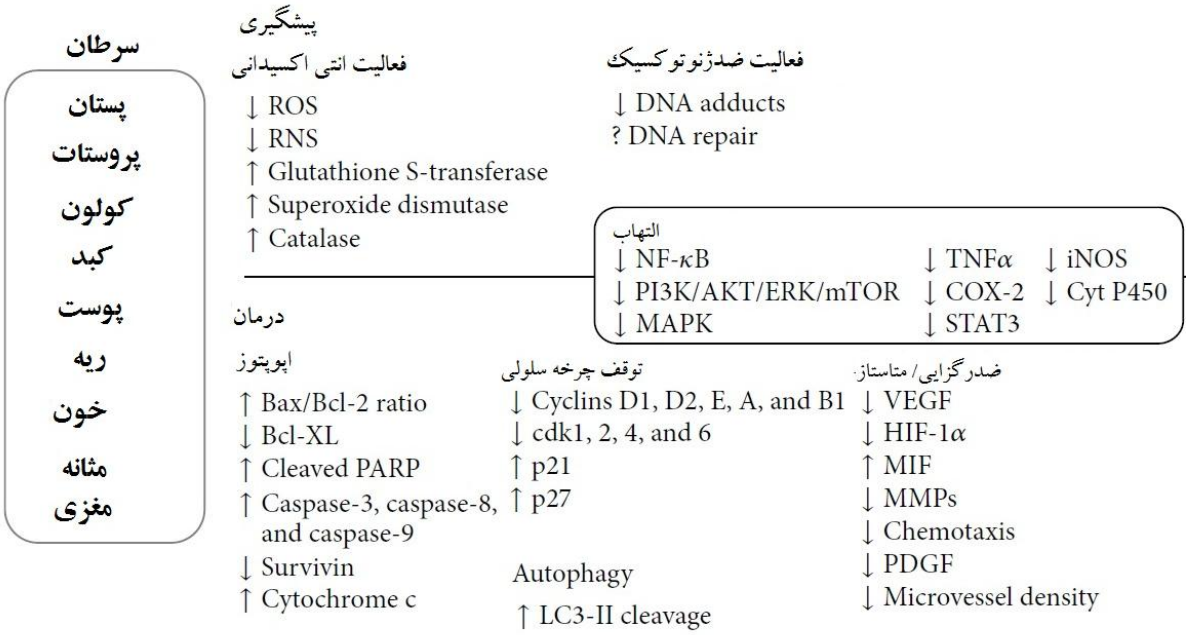
شکل شماره‌ی (۱) ساختار شیمیایی برخی از ترکیبات زیست‌فعّال موجود در انار

www.SID.ir

Archive of SID



شکل شماره‌ی (۲) مکانیسم مولکولی نحوه عمل فراورده‌های مشتق‌شده از انار



شکل شماره‌ی (۳) اهداف مولکولی ترکیبات انار. علامت‌های پیکان تغییرات میزان پروتئین‌ها، فعّالیت‌ها و نیز بیان ژن‌ها را نشان می‌دهند (۱)

www.SID.ir

Archive of SID

References:

1. Turrini E, Ferruzzi L, Fimognari C. Potential effects of pomegranate polyphenols in cancer prevention and therapy. Oxidative medicine and cellular longevity. 2015.
2. Stewart B, Wild C. World cancer report 2014. Lyon, Geneva: International Agency for Research on Cancer. 2014.
3. Asadi-Samani M, Kooti W, Aslani E, Shirzad H. A Systematic Review of Iran's Medicinal Plants with Anticancer Effects. Journal of evidence-based complementary & alternative medicine. 2015; doi: 10.1177/2156587215600873.
4. Mirjalii SA. Introducing the most important medicinal plants used in cancer treatment. Proceedings of 3th International congress of Biology and Ecology, Tehran, 2015: 59-66.
5. Jena J., Ranjan R., Ranjan P. and Kumar Sarangi M. A study on natural anticancer plants. International Journal of Pharmaceutical and Chemical Sciences. 2012;1(1):365-8.
6. Divsalar A, Saboury A, Mansoori-Torshizi H, Moosavi-Movahedi A. Binding Properties of a New Anti-tumor Component (2, 2′-bipyridin octylglycinato Pd (II) nitrate) with Bovine β-lactoglobulin-A and-B. Journal of Biomolecular Structure and Dynamics. 2007;25(2):173-82.
7. Skeel RT. Handbook of cancer chemotherapy. 6st ed. Philadelphia: Lippincott Williams & Wilkins. 2003; 53-7.
8. Polyanskaya TV, Kazhdan I, Motley DM, Walmsley JA. Synthesis, characterization and cytotoxicity studies of palladium (II)–proflavine complexes. Journal of inorganic biochemistry. 2010;104(11) :1205-13.
9. Adibi H, Zandieh N, Mansouri K. Cytotoxic effects of palladium complexes containing squaric ligands and sulfosuccinic acid on cancer cell lines. Journal of Kermanshah University of Medical Sciences. 2015; 18(11): 619-630.
10. Saklani A, Kutty SK. Plant-derived compounds in clinical trials. Drug discovery today. 2008;13(3):161-71.
11. Mirjalili SA. A review on the biotechnological methods used in production of vinblastine, an anticancer drug, from Catharanthus roseus. Proceedings of 3th International congress of Biology and Ecology. Tehran, 2015: 35-43.
12. Mirjalili S. A Review on Biochemical Constituents and Medicinal Properties of Pomegranate (Punica granatum L). Journal of Medicinal Plants. 2015;4(56):1-22.
13. Dossus L, Kaaks R. Nutrition, metabolic factors and cancer risk. Best practice & research clinical endocrinology & metabolism. 2008;22(4):551-71.
14. Mirjalili SA. Flora of Iran-Punicaceae. Research project report of Research Institute of Forests and Rangelands. Agricultural Scientific Information and Documentation. Tehran, Iran. 2007.
15. Mirjalili S. Pomegranate recognition. Agricultural Education Publishing. 2002.
16. Mirjalili S.A. & Poorazizi E. Dispersion, Biodiversity and Genetic Resources of

www.SID.ir

Archive of SID

Pomegranate (Punica granatum) in Iran. The 3th international symposium on pomegranate and minor Mediterranean climate fruits. September 20-24 2013b.Taian, Shanding, china.

17. Mirjalili SA. and Poorazizi E. A Study on Determining the Optimum Thickness and Planting Time of Pomegranate Cuttings in Greenhouse Conditions in Iran. The 3th international symposium on pomegranate and minor Mediterranean climate fruits. September 20-24, 2013a.Taian, Shanding, china .
18. Mirjalili SA. Pomegranate, biodiversity and genetic resources. Rostaniha. 2016:17(1): 1-18.
19. Mirjalili S.A. Medicinal and aromatic plants recognition, vol:1. 2th edition. Tehran. Agricultural Jahad Institute of Technical and Vocational Higher Education Publishing. 2013.
20. Mirjalili S.A. Medicinal and aromatic plants recognition, vol:2. 2th edition. Tehran. Agricultural Jahad Institute of Technical and Vocational Higher Education Publishing. 2013.
21. Mirjalili S.A. distribution of medicinal and aromatic plant communities. First edition. Tehran. Agricultural Jahad Institute of Technical and Vocational Higher Education Publishing. 2012.
22. Seeram NP, Aronson WJ, Zhang Y, Henning SM, Moro A, Lee R, Heber D. Pomegranate ellagitannin-derived metabolites inhibit prostate cancer growth and localize to the mouse prostate gland. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2007; 55(19): 7732-7.
23. Chaturvedula V, Sai P , Indra P. Bioactive Chemical Constituents from Pomegranate (Punica granatum) Juice, Seed and Peel-A Review. International Journal of Research in Chemistry and Environment. 2011; 1(1): 1-18.
24. Zarban A, Malekaneh M, Boghrati MR. Antioxidant properties of pomegranate juice and its scavenging effect on free radicals. Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2007;14(3):9-15.
25. Waheed S, Siddique N, Rahman A, Zaidi J, Ahmad S. INAA for dietary assessment of essential and other trace elements in fourteen fruits harvested and consumed in Pakistan. Journal of Radioanalytical and Nuclear Chemistry. 2004;260(3):523-31.
26. Benzie IF, Wachtel-Galor S. Herbal medicine: biomolecular and clinical aspects. CRC Press; 2011.
27. Colombo E, Sangiovanni E, Dell'Agli M. A review on the anti-inflammatory activity of pomegranate in the gastrointestinal tract. Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine. 2013.
28. Lansky EP, Newman RA. Punica granatum (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. Journal of ethnopharmacology. 2007;109(2):177-206.
29. Afaq F, Malik A, Syed D, Maes D, Matsui MS, Mukhtar H. Pomegranate Fruit Extract Modulates UV-B–mediated Phosphorylation of Mitogen-activated Protein Kinases and Activation of Nuclear Factor Kappa B in Normal Human Epidermal

www.SID.ir

Archive of SID

Keratinocytes. Photochemistry and Photobiology. 2005;81(1):38-45.
30. Gil MI, Tomás-Barberán FA, Hess-Pierce B, Holcroft DM, Kader AA. Antioxidant activity of pomegranate juice and its relationship with phenolic composition and processing. Journal of Agricultural and Food chemistry. 2000;48(10):4581-9.
31. Jourdes M, Lefeuvre D, Quideau S. C-Glycosidic ellagitannins and their influence on wine chemistry. Chemistry and Biology of Ellagitannins, An underestimated Class of Bioactive Plant Polyphenols. 2009:320-65.
32. Syed DN, Malik A, Hadi N, Sarfaraz S, Afaq F, Mukhtar H. Photochemopreventive Effect of Pomegranate Fruit Extract on UVA-mediated Activation of Cellular Pathways in Normal Human Epidermal Keratinocytes. Photochemistry and Photobiology. 2006;82(2):398-405.
33. Ma G-Z, Wang C-M, Li L, Ding N, Gao X-L. Effect of pomegranate peel polyphenols on human prostate cancer PC-3 cells in vivo. Food Science and Biotechnology. 2015;24(5):1887-92.
34. Albrecht M, Jiang W, Kumi-Diaka J, Lansky EP, Gommersall LM, Patel A, et al. Pomegranate extracts potently suppress proliferation, xenograft growth, and invasion of human prostate cancer cells. Journal of medicinal food. 2004;7(3):274-83.
35. Hong MY, Seeram NP, Heber D. Pomegranate polyphenols down-regulate expression of androgen-synthesizing genes in human prostate cancer cells overexpressing the androgen receptor. The Journal of nutritional biochemistry. 2008;19(12):848-55.
36. Mehta R, Lansky E. Breast cancer chemopreventive properties of pomegranate (Punica granatum) fruit extracts in a mouse mammary organ culture. European Journal of Cancer Prevention. 2004;13(4):345-8.
37. Adams LS, Zhang Y, Seeram NP, Heber D, Chen S. Pomegranate ellagitannin–derived compounds exhibit antiproliferative and antiaromatase activity in breast cancer cells in vitro. Cancer Prevention Research. 2010;3(1):108-13.
38. George J, Singh M, Srivastava AK, Bhui K, Shukla Y. Synergistic growth inhibition of mouse skin tumors by pomegranate fruit extract and diallyl sulfide: Evidence for inhibition of activated MAPKs/NF-κB and reduced cell proliferation. Food and chemical toxicology. 2011;49(7):1511-20.
39. Larrosa M, González-Sarrías A, García-Conesa MT, Tomás-Barberán FA, Espín JC. Urolithins, ellagic acid-derived metabolites produced by human colonic microflora, exhibit estrogenic and antiestrogenic activities. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2006;54(5):1611-20.
40. Kim ND, Mehta R, Yu W, Neeman I, Livney T, Amichay A, et al. Chemopreventive and adjuvant therapeutic potential of pomegranate (Punica granatum) for human breast cancer. Breast cancer research and treatment. 2002;71(3):203-17.

www.SID.ir

Archive of SID

41. Van Elswijk DA, Schobel UP, Lansky EP, Irth H, van der Greef J. Rapid dereplication of estrogenic compounds in pomegranate (Punica granatum) using on-line biochemical detection coupled to mass spectrometry. Phytochemistry. 2004;65(2):233-41.
42. Dikmen M, Ozturk N, Ozturk Y. The antioxidant potency of Punica granatum L. fruit peel reduces cell proliferation and induces apoptosis on breast cancer. Journal of Medicinal Food. 2011;14(12):1638-46.
43. Banerjee S, Kambhampati S, Haque I, Banerjee SK. Pomegranate sensitizes Tamoxifen action in ER-α positive breast cancer cells. Journal of cell communication and signaling. 2011;5(4):317-24.
44. Shirode AB, Kovvuru P, Chittur SV, Henning SM, Heber D, Reliene R. Antiproliferative effects of pomegranate extract in MCF-7 breast cancer cells are associated with reduced DNA repair gene expression and induction of double strand breaks. Molecular carcinogenesis. 2014;53(6):458-70.
45. Toi M, Bando H, Ramachandran C, Melnick SJ, Imai A, Fife RS, et al. Preliminary studies on the anti-angiogenic potential of pomegranate fractions in vitro and in vivo. Angiogenesis. 2003;6(2):121-8.
46. Begum Z, Kumar N. Evaluation of Cytotoxic Effect of Punica granatum L. var spinosa extracts on Malignant Cell Line MCF-7 in vitro. Molecular Enzymology and Drug Targets. 2015; 1(1): 1-6.
47. Bishayee A, Bhatia D, Thoppil RJ, Darvesh AS, Nevo E, Lansky EP. Pomegranate-mediated chemoprevention of experimental hepatocarcinogenesis involves Nrf2-regulated antioxidant mechanisms. Carcinogenesis. 2011;32(6):888-96.
48. Bishayee A, Thoppil RJ, Darvesh AS, Ohanyan V, Meszaros JG, Bhatia D. Pomegranate phytoconstituents blunt the inflammatory cascade in a chemically induced rodent model of hepatocellular carcinogenesis. The Journal of nutritional biochemistry. 2013;24(1):178-87.
49. Faria A, Monteiro R, Azevedo I, Calhau C. Pomegranate juice effects on cytochrome P450S expression: in vivo studies. Journal of medicinal food. 2007;10(4):643-9.
50. Farkas D, Oleson LE, Zhao Y, Harmatz JS, Zinny MA, Court MH, et al. Pomegranate Juice Does Not Impair Clearance of Oral or Intravenous Midazolam, a Probe for Cytochrome P450-3A Activity: Comparison With Grapefruit Juice. The Journal of Clinical Pharmacology. 2007;47(3):286-94.
51. Khan N, Syed DN, Pal HC, Mukhtar H, Afaq F. Pomegranate Fruit Extract Inhibits UVB-induced Inflammation and Proliferation by Modulating NF-κB and MAPK Signaling Pathways in Mouse Skin. Photochemistry and photobiology. 2012;88(5):1126-34.
52. Khan N, Afaq F, Kweon M-H, Kim K, Mukhtar H. Oral consumption of pomegranate fruit extract inhibits growth and progression of primary lung

www.SID.ir

Archive of SID

tumors in mice. Cancer research. 2007;67(7):3475-82.
53. Joseph MM, Aravind S, Varghese S, Mini S, Sreelekha T. Evaluation of antioxidant, antitumor and immunomodulatory properties of polysaccharide isolated from fruit rind of Punica granatum. Molecular medicine reports. 2012;5(2):489-96.
54. Dahlawi H, Jordan-Mahy N, Clench MR, Le Maitre CL. Bioactive actions of pomegranate fruit extracts on leukemia cell lines in vitro hold promise for new therapeutic agents for leukemia. Nutrition and cancer. 2012;64(1):100-10.
55. Renneville A, Roumier C, Biggio V, Nibourel O, Boissel N, Fenaux P, et al. Cooperating gene mutations in acute myeloid leukemia: a review of the literature. Leukemia. 2008;22(5):915-31.
56. Kawaii S, Lansky EP. Differentiation-promoting activity of pomegranate (Punica granatum) fruit extracts in HL-60 human promyelocytic leukemia cells. Journal of medicinal food. 2004;7(1):13-8.
57. Lansky EP, Jiang W, Mo H, Bravo L, Froom P, Yu W, Harris NM, Neeman I, Campbell MJ. Possible synergistic prostate cancer suppression by anatomically discrete pomegranate fractions. Investigational New Drugs. 2005; 23(1): 11–20.
58. Malik A, Afaq F, Sarfaraz S, Adhami VM, Syed DN, Mukhtar H. Pomegranate fruit juice for chemoprevention and chemotherapy of prostate cancer. Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America. 2005;102(41):14813-8.
59. Koyama S, Cobb LJ, Mehta HH, Seeram NP, Heber D, Pantuck AJ, et al. Pomegranate extract induces apoptosis in human prostate cancer cells by modulation of the IGF–IGFBP axis. Growth Hormone & IGF Research. 2010;20(1):55-62.
60. Rettig MB, Heber D, An J, Seeram NP, Rao JY, Liu H, et al. Pomegranate extract inhibits androgen-independent prostate cancer growth through a nuclear factor-κB-dependent mechanism. Molecular Cancer Therapeutics. 2008;7(9):2662-71.
61. Pantuck AJ, Leppert JT, Zomorodian N, Aronson W, Hong J, Barnard RJ, et al. Phase II study of pomegranate juice for men with rising prostate-specific antigen following surgery or radiation for prostate cancer. Clinical Cancer Research. 2006;12(13):4018-26.
62. Kasimsetty SG, Bialonska D, Reddy MK, Thornton C, Willett KL, Ferreira D. Effects of pomegranate chemical constituents/intestinal microbial metabolites on CYP1B1 in 22Rv1 prostate cancer cells. Journal of Agricultural and Food Chemistry. 2009; 57(22):10636–44.
63. Wang L, Alcon A, Yuan H, Ho J, Li Q-J, Martins-Green M. Cellular and molecular mechanisms of pomegranate juice-induced anti-metastatic effect on prostate cancer cells. Integrative Biology. 2011;3(7):742-54.
64. Adhami VM, Siddiqui IA, Syed DN, Lall RK, Mukhtar H. Oral infusion of pomegranate fruit extract inhibits prostate

www.SID.ir

Archive of SID

carcinogenesis in the TRAMP model. Carcinogenesis. 2012;33(3):644-51.
65. Paller C, Ye X, Wozniak P, Gillespie B, Sieber P, Greengold R, et al. A randomized phase II study of pomegranate extract for men with rising PSA following initial therapy for localized prostate cancer. Prostate cancer and prostatic diseases. 2013;16(1):50-5.
66. Pacheco-Palencia LA, Noratto G, Hingorani L, Talcott ST, Mertens-Talcott SU. Protective effects of standardized pomegranate (Punica granatum L) polyphenolic extract in ultraviolet-irradiated human skin fibroblasts. Journal of agricultural and food chemistry. 2008;56(18):8434-41.
67. Aslam MN, Lansky EP, Varani J. Pomegranate as a cosmeceutical source: pomegranate fractions promote proliferation and procollagen synthesis and inhibit matrix metalloproteinase-1 production in human skin cells. Journal of ethnopharmacology. 2006;103(3):311-8.
68. Afaq F, Zaid MA, Khan N, Dreher M, Mukhtar H. Protective effect of pomegranate-derived products on UVB-mediated damage in human reconstituted skin. Experimental dermatology. 2009;18(6):553-61.
69. Hora JJ, Maydew ER, Lansky EP, Dwivedi C. Chemopreventive effects of pomegranate seed oil on skin tumor development in CD1 mice. Journal of medicinal food. 2003;6(3):157-61.
70. Murthy KN, Reddy VK, Veigas JM, Murthy UD. Study on wound healing activity of Punica granatum peel. Journal of Medicinal Food. 2004; 7(2): 256–9.
71. Hayouni E, Miled K, Boubaker S, Bellasfar Z, Abedrabba M, Iwaski H, et al. Hydroalcoholic extract based-ointment from Punica granatum L. peels with enhanced in vivo healing potential on dermal wounds. Phytomedicine. 2011;18(11):976-84.
72. Mix KS, Mengshol JA, Benbow U, Vincenti MP, Sporn MB, Brinckerhoff CE. A synthetic triterpenoid selectively inhibits the induction of matrix metalloproteinases 1 and 13 by inflammatory cytokines. Arthritis & Rheumatism. 2001;44(5):1096-104.
73. Afaq F, Khan N, Syed DN, Mukhtar H. Oral Feeding of Pomegranate Fruit Extract Inhibits Early Biomarkers of UVB Radiation-induced Carcinogenesis in SKH-1 Hairless Mouse Epidermis. Photochemistry and photobiology. 2010;86(6):1318-26.
74. Sreeja S, Kumar TRS, Lakshmi BS, Sreeja S. Pomegranate extract demonstrate a selective estrogen receptor modulator profile in human tumor cell lines and in vivo models of estrogen deprivation. The Journal of nutritional biochemistry. 2012;23(7):725-32.
75. Ming D-S, Pham S, Deb S, Chin MY, Kharmate G, Adomat H, et al. Pomegranate extracts impact the androgen biosynthesis pathways in prostate cancer models in vitro and in vivo. The Journal of steroid biochemistry and molecular biology. 2014;143:19-28.

www.SID.ir

Archive of SID

76. Klein KA, Reiter RE, Redula J, Moradi H, Zhu XL, Brothman AR, et al. Progression of metastatic human prostate cancer to androgen independence in immunodeficient SCID mice. Nature medicine. 1997;3(4):402-8.
77. Nelson AR, Fingleton B, Rothenberg ML, Matrisian LM. Matrix metalloproteinases: biologic activity and clinical implications. Journal of Clinical Oncology. 2000;18(5): 1135–49.
78. Ahmed S, Wang N, Hafeez BB, Cheruvu , Cheruvu VK, Haqqi TM. Punica granatum L. extracts inhibits IL-1β-induced expression of matrix metalloproteinases by inhibiting the activation of MAP kinases and NF-κB in human chondrocytes in vitro.The Journal of nutrition. 2005;135(9):2096-102.

www.SID.ir

Archive of SID

Original Article

A study on the mode of action of anticancer bioactive compounds occurring in pomegranate

Mirjalili S A[*1]

1. Agriculture Jahad Institute of Technical and Vocational Higher Education, Agriculture Research, Education and Extension Organization, Tehran, Iran

Received: 27 February, 2016؛ Accepted: 10 July, 2016

Abstract

Introduction: Pomegranate, Iran's native plant, has recently become of great interest due to its various usages in nutrition and pharmacy. As different parts of pomegranate tree have bioactive compounds such as polyphenols, anthocyanin, conjugates fatty acids and so on, various medicinal effects have been reported as antioxidant, antimicrobial, antidiabetic and anticancer.

Methods: In order to pluralize recent studies on the plant and investigate the mode of action of its bioactive compounds, a library study was done by searching scientific documents.

Results: Of 4080 records reported in during 2010 to now, 78 selected and studied according to cancer type. Therefore, it attempted to introduce this profitable plant as well as bioactive compounds found in its different parts including leaves, stem, root, and flower and fruit components, paying attention to their therapeutic effects on cancers. Mode of action for these compounds explained according to prostate, lung, breast, liver cancers and leukemia.

Conclusion: The main object was explaining mode of action of the most important bioactive compounds effective in the cancers for promoting research on Iranian pomegranates which have high diversity continuously. Finally, it concluded that pomegranate bioactive compounds could be used as a chemopreventive factor and probably as a therapeutic agent against different human cancers.

Key words: anticancer plant, bioactive compounds, mode of action

*Corresponding author: E.mail: abmirjalili@gmail.com

www.SID.ir