

## The Role of Polyphenols in Modulating Cell Signaling Pathways in Gastric Cancer-Related Cell Lines

Ali Mohammadi Gollou<sup>1,2</sup>, Narges Rajabvand<sup>3</sup>, Ramin Nasiri<sup>1,4</sup>, Mohammad Zaefizadeh<sup>3</sup>, Mehran Ochi Ardabili<sup>1,5\*</sup>

1. Academic Center for Education, Culture and Research, Ardabil Branch, Ardabil, Iran.

2. Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Maragheh University, Maragheh, Iran.

3. Department of Biology, Ardabil Branch, Islamic Azad University, Ardabil, Iran.

4. Department of Organic Chemistry, Faculty of Chemistry, Tabriz University, Tabriz, Iran.

5. Cultivation and Development Research Department, Medicinal Plants Research Center, Medicinal Plants Research Institute, ACECR, Karaj, Iran.

### Abstract

As one of the important sources of antioxidants, polyphenols play a significant role in biological interactions. Cancer, which is one of the most serious diseases involving human societies, and polyphenols have shown an effective role in inducing cell death and inhibiting cell proliferation *in vivo* and *in vitro* studies. Despite many efforts and the use of chemotherapy and radiotherapy methods, providing an efficient method for treating gastric cancer with a high success rate is the goal of many studies.

In this study, which was conducted using first-hand sources available in national and international data banks such as Google Scholar, Pubmed NCBI, ResaerchGate, and the Academic Jihad Scientific Information Center database during the years 2012 to 2024, the role of oleuropein, coumarin, and quercetin polyphenols, resveratrol, apigenin, curcumin and naringin have been studied in the modulation of cell signaling pathways related to gastric cancer and the relevant results have been analyzed.

The studies showed that the desired phenolic compounds are able to affect cell signaling pathways, including PI3K, Wnt/ $\beta$ -catenin, Hedgehog, Hippo, Notch, nuclear factor-kB, epidermal growth factor receptors, MAPK pathways, proliferation, and cause cell death in order to overcome the cancer cells and increase the expression of apoptotic genes. Therefore, taking into account the antioxidant properties of these compounds, which can be important in reducing oxidative stress and cell damage.

Therefore, considering their antioxidant properties, these compounds could be important in reducing stress and cellular damage.

**Keywords:** Gastric cancer, polyphenols, antioxidants, cellular signaling pathways.

# نقش پلی‌فنل‌ها در تعدیل مسیرهای پیام‌رسانی سلولی در رده‌های سلولی مرتبط با سرطان معده

علی محمدی گیلو<sup>۱</sup>، نرگس رجب‌وند<sup>۳</sup>، رامین نصیری<sup>۴</sup>، محمد ضعیفی‌زاده<sup>۳</sup>، مهران اوچی اردبیلی<sup>۵\*</sup>

۱. جهاد دانشگاهی، واحد استان اردبیل، اردبیل، ایران.
۲. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه مراغه، مراغه، ایران.
۳. گروه زیست‌شناسی، واحد اردبیل، دانشگاه آزاد اسلامی، اردبیل، ایران.
۴. گروه شیمی آلی، دانشکده شیمی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران.
۵. گروه پژوهشی کشت‌وتوسعه، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، پژوهشکده گیاهان دارویی، جهاد دانشگاهی، کرج، ایران.

## چکیده

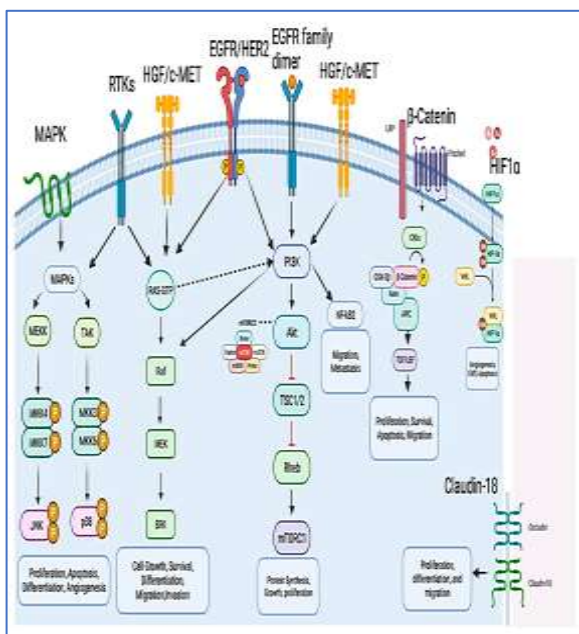
پلی‌فنل‌ها به‌عنوان یکی از منابع مهم آنتی‌اکسیدان‌ها نقش بسزایی در فعل‌وانفعالات زیستی دارند. سرطان که یکی از جدی‌ترین بیماری‌های درگیرکننده جوامع بشری است و پلی‌فنل‌ها نقش مؤثری در القای مرگ سلولی و مهار تکثیر سلول‌ها در مطالعه‌های درون‌تنی و برون‌تنی از خود نشان داده‌اند. علی‌رغم تلاش‌های بسیار و استفاده از روش‌های شیمی‌درمانی و رادیوتراپی همچنان ارائه یک روش کارآمد برای درمان سرطان معده با ضریب موفقیت بالا هدف بسیاری از مطالعه‌ها می‌باشد. در این مطالعه که با استفاده از منابع دست اول موجود در داده‌بانک‌های ملی و بین‌المللی از جمله Google Scholar، Pubmed، ResaerchGate، Ncbi و پایگاه استنادی جهاد دانشگاهی طی سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۴ انجام گرفته، نقش پلی‌فنل‌های اولئوروپین، کومارین، کوئرستین، روزوراترول، آپیزنین، کورکومین و نارینگین در تعدیل مسیرهای سیگنالینگ سلولی مرتبط با سرطان معده مطالعه شده و نتایج مربوطه موردبررسی قرار گرفته است. مطالعه‌ها نشان دادند که ترکیبات فنلی موردنظر قادر به تأثیر بر مسیرهای پیام‌رسانی سلولی از جمله مسیرهای PI3K، Wnt/β-catenin، Notch، Hippo، Hedgehog، فاکتور هسته‌ای-kB گیرنده‌های فاکتور رشد اپیدرمی و MAPK شده و تکثیر و مرگ سلولی را در جهت غلبه بر سلول سرطانی و افزایش بیان ژن‌های آپوپتوتیک موجب می‌شوند. بنابراین با درنظر گرفتن خاصیت آنتی‌اکسیدانی، این ترکیبات می‌توانند در کاهش استرس اکسیداتیو و آسیب سلولی مهم باشند.

**واژگان کلیدی:** سرطان معده، پلی‌فنل، آنتی‌اکسیدان، مسیرهای پیام‌رسانی سلولی.

نویسنده مسئول: گروه پژوهشی کشت‌وتوسعه، مرکز تحقیقات گیاهان دارویی، پژوهشکده گیاهان دارویی، جهاد دانشگاهی، کرج، ایران  
پست الکترونیکی:  
ochi@acecr.ac.ir

تاریخ دریافت: ۱۴۰۲/۰۷/۰۷

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۹/۲۶



شکل ۱- مسیرهای پیام‌رسانی سلولی دخیل در ایجاد سرطان معده (۲)

علی‌رغم وجود روش‌های مختلف درمان سرطان معده، بروز عوارض جانبی و مقاومت به درمان باعث شده راهکار کاملی برای درمان این سرطان وجود نداشته باشد (۴). پلی‌فنل‌های گیاهی اثر ضدسرطانی مطلوبی دارند که توجه گسترده محققان را به خود جلب کرده‌اند (۵). پلی‌فنل‌ها متابولیت‌های ثانویه‌ای از گیاهان هستند که به‌طور گسترده در غذاها و نوشیدنی‌های با منشأ گیاهی (مانند میوه‌ها، سبزیجات، غلات، سویا و چای) وجود دارند (۶).

نتایج تحقیق‌های اپیدمیولوژیک و متآنالیزها حاکی از آن است که یک رژیم غذایی غنی از پلی‌فنل‌ها اثر محافظتی در برابر تومور، بیماری‌های قلبی-عروقی، دیابت، پوکی استخوان و بیماری‌های عصبی دارد (۷ و ۸). مطالعه‌ها نشان داده‌اند، مصرف پلی‌فنل‌ها و زیرکلاس‌های پلی‌فنلی خطر سرطان معده را کاهش می‌دهد (۹). علاوه بر این، یافته‌ها نشان داده‌اند که پلی‌فنل‌های غذایی مانع از تکثیر، القای آپوپتوز و کاهش مقاومت دارویی در سلول‌های سرطان معده می‌شوند (۱۰ و ۱۱).

در این مطالعه مروری، اثرهای ضدسرطانی پلی‌فنل‌های اولئوروپین، کومارین، کوئرستین، رزوراترول، آپیزنین، کورکومین و نارینگین در تعدیل مسیرهای پیام‌رسانی سلولی در رده‌های سلولی مرتبط با سرطان معده موردبررسی قرار گرفته است.

## ۱- مقدمه

سرطان معده<sup>۱</sup> (GC) به‌عنوان پنجمین سرطان شایع و سومین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان در سراسر جهان شناخته می‌شود (۲). در ایران، سرطان معده در نواحی شمالی و شمال غربی شایع‌تر است و مردان دو برابر زنان در معرض ابتلا هستند. علی‌رغم کاهش میزان بروز سرطان معده و پیشرفت در تشخیص، سرطان معده سالانه باعث بیش از ۷۰۰۰۰۰ مرگ‌ومیر می‌شود و نرخ بقای پنج ساله آن در جهان نزدیک به ۲۰ درصد است (۳). مسیرهای سیگنالینگ نقش مهمی در ارتباطات بیرون و درون سلول به‌واسطه مولکول‌های کوچک پیام‌رسان دارند و فرایندهای سلولی متنوعی را انجام می‌دهند. جهش‌های انکوژنیک یا بیان غیرطبیعی اجزای مسیر سیگنالینگ، شبکه‌های تنظیمی را مختل کرده، سلول‌های توموری را قادر می‌سازند تا تحت میتوز نامنظم قرار گیرند، در برابر آپوپتوز مقاومت کنند و به بافت‌های اطراف مهاجرت کنند. کشف مسیرهای سیگنال‌دهی نامنظم می‌تواند درک پاتوفیزیولوژی تومور را ارتقا دهد و منجر به بهبود درمان هدفمند تومور شود (۱).

مکانیسم پاتوژنز سرطان معده هنوز مشخص نیست و به عوامل متعددی از جمله ویژگی‌های محیطی و ژنتیکی بستگی دارد. یکی از مهم‌ترین عوامل محیطی دخیل در بروز سرطان معده عفونت با هلیکوباکتر پیلوری است. اختلال در تنظیم چندین ژن و مسیر سیگنالینگ سلولی نقش اساسی در تومورزایی در سرطان معده دارد. در مطالعه‌های پیشین، اختلال در تنظیم مسیرهای سلولی مانند سیگنال‌دهی Wnt/β-کاتنین، سیگنال‌دهی Hedgehog، مسیر Hippo، سیگنالینگ Notch، فاکتور هسته‌ای-kB و گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی در سرطان معده بررسی شده است (شکل ۱). انتقال اپیتلیال-مزانشیمی به‌عنوان یک فرایند مهم در طول جنین‌زایی و تومورزایی، در شروع، تهاجم، متاستاز و پیشرفت سرطان معده نقش دارد. اگرچه جراحی روش اصلی درمانی این بیماری است، درک فرایندهای بیولوژیکی مسیرهای سیگنال‌دهی سلولی به ایجاد اهداف درمانی جدید برای سرطان معده کمک می‌کند (۲).

<sup>1</sup> Gastric Cancer

## ۲- روش‌ها

این مطالعه با استفاده از منابع دست اول موجود در داده‌بانک‌های ملی و بین‌المللی از جمله Google Scholar، Pubmed Nchi، ResaerchGate و پایگاه استنادی جهاد دانشگاهی طی سال‌های ۲۰۱۲ تا ۲۰۲۴ انجام گرفته و نقش پلی‌فنل‌های اولئوروپین، کومارین، کوئرستین، رزوراترول، آپیزنین، کورکومین و نارینگین را در تعدیل مسیرهای پیام‌رسانی سلولی مرتبط با سرطان معده بررسی کرده است.

معیار ورود به مطالعه، مباحث بررسی‌کننده مسیرهای پیام‌رسانی سلولی متأثر از تیمار با پلی‌فنل‌های اولئوروپین، کومارین، کوئرستین، رزوراترول، آپیزنین، کورکومین و نارینگین بوده و همچنین مقالاتی که غیر از این مواد را در سرطان معده بررسی کرده بودند از مطالعه خارج شدند.

## ۱-۲- اولئوروپین<sup>۱</sup>

اولئوروپین، ماده شیمیایی فنلی اصلی موجود در میوه و برگ زیتون *Olea europaea L.* (درخت زیتون)، دارای خواص دارویی متنوعی است که از جمله آن‌ها می‌توان به خواص ضدباکتری، ضدالتهاب، ضدسرطان و ضدآگزوزن اشاره کرد (۱۲ و ۱۳). همچنین اثر ترمیمی در آسیب‌های اندام ناشی از شیمی‌درمانی دارد (۱۴).

اولئوروپین، دارای اثرهای دارویی مانند آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب، ضدسرطان و فعالیت ضد میکروبی است (۱۵). خاصیت ضدسرطانی اولئوروپین از طریق انسداد سلولی در طول فاز G2/M عمل می‌کند و منجر به تحلیل رفتن تومور و مهار تکثیر آن می‌شود. اولئوروپین با سرکوب مسیرهای سیگنالینگ AKT<sup>۲</sup> از تکثیر و تهاجم سلول‌های گلیوم A172 و U251 جلوگیری کرده است. همچنین اولئوروپین می‌تواند منجر به کاهش قابل‌توجهی در فسفوریلاسیون AKT از طریق مداخله *Bax* و مهار *BCL-2* شود (۱۶ و ۱۷).

Hamdi و همکاران در مطالعه‌ای با عنوان «اولئوروپین، یک ایریدوئید غیرسمی زیتون، یک عامل ضدتومور و مختل‌کننده اسکلت سلولی» است (۱۸، ۱۹ و ۲۰) به بررسی اثرهای اولئوروپین بر تکثیر سلول‌های فیبروبلاست و تومور انسانی پرداخته‌اند.

<sup>1</sup> Oleuropein

<sup>2</sup> Akt Signaling Pathway

یافته‌ها این واقعیت را نشان می‌دهند که در نتیجه مصرف روغن زیتون توسط انسان، لیگنان‌ها و سکوتیریدوئیدها توسط بدن جذب می‌شوند. (۲۱) درحال حاضر روغن زیتون و برگ آن برای درمان انواع بیماری‌ها از جمله درماتیت، دردهای شکمی، آسکارهای جراحی و سوختگی، ریزش مو، دردهای روماتوئید، اوتیت، راشیتیس، فشار خون بالا، اوتیت و همچنین به‌عنوان ملین و محرک جنسی استفاده می‌شود. همچنین اولئوروپین به‌عنوان یک عامل ضدمتاستاز و آپوپتوز، برای کاهش زنده ماندن سلول‌های سرطانی پستان استفاده می‌شود (۲۲).

در مطالعه دیگری Boss و همکاران بررسی کردند که ترکیبات پلی‌فنل موجود در برگ زیتون قادر به کاهش اثرهای رادیکال‌های آزاد تولیدشده در بدن بوده و یک آبشار سیگنال باعث پاسخ استرس سلولی از طریق مسیر NF-kB می‌شود (۲۳).

Barbara و همکاران بیان کردند که همچنین، اولئوروپین قابلیت محافظتی امیدوارکننده‌ای را در بافت‌های کبد و معده نشان داده است (۲۴).

Abtin و همکاران نشان داده‌اند که بیان *miR-155* و *mir-21* در سلول‌های MCF-7 به دنبال قرار گرفتن در معرض اولئوروپین کاهش یافته است. همچنین اولئوروپین با برهم‌کنش با *Bax* و مهار *Bcl-2* باعث کاهش فسفوریلاسیون AKT شده است (۲۵).

در انسان، خانواده ژن *Ras* یک هدف ایده‌آل برای القای جهش در ژن‌های مرتبط با تومورزایی است که یک GTPase را رمزگذاری می‌کند که در سلول‌های انسان بسیار بیان می‌شود (۲۶).

پروتئین *Ras* در غشای سلولی لنگر انداخته و به‌عنوان انتقال پیام بین سلولی عمل می‌کند و عمدتاً با فعال شدن مسیر فاکتور رشد اپیدرمی (EGFR) درگیر است (۲۷ و ۲۸). مشخص شد که اتصال *miR-200c* به ناحیه 3' UTR-*K-ras* باعث مهار سرطان می‌شود (۲۹).

بیان *cd82/KAI1* ارتباط متنوعی با توسعه تومور دارد و بنابراین، می‌تواند به‌عنوان یک عامل پیش‌آگهی خوب در نظر گرفته شود.

ممکن است که رونویسی *cd82* مستقیماً با *p53* تنظیم شود. ارتباط ژن‌های جهش‌یافته سرطان با ژن‌های بازدارنده متاستاز یک فرضیه جالب است.

دومین مکانیسم احتمالی کنترل سلول‌های سرطانی توسط نانوالئوروپین مغناطیسی از طریق افزایش بیان‌نسبی *KRAS* است که امکان دارد DNA را در سطح کروموزوم یا بخشی از آن تخریب کند و منجر به آپوپتوز سلولی و مهار آن شود (۳۲).

با توجه به مهار سلول‌های سرطانی AGS توسط نانوالئوروپین مغناطیسی و اثبات عملکرد و مکانیسم آن در داخل بدن، می‌توان از آن به‌عنوان یک انتقال‌دهنده با استفاده از میدان مغناطیسی استفاده نمود (۳۳). Barzgar و همکاران مشخص کرده‌اند که این نانوالئوروپین مغناطیسی می‌تواند باعث آپوپتوز در رده سلولی AGS شود (۱۵).

به‌علاوه مطالعه دیگری به‌منظور انتقال اولئوروپین به سلول‌های سرطانی AGS با استفاده از نانوذرات پارامغناطیس و ارزیابی اثرهای آن‌ها بر رده سلولی سرطانی انجام داده‌اند. در این پژوهش ۹ غلظت نانوالئوروپین مغناطیسی (۰، ۰/۱۵، ۳۳/۳۳ و ۱۰۰۰ میکروگرم بر میلی‌لیتر) به‌دست آمده است (۱۸).

در نتیجه، اثرهای سیتوتوکسیک، آپوپتوز و ژنوتوکسیک قابل‌توجه اولئوروپین را بر روی سلول‌های سرطان آدنومعه شناسایی شده است (۳۴ و ۳۵).

به نظر می‌رسد زیتون غنی از مواد مغذی و روغن آن در برابر سرطان معده محافظت‌کننده و درمانی باشد و اولئوروپین ممکن است یک عامل شیمی‌درمانی جدید و بالقوه در آینده باشد (۳۶).

## ۲-۲- کومارین‌ها<sup>۲</sup>

کومارین یک ترکیب بنزوپیرانون با عملکردهای متنوع است. کومارین معمولاً از منابع طبیعی استخراج و همچنین از طریق سنتز شیمیایی تهیه می‌شود.

کومارین‌ها معمولاً در گیاهان مختلف مانند ریزوم، پوست، برگ، ریشه گیاهان و حتی در گیاهان دریایی یافت می‌شوند (۳۷) (جدول ۱).

کومارین‌ها می‌توانند طیف وسیعی از عملکردهای دارویی از جمله فعالیت در برابر باکتری‌ها، عفونت‌های ویروسی و عفونت‌های قارچی را انجام دهند. کومارین همچنین دارای فعالیت ضدسرطان، ضدالتهاب، ضدانعقاد و ضدفاشارخون است (۳۸).

چندین مطالعه تأیید کردند که *cd82/KAI1* متاستاز را در چندین سرطان از جمله سرطان دهانه رحم، پانکراس، تخمدان، ریه، کبد، معده، کولورکتال و سرطان پستان سرکوب می‌کند. بنابراین، افزایش بیان *cd82/KAI1* که اولئوروپین در آن نقش دارد، ممکن است باعث مهار رشد سرطان معده شود (۳۰).

اولئوروپین، برای مهار رده سلول‌های کبدی انسانی (HCC<sup>۱</sup>) با سرکوب مسیر PI3K/AKT استفاده شده است (۲۷). *miR-200* می‌تواند مسیرهای AKT و ERK را با هدف قرار دادن ناحیه 3'-UTR ژن *KRAS* مهار کند (۲۹).

اتصال داروها یا پروتئین‌ها به نانوذرات فلزی برای دارورسانی استفاده شده است. آن‌ها می‌توانند اثرهای همولیتیک و سیتوتوکسیک درمقابل رده‌های سلولی سرطانی ایجاد کنند (۳۱).

اولئوروپین پارامغناطیس (در صورت سنتز) می‌تواند از طریق رسانایی میدان مغناطیسی به محل موردنظر منتقل شود که در مواد ضدسرطانی از جمله سیس‌پلاتین، اکسید آهن و کورکومین استفاده می‌شود. اتصال مواد ضدسرطانی به نانوذرات آهن با استفاده از روش هم‌رسوبی از طریق پل‌های متصل به NH<sub>2</sub> انجام شد.

Barzgar و همکاران (۲۰۱۹) در مطالعه‌ای به بررسی تشکیل لیگاند بین نانوذره و اولئوروپین و احتمال انتقال نانوالئوروپین برای مهار رده سلولی سرطان معده نیز پرداخته‌اند (۱۵).

منظور از سنتز این کمپلکس هدف قرار دادن محل تومور به کمک اولئوروپین با استفاده از یک سیستم مغناطیسی بوده است. نانوالئوروپین مگنتیت با رسوب هم‌زمان و روش پل‌های متصل به NH<sub>2</sub> سنتز شده است.

نانوالئوروپین مغناطیسی سنتز شده توسط طیف‌سنجی SEM، EDS و FTIR تأیید شده است. نانوالئوروپین مغناطیسی منجر به مهار سلول‌های AGS پس از ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت بعد از تیمار شده است.

مکانیسم مهار سلول‌های سرطانی با استفاده از فرضیه تفسیر بیان انکوژن *KRAS* مورد ارزیابی قرار گرفته و بررسی بیان نسبی *KRAS* همچنین بیان بالاتری را در رده سلولی سرطانی AGS نیز نشان داده است.

<sup>2</sup> Coumarin

<sup>1</sup> Hepatocellular Cells

SGC-7901 را سرکوب می‌کند و بیان چندین پروتئین مرتبط با آپوپتوز را تغییر می‌دهد (۴۳).

در مطالعه‌ای که توسط Yang و همکارانش انجام شد، خواص پروآپوپتوتیک و ضدتکثیر ایزویمپراتورین در سلول‌های سرطان معده BGC-823، همراه با مکانیسم‌های بیولوژیکی بالقوه مورد ارزیابی قرار گرفته است.

نتایج مطالعه‌ها نشان دادند که ایزویمپراتورین می‌تواند از طریق القای توقف چرخه سلولی در مرحله G2/M، تکثیر را سرکوب کند. علاوه بر این، ایزویمپراتورین از طریق افزایش بیان BAX (مرتبط با BCL-2) و کاهش بیان BCL-2 باعث آپوپتوز شده است.

بنابراین نسبت BCL-2/BAX را در مقایسه با سلول‌های کنترل کاهش داده است. علاوه بر این، تجویز ایزویمپراتورین منجر به آزاد شدن سیتوکروم-c از میتوکندری به داخل سیتوزول همراه با فعال شدن کاسپاز-۳ شده که نشان می‌دهد آپوپتوز توسط مسیر میتوکندری در سلول‌های BGC-823 تحریک شده است (۴۴).

Perumalsamy و همکاران یک مطالعه بیوانفورماتیک و برون‌تنی برای بررسی اینکه «آیا SSBC (بیسکومارین جایگزین‌شده با استایرن) می‌تواند آپوپتوز را القا کند و تکثیر سلول‌های تومور را مهار کند» انجام داده‌اند. در تجزیه و تحلیل بیوانفورماتیک مشخص شده است که SSBC می‌تواند به دومین BH-3 پروتئین‌های ضدآپوپتوز متصل شود و سپس می‌تواند آپوپتوز و مرگ سلولی را فعال نماید.

با استفاده از ADME پیش‌بینی شده که SSBC دارای میل اتصال بالا (~۹۹/۰۸ درصد) و نرخ جذب بالا (~۹۵/۵۷ درصد) در روده کوچک است. نرم‌افزار PASS پیشنهاد کرده که SSBC می‌تواند بر سطح بیان چندین پروتئین درگیر در آپوپتوز در سرطان معده نیز تأثیر گذارد.

وسترن‌بلات، FACS، رنگ‌آمیزی DAPI/PI، qRT-PCR و رنگ‌آمیزی هوخست آپوپتوز را در سلول‌های AGS تأیید کرده‌اند. SSBC ممکن است به‌ویژه برای تحریک آپوپتوز با واسطه مسیر ذاتی مؤثر باشد و بنابراین امکان دارد مطالعه‌های درون‌تنی و آزمایش‌های بالینی انسانی برای سرطان معده توجیه شوند (۴۵).

کومارین و مشتقات آن فواید درمانی مختلفی را در رده سلولی سرطان معده نشان داده‌اند (۳۹). کومارین اثرهای ضدسرطانی خود را از طریق چندین مکانیسم اثر، مانند سرکوب فعالیت کربنیک انیدراز، سرکوب<sup>۱</sup> MDR (مقاومت چندگانه دارویی)، القای آپوپتوز سلولی و افزایش فعالیت مسیر سیگنالینگ PI3K/Akt/mTOR اعمال می‌کند (۴۱ و ۴۰).

با استفاده از تکنیک هیبریداسیون مولکولی، Zhao و همکاران گروهی از آنالوگ‌های ۱،۲،۳-تریازول-نوکلئوباز ۱،۴-دیگر جانشین‌شده، شامل بخش‌های اضافی مانند استروئیدها، کومارین‌ها یا کینولین‌ها را تهیه کرده‌اند. در مطالعه آن‌ها، تعدادی از این ترکیبات نشان داده شده است که تکثیر سلولی سلول‌های تومور را سرکوب می‌کنند.

در این زمینه، ترکیب ۲۰c فعالیت ضدتکثیری در سلول‌های SGC-7901 و MGC-803 نشان داده و بر سلول‌های غیرسرطانی سالم تأثیری نداشته است. کومارین بیان-TGF $\beta^2$  را در رده‌های سلولی سرطان معده مهار و مهاجرت سلولی را سرکوب می‌کند و می‌تواند به‌عنوان یک گزینه جدید برای عوامل درمانی درمقابل سرطان معده با حداقل عوارض جانبی استفاده شود (۴۲).

ایزویمپراتورین (ISOIM) که یک ترکیب کومارینی است، عضوی از خانواده furanocoumarin-۶،۷ بوده و از گیاهان در خانواده چتریان، از جمله *Heracleum maximum*، *Peucedanum ostruthium*، *Angelica dahurica* جدا شده است.

گلپر چینی اغلب در طب چینی باستان استفاده شده است. ایزویمپراتورین یک متابولیت گیاهی ثانویه با خواص دارویی متعدد مانند فعالیت ضدفاشارخون، ضد درد، ضدالتهاب، ضدتومور، ضدویروسی و ضدباکتری است.

علاوه بر این، ایزویمپراتورین می‌تواند از تکثیر در چندین رده سلول سرطانی مرتبط، از جمله سرطان پوست (SK-MEL-2)، سرطان تخمدان (SK-OV-3)، سرطان ریه (A549)، سرطان سینه (MCF-7)، گلیوبلاستوما (XF498) و سرطان کولون (HCT-15) جلوگیری کند. همچنین مشخص شده است که ایزویمپراتورین تکثیر سلول‌های سرطانی معده

<sup>1</sup> Multi Drug Resistance

<sup>2</sup> Transforming Growth Factor  $\beta$ 1

Rajabvand و همکاران در سال ۲۰۲۳ نشان دادند که نقش مؤثری در القای مرگ سلولی در سلول‌های مقاوم به آگروم‌های حاصل از سلول‌های تیمار شده با کومارین دارو در سرطان معده نیز دارند (۴۶).

جدول ۱- اثرهای ضدسرطان معده کومارین‌ها.

| ترکیب کومارین                                     | مکانیسم‌ها                                                                        | مدل مورد استفاده | رده سلولی                    | منابع |
|---------------------------------------------------|-----------------------------------------------------------------------------------|------------------|------------------------------|-------|
| بخش‌های استروئیدی/کومارین/کینولین                 | کاهش بیان $TGF-\beta 1$ ، مهار تهاجم و مهاجرت                                     | برون‌تنی         | SGC-7901<br>MGC-803          | ۴۷    |
| بیسکومارین جایگزین استایرن (SSBC)                 | القای آپوپتوز از طریق مسیر درونی                                                  | برون‌تنی         | AGS                          | ۴۸    |
| ایزومیراتورین (ISOIM)                             | اثرهای ضدتکثیر و پروآپوپتوز                                                       | برون‌تنی         | BGC-823                      | ۴۹    |
| 2'-Z auraptene A                                  | اثرهای ضدتکثیر و پروآپوپتوز                                                       | برون‌تنی         | MGC-803                      | ۵۰    |
| اسکولتین                                          | مهار تکثیر، القای آپوپتوز از طریق مسیر میتوکندری IGF-1/PI3K/Akt                   | برون‌تنی         | MGC-803                      | ۵۱    |
| ایزوکومارین ۳،۴،۷                                 | سمیت سلولی                                                                        | برون‌تنی         | MGC80                        | ۵۲    |
| اسکولتین                                          | آپوپتوز از طریق منافی انتقال نفوذپذیری میتوکندری ناشی از سیکلوفیلین D، افزایش ROS | برون‌تنی         | GC-7901<br>MGC-803<br>BGC-82 | ۴۸    |
| فارنسیفرول C دندروزومی (DFC)                      | مهار تکثیر، افزایش نسبت BAX/BCL-2                                                 | برون‌تنی         | AGS                          | ۵۳    |
| ۳-برومواستیل کومارین                              | سمیت سلولی قابل توجه                                                              | برون‌تنی         | NUGC                         | ۴۵    |
| ۷-دی اتیل آمینو-۳ (۲۰)-بنزوکسازولیل-کومارین (DBC) | القای آپوپتوز وابسته به کاسپاز، کاهش بیان ژن‌های ضدآپوپتوز                        | برون‌تنی         | SNU-620<br>SNU-620-5FU       | ۴۸    |

کاهش متاستاز سرطان معده با اندازه‌گیری بیان ژن و پروتئین مؤثر باشد (۴۹).

مطالعه آن‌ها اثر دوز پایین SN-38 (متابولیت irinotecan) را در ترکیب با کوئرستین با دوز بالای SN-38 به‌تنهایی بر بیان  $\beta$ -catenin، زنده‌ماندن سلولی و آپوپتوز مقایسه کرده است. مدل‌های حیوانی پیوند زنگرافت در داخل بدن و مطالعه‌های آزمایشگاهی به اثرهای کوئرستین و ایرینوتکان با دوز پایین بر متاستاز سرطان معده پرداخته‌اند.

سطح پروتئین  $\beta$ -catenin در سلول‌های AGS تحت‌درمان با کوئرستین و دوز پایین SN-38 نسبت به درمان منفرد با کوئرستین کمتر بوده است. بیان ژن  $ITG-\beta 6$  و  $Twist-1$  و همچنین بیان ژن سیکلواکسیژناز-۲ در سلول‌های تحت درمان با irinotecan با غلظت بالا بیشتر از درمان ترکیبی بوده است. در مدل موش AGS، VEGF-A (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی)، گیرنده VEGF 2 و درصد مونوسیت‌های بیان‌کننده Tie2 پس از درمان ترکیبی به‌طور قابل‌توجهی کمتر بوده است. داده‌ها نشان می‌دهند که

## ۲-۳- کوئرستین<sup>۱</sup>

کوئرستین، یک فلاونوئید معمولی است که در انواع مختلف غذاها و گیاهان وجود دارد. گلیکوزیدهای کوئرستین محتوای فلاونوئیدی غالبی هستند که در بره موم<sup>۲</sup> به‌همراه سایر غذاها سالم از جمله میوه‌ها و سبزیجات به‌ویژه پیاز، کلم بروکلی، سیب و چای یافت می‌شود. اتحادیه بین‌المللی شیمی محض و کاربردی (IUPAC<sup>۳</sup>) ساختار کوئرستین را ۳،۳'،۴'،۵،۷-Pentahydroxyflavone نامیده است (۴۷).

کوئرستین را می‌توان به‌عنوان یک مکمل غذایی استفاده کرد. همچنین گزارش شده است که کوئرستین دارای چندین اثر مفید بر سلامت انسان مانند اثرهای ضدالتهابی، محافظت از قلب-عروق و فعالیت ضدسرطانی است (۴۸).

Cing-Syuan Lei و همکارانش نیز مطالعه کرده‌اند که آیا ترکیبی از کوئرستین و ایرینوتکان ممکن است برای

<sup>۱</sup> Quercetin

<sup>۲</sup> Propolis

<sup>۳</sup> International Union of Pure and Applied Chemistry

(D10)، *JUN-B*، *JUN-B* پروتئین کوژن و *TP53INP1* را افزایش داده است.

در نتیجه، داده‌های آن‌ها مکانیسم مولکولی، بیان ژن و مسیر سیگنال‌دهی درگیر در توانایی کوژستین برای القای آپوپتوز در سلول‌های سرطان معده انسانی را نشان داده است (۵۳) (جدول ۲).

تیمار سرطان معده با *irinotecan* می‌تواند با ترکیب آن با کوژستین بهبود یابد (۵۰).

Hemmati و همکاران اثر *si-RNA* هدف‌گذاری شده در مقابل *CDC20* (پروتئین چرخه تقسیم سلولی هومولوگ) و داروهای ضدتکثیر (کوژستین و *DOX*) در برابر سرطان معده را ارزیابی کرده‌اند.

نتایج نشان داده‌اند که تحویل *si-RNA* در ترکیب با داروهای ضدسرطان منجر به کاهش *CDC20* می‌شود و بنابراین درمان سرطان معده را بهبود می‌بخشد (۵۱).

Hai Li و همکاران مکانیسم و اثرهای کوژستین بر متاستاز سرطان معده را ارزیابی کرده‌اند.

Xeng و همکاران اثرهای کوژستین را بر سرطان معده ارزیابی کرده‌اند. آن‌ها سلول‌های سرطان معده انسانی (NCI-N87) را با ۱۵ میکرومولار کوژستین به مدت ۴۸ ساعت همراه با دی‌متیل‌سولفوکسید به‌عنوان شاهد درمان کرده‌اند (۵۲).

Shang و همکاران (۲۰۱۸) مطالعه‌های آزمایشگاهی بر روی پتانسیل کوژستین برای القای مرگ سلول‌های سرطان معده انسانی، آپوپتوز و تغییر بیان ژن انجام داده‌اند. داده‌های آن‌ها نشان داده است که کوژستین می‌تواند آپوپتوز سلول‌های سرطان معده را القا کند و همچنین بیان ژن را تغییر دهد.

فلوسایتومتری نیز نشان داده است که کوژستین سطح گونه‌های اکسیژن فعال ( $ROS^2$ ) را افزایش داده و با کاهش سطوح پروتئین خاصی منجر به تخریب غشای میتوکندری شده و در نهایت باعث آپوپتوز در سلول‌های AGS می‌شود.

همچنین مطالعه‌ای نشان داده است که کوژستین سطح پروتئین‌های ضدآپوپتوز شامل *BCL-X*، *BCL-2* و *MCL-1* را کاهش می‌دهد، درحالی‌که پروتئین‌های پروآپوپتوز شامل *Bax*، *Bad* و *Bid* را افزایش می‌دهد.

کوژستین اثرهای مختلفی بر بیان ژن ایجاد کرده است. به عنوان مثال، کوژستین بیان *KDEL2F* حاوی  $VEGF-B^3$  (فاکتور رشد اندوتلیال عروقی *B*) و  $CDK10^4$  (کیناز وابسته به سایکلین ۱۰) را کاهش داده است، اما بیان  $TP53INP1^5$  (پروتئین تومور *p53* پروتئین القایی هسته‌ای ۱)،  $TNFRSF10D^6$  (گیرنده فاکتور نکروز تومور ابرخانواده

<sup>1</sup> Small Interfering RNA

<sup>2</sup> Reactive Oxygen Species

<sup>3</sup> Vascular Endothelial Growth Factor B

<sup>4</sup> Cyclin Dependent Kinase 10

<sup>5</sup> Tumor Protein P53 Inducible Nuclear Protein 1

<sup>6</sup> TNF Receptor Superfamily Member 10D



جدول ۲- مطالعه‌هایی بر روی اثرهای درمانی کوئرستین در سرطان معده.

| نوع کوئرستین | اهداف                                                  | نتایج                                 | مدل مطالعاتی | رده سلولی                       | منابع |
|--------------|--------------------------------------------------------|---------------------------------------|--------------|---------------------------------|-------|
| کوئرستین     | CYP1A1, AHR, FOS, FOSL1, EGR1 و WNT7B                  | اثرهای ضدتکثیر                        | برون تنی     | NCI-N87                         | ۵۱    |
| کوئرستین     | BCL-2, MCL-1, BAX, BCL-X و MAPK                        | آپوپتوز القاشده                       | برون تنی     | AGS                             | ۵     |
| کوئرستین     | PKC- $\delta$ , NF- $\kappa$ b, AMPK $\alpha$ و ERK1/2 | مهار بیان uPAR, uPA و اهداف پایین دست | برون تنی     | BGC823 AGS                      | ۵۳    |
| کوئرستین     | -                                                      | کاهش اثر ژنوتوکسیک MNNG               | برون تنی     | AGS                             | ۵۲    |
| کوئرستین     | miR-143 و GABARAPL1                                    | مهار اتوفاژی                          | برون تنی     | AGS/MNK28                       | ۵۱    |
| کوئرستین     | BAX, BCL-2 و کاسپاز ۳                                  | آپوپتوز القاشده                       | برون تنی     | MKN45 BGC-823 EC109 SW116 Ges-1 | ۵۰    |

#### ۴-۲- رزوراترول<sup>۱</sup>

رزوراترول، یک مولکول پلی‌فنلی شناخته‌شده است و در طیف وسیعی از غذاها از جمله سبزیجات، میوه‌ها و شکلات یافت می‌شود. علاوه بر این، یک جزء شناخته‌شده انگور است که دارای غلظت متوسطی است (۵۴). رزوراترول، عضوی از خانواده استیلین است که دارای دو حلقه فنلی است که توسط یک پل اتیلن به هم متصل می‌شوند. براساس ساختار شیمیایی، دو شکل ایزومری رزوراترول شامل سیس و ترانس آن وجود دارد (۵۵). همچنین نشان داده شده است که رزوراترول دارای انواع مختلفی از اثرهای ارتقادهنده سلامتی از جمله فعالیت‌های ضدالتهابی، محافظ کبد، محافظت‌کننده عصبی و فعالیت‌های اکسیدانی است. به‌طور قابل توجهی، رزوراترول سلول‌های سرطانی مقاوم متعددی را از طریق غلبه بر مکانیسم‌های مقاومت شیمیایی و ارتقای اثربخشی داروهای ضدسرطان در دوز پایین به داروهای ضدسرطان حساس می‌کند. رزوراترول دارای اثرهای سیتوتوکسیک درمقابل سلول‌های تومور متعددی مانند سلول‌های لنفوبلاستی، میلوئیدی، پستان، دهانه رحم، پوست، تخمدان، پروستات، معده، روده بزرگ، کبد و سلول‌های کارسینوم تیروئید است (۵۶).

<sup>1</sup> Resveratrol

رزوراترول باعث کاهش فعال شدن متالوپروتئینازهای ماتریکسی ناشی از تهاجم سلول‌های سرطانی IL-6 در مدل رده سلولی سرطان معده شده است. علاوه بر این، نتایج نشان داده است که تهاجم سلول‌های سرطانی ناشی از IL-6 وابسته به فعال شدن مسیر Raf/MAPK است و رزوراترول ممکن است این فعال شدن مسیر را سرکوب کند. رزوراترول بیان اجزای مسیر سیگنالینگ Wnt، سیکلین D1 و c-MYC را در mRNA و سطوح پروتئین در سلول‌های سرطان معده کاهش داده است و باعث تغییرهای مورفولوژیکی آپوپتوز شده است. به‌طور کلی، رزوراترول با مهار مسیر سیگنال‌دهی Wnt از رشد سلول‌های سرطانی معده جلوگیری می‌کند. رزوراترول مسیر Akt را مهار می‌کند که منجر به معکوس شدن EMT می‌شود (۵۷). نتایج نشان داده که رزوراترول قادر است عمده زنده ماندن سلول‌های سرطانی را به روشی وابسته به دوز و زمان مهار کند. در حضور رزوراترول، نسبت سلول‌های آپوپتوز به‌صورت وابسته به دوز افزایش یافته است. رزوراترول قادر به مهار زنده ماندن و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی از طریق کاهش فعال‌سازی NF- $\kappa$ B بوده است (۵۸) و پتانسیل غشای میتوکندری سلول‌ها پس از تیمار سلول‌ها با رزوراترول از بین رفته است. رزوراترول باعث افزایش آپوپتوز در سلول‌های سرطانی و تحریک آپوپتوز از طریق مسیر میتوکندری می‌شود. در سلول‌های سرطانی معده نقش رزوراترول

فعال‌سازی NF-kB و بیان عوامل التهابی مرتبط را مهار کرده است و همچنین بیان موسین-۲ را در سلول‌های MKN45 آلوده به هلیکوباکتر پیلوری افزایش داده است (۶۳).

## ۲-۶- کورکومین<sup>۳</sup>

کورکومین، یک پلی‌فنل مشتق‌شده از گیاه *Curcuma longa* است که معمولاً به‌عنوان زردچوبه شناخته می‌شود، گیاهی علفی و متعلق به خانواده زنجبیل است. این گیاه انواع متابولیت‌های ثانویه از جمله فلاونوئیدها، آلکالوئیدها، تانن‌ها و اسیدهای فنولیک را تولید می‌کند که در میان آن‌ها پلی‌فنل دی‌فرلویمتان آب‌گریز فعال به‌نام کورکومین موردتوجه ویژه است (۶۴). کورکومین در درمان بیماری‌های مختلف از جمله اختلال‌های التهابی، بیماری‌های کبدی، سندرم متابولیک، بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی و مهم‌تر از همه در چندین نوع سرطان استفاده می‌شود (۶۵).

به‌علاوه مشخص شده است که کورکومین به روش‌های مختلفی بر سلول‌های سرطانی تأثیر می‌گذارد که منجر به جلوگیری از تشکیل سرطان می‌شود (۶۶) (جدول ۳). همچنین شواهد اخیر نشان‌دهنده اثرهای ضدسرطانی امیدوارکننده کورکومین از طریق توانایی آن در مهار چندین مسیر انتقال سیگنال مانند *Wnt-β*, *Ras*, *p53*, *MAPKs*, *PI3K* و پروتئین کیناز B (Akt) در معده است (۶۷).

مکانیسم دیگر مهار رشد سلول‌های سرطانی معده در شرایط آزمایشگاهی کورکومین با کاهش عوامل رونویسی هسته‌ای مانند NF-kB و کاهش بیان سایتوکین‌های پیش‌التهابی از جمله *TNF-α*، اینترلوکین‌ها و کموکاین‌ها است. علاوه بر این، کورکومین می‌تواند بیان ژن *p53* را القا کند و باعث آپوپتوز در سلول‌های بدخیم شود (۶۸). Jin و همکارانش گزارش داده‌اند که کورکومین می‌تواند بیان ژن *p53* را با مهار بعدی رشد سلول‌های ستاره‌ای کبد افزایش دهد (۶۸). براساس این اثر فو و همکاران دریافته‌اند که کورکومین در واقع ممکن است با فعال کردن مسیر سیگنالینگ وابسته به *p53*، آپوپتوز را در سلول‌های سرطان معده القا کند (۶۹).

به‌عنوان ضدسرطان از طریق درمان مکانیسم‌های مختلف با غلظت رزوراترول توصیف شده است که به‌طور قابل‌توجهی باعث آپوپتوز و آسیب DNA می‌شود. این به‌دلیل افزایش تولید گونه‌های اکسیژن فعال پس از درمان با رزوراترول بوده زیرا انکوباسیون سلول‌ها با کاتالاز SOD باعث کاهش آپوپتوز سلولی ناشی از رزوراترول شده است (۵۹). سرکوب ناشی از رزوراترول از تکثیر سلولی آدنوکارسینوم معده انسان ممکن است تا حدی به تولید NO وابسته باشد و پیشنهاد شده است که رزوراترول با تداخل با اثر ROS تولیدشده به‌صورت درون‌زا، تکثیر سلولی را مهار می‌کند (۶۰).

## ۲-۵- آپیزنین<sup>۱</sup>

آپیزنین، یک فلاونوئید است که در سال‌های اخیر به‌دلیل خاصیت ضدسرطانی موردتوجه قرار گرفته است. خاصیت آنتی‌اکسیدان قوی و همچنین فعالیت‌های ضدالتهابی آپیزنین دلیل قابل‌توجهی برای اثرهای احتمالی پیشگیری از سرطان آن است. آپیزنین به‌طور معناداری در پیشگیری از سرطان از طریق القای آپوپتوز در رده‌های سلولی مختلف و همچنین مدل‌های حیوانی بررسی شده است (۶۱).

در موش‌های مغولی، اثرهای درمان با آپیزنین بر گاستریت آتروفیک ناشی از هلیکوباکتر پیلوری و توسعه سرطان معده مورد مطالعه قرار گرفته است. نتایج نشان داده است که درمان‌های آپیزنین به‌طور مؤثری میزان گاستریت آتروفیک و دیسپلازی/گاستریت را در موش‌های مغولی کاهش داده است. علاوه بر این، در هر دو گاستریت آتروفیک و سرطان معده، کلونیزاسیون هلیکوباکتر پیلوری و تغییرهای بافتی ناشی از هلیکوباکتر پیلوری در نفوذ نوتروفیل‌ها و مونوسیت‌ها و همچنین گاستریت آتروفیک در سرطان معده و گاستریت آتروفیک مغولی با درمان با آپیزنین کاهش یافته است (۶۲). تیمارهای آپیزنین به‌طور معنی‌داری بیان  $\text{IkB}\alpha$  را افزایش داده‌اند و بنابراین فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  را مهار کرده‌اند و بیان عامل التهابی کاهش یافته است. سطح گونه‌های اکسیژن فعال تا حدی به‌دلیل خاصیت مهار ذاتی آپیزنین کاهش یافته است. علاوه بر این، درمان‌های آپیزنین به‌طور مؤثری

<sup>1</sup> Apigenin

<sup>2</sup> Inhibitor of Nuclear Factor Kappa B

<sup>3</sup> Curcumin

توسط لیو و همکاران انجام شده نشان داده است که کورکومین می‌تواند از تکثیر خطوط سلولی SGC7901، Wnt3 a/ $\beta$ - و MKN45 NCI 87 از طریق مهار مسیر Bcl- catenin/EMT، همراه با تنظیم مسیرهای سیگنال‌دهی 2 و کاسپاز جلوگیری کند (۷۲).

مطالعه‌های متعددی نقش مسیر سیگنالینگ وابسته به فسفاتیدیل‌اینوزیتول-۳ کیناز (PI3K) را بر تکثیر سلولی در انواع مختلف سرطان بررسی کرده‌اند (۷۰). Fu و همکاران یک رابطه نزدیک بین اثرهای کورکومین بر سرطان معده و مسیر PI3K در دو رده سلولی سرطان معده SGC-7901 و BGC-823 گزارش است (۷۱). علاوه بر این، یک مطالعه که

جدول ۳- تاثیرهای کورکومین بر مسیرهای سیگنالینگ سلولی در سرطان معده.

| نوع سرطان  | مسیر سیگنالینگ سلولی         | نوع تأثیر        | مدل مورد استفاده                 | غلظت مورد آزمایش    | منابع |
|------------|------------------------------|------------------|----------------------------------|---------------------|-------|
| سرطان معده | PI3K                         | کاهش بیان و مهار | Human SGC-7901 and BGC-823 cells | ۴۰/۲۰/۱۰ میکرومولار | ۶۳    |
|            | Wnt3 a/ $\beta$ -catenin/EMT | کاهش بیان و مهار | Human gastric cell lines         | ۲۰ میکرومولار       | ۵     |
|            | BCL-2                        | کاهش بیان و مهار | Human gastric cell lines         | ۲۰ میکرومولار       | ۶۶    |

علاوه بر این، پیش‌تیمار راپامایسین با نارینگین نشان‌دهنده کاهش قابل توجهی در فسفوریلاسیون mTOR و افزایش فعال‌سازی LC3B در سلول‌های AGS در مقایسه با تیمار نارینگین به تنهایی بوده است (۷۶).

در مطالعه دیگری تیمار با نارینگین، زنده ماندن و رشد سلول‌های AGS (آدنوکارسینوم اپیتلیال معده انسان) را سرکوب کرده است.

تیمار با نارینگین در سلول‌های AGS باعث سرکوب رشد با واسطه اتوفاژی از طریق سرکوب آبشار PI3K/Akt/mTOR و از طریق فعال‌سازی MAPKها شده است (۷۷).

علاوه بر این، تیمار با نارینگین باعث افزایش فعالیت مهارى تریپسین و افزایش فعالیت سیتوتوکسیک و فعالیت ضدپلاکتی در برابر سلول‌های سرطانی معده انسان-SNU-1 شده است (۷۸).

## ۷-۲- نارینگین<sup>۱</sup>

نارینگین، که از نظر شیمیایی به عنوان ۴'، ۵، ۷-تری هیدروکسی فلاوانون-۷-رامنوگلوکوزید شناخته می‌شود که یک گلیکوزید فلاوانون مشتق شده از فلاوانون نارینگین در بسیاری از گونه‌های گیاهی است که به‌ویژه در مرکبات وجود دارد (۷۳) که با طیف گسترده‌ای از مولکول‌های سیگنالی تعامل دارد و مسیرهای سیگنالی مختلف را تعدیل می‌کند که اثرهای دارویی متعددی مانند خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضدآپوپتوز، ضدتومور، ضدویروسی و همچنین اثرهایی بر سندرم متابولیک، بازسازی استخوان، اختلال‌های عصبی، بیماری قلبی-عروقی و آسیب ژنتیکی دارد (۷۴).

همچنین یک مطالعه مکانیسم مرگ سلولی اتوفاژیک با واسطه نارینگین را در رده سلولی سرطان معده AGS بررسی کرده است (۷۵).

درمان با نارینگین نفوذپذیری غشای لیزوزومی را از طریق سرکوب آبشار سیگنال‌دهی Akt/mTOR/PI3 ارتقا داده و منجر به بیان پروتئین مرگ سلولی لیزوزومی کاتپسین D-mediated MAPKs ERK1/2-p38 از طریق کاهش BCL-XL و افزایش Bad، BH-3 و ROS در مرگ سلولی با واسطه اتوفاژی در رده سلولی AGS می‌شود.

<sup>1</sup> Naringin

جدول ۳- اثرهای ضدسرطانی بالقوه و مکانیسم‌های مربوط به اثر نارینگین براساس مطالعه‌های آزمایشگاهی در سرطان معده.

| نوع سلول      | غلظت مورد آزمایش | منبع                                               | خلوص (%) | کنترل کیفیت گزارش شده (Y/N) | مدت زمان   | اثرهای ضدسرطانی                                                                  | منابع |
|---------------|------------------|----------------------------------------------------|----------|-----------------------------|------------|----------------------------------------------------------------------------------|-------|
| رده سلولی AGS | 1-3 mM           | سیگما آلد ریچ (سنت لوئیس، MO، ایالات متحده)        | ND       | Y                           | ۲۴-۳ ساعت  | ↑ERK1/2-p38، ↑ROS، MAPK، ↑مرگ سلولی اتوفازی                                      | ۷۴    |
| رده سلولی AGS | 10-100 μM        | شرکت شیمیایی آلد ریچ (میلواکی، WI، ایالات متحده)   | ND       | Y                           | ۲۴ ساعت    | ↓ زنده ماندن سلولی، ↓ رشد سلولی                                                  | ۷۵    |
| رده سلولی AGS | 1-3 mM           | سیگما آلد ریچ (سنت لوئیس، MO، ایالات متحده)        | ND       | Y                           | ۴۸-۲۴ ساعت | ↓ تکثیر سلولی، ↓ رشد سلولی، ↓PI3K/Akt/mTOR، ↑MAPKها، ↑p21CIP1/WAF1، ↑ اتوفاگوزوم | ۷۶    |
| SNU-1         | 1-2 mM           | سیگما آلد ریچ (سنت لوئیس، MO، ایالات متحده آمریکا) | ND       | Y                           | ۱۲ ساعت    | ↑فعالیت سیتوتوکسیک، ↑فعالیت ضد تجمع پلاکتی، ↑مهار تریپسین                        | ۷۷    |

### ۳- نتیجه گیری

سرطان به عنوان یکی از شایع ترین بیماری‌ها در جوامع بشری شناخته شده و سالانه تعداد زیادی از افراد را درگیر کرده و دومین عامل مرگ و میر در جهان است. سرطان معده یکی از بدخیم ترین سرطان‌هاست که در ایران و به ویژه در استان اردبیل و استان‌های شمالی ایران شیوع بالایی دارد و میزان پاسخ دهی کمی نسبت به سایر سرطان‌ها به روش‌های درمانی روتین مانند شیمی درمانی، رادیوتراپی، ژن درمانی و جراحی نشان داده است (۱، ۵ و ۸). بدین منظور محققان در پی یافتن روش‌هایی هستند که مشکلاتی از قبیل عدم اختصاصیت، عوارض جانبی بالا و آسیب زایی در سایر سلول‌ها در درمان سرطان معده با روش‌های مورد استفاده را از بین برده و میزان بقای بیماران را افزایش دهند (۱۰).

ترکیبات پلی فنلی خواص ضدباکتریایی، ضدقارچی، ضدانگلی، ضدویروسی، ضدالتهابی و اثر محافظت کنندگی بر سلول‌ها دارند. یکی از دلایل این تأثیرها می‌تواند بهره‌مندی این ترکیبات از خاصیت آنتی اکسیدانی باشد. بنابراین در مقوله سرطان نیز که افزایش استرس اکسیداتیو یکی از علل آسیب به DNA و جهش زایی است، استفاده از ترکیبات دارای خاصیت آنتی اکسیدانی می‌تواند به عنوان یک عامل پیشگیری کننده از سرطان دخیل باشد. در این مطالعه ترکیبات پلی فنلی متعددی مطالعه شده‌اند که قادر به مهار تکثیر سلول‌های سرطانی و القای مرگ سلولی در سلول‌های سرطانی در شرایط درون/برون تنی شده‌اند. همچنین مقاله‌های متعددی ارائه شده که در آن‌ها ترکیبات پلی فنل‌های اولئوروپین، کومارین، کوئرستین، روزراترول، آپینین، کورکومین و نارینگین قادر به تأثیر بر مسیرهای پیام رسانی سلولی بوده و تکثیر و مرگ سلولی

را در جهت غلبه بر سلول سرطانی موجب شده‌اند (۱۲) و (۱۴).

#### ۴- ملاحظات اخلاقی

ندارد

#### ۵- تعارض منافع

نویسندگان اعلام می‌دارند تعارض منافع وجود ندارد.

## ۶- منابع

- 1.Nisar S, Hashem S, Macha MA, Yadav SK, Muralitharan S, Therachiyil L, et al. Exploring dysregulated signaling pathways in cancer. *Current pharmaceutical design*. 2020;26(4):429-45.
- 2.Molaei F, Forghanifard MM, Fahim Y, Abbaszadegan MR. Molecular signaling in tumorigenesis of gastric cancer. *Iranian biomedical journal*. 2018;22(4):217.
- 3.Nagini S. Carcinoma of the stomach: A review of epidemiology, pathogenesis, molecular genetics and chemoprevention. *World journal of gastrointestinal oncology*. 2012;4(7):156.
- 4.Zhang H, Deng T, Liu R, Ning T, Yang H, Liu D, et al. CAF secreted miR-522 suppresses ferroptosis and promotes acquired chemo-resistance in gastric cancer. *Molecular cancer*. 2020;19:1-17.
- 5.Li M, Zheng Y, Zhao J, Liu M, Shu X, Li Q, et al. Polyphenol mechanisms against gastric cancer and their interactions with gut microbiota: A review. *Current Oncology*. 2022;29(8):5247-61.
- 6.Durazzo A, Lucarini M, Souto EB, Cicala C, Caiazzo E, Izzo AA, et al. Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytotherapy Research*. 2019;33(9):2221-43.
- 7.Filippini T, Malavolti M, Borrelli F, Izzo AA, Fairweather-Tait SJ, Horneber M, et al. Green tea (*Camellia sinensis*) for the prevention of cancer. *Cochrane Database of Systematic Reviews*. 2020(3).
- 8.Jennings A, Koch M, Bang C, Franke A, Lieb W, Cassidy A. Microbial diversity and abundance of parabacteroides mediate the associations between higher intake of flavonoid-rich foods and lower blood pressure. *Hypertension*. 2021;78(4):1016-26.
- 9.Vitelli-Storelli F, Rossi M, Pelucchi C, Rota M, Palli D, Ferraroni M, et al. Polyphenol intake and gastric cancer risk: findings from the stomach cancer pooling project (StoP). *Cancers*. 2020;12(10):3064.
- 10.Solouki N., Mohammadi-Gollou A., Sagha M., & Mohammadzadeh-Vardin M. Origanum vulgare extract induces apoptosis in Molt-4 leukemic cell line. *Journal of Cellular Biotechnology*, 2021; 6(2), 105-112.
- 11.Mohammadi-Gollou A, Mohammadzadeh R, Sagha M, Mohammadzadeh-Vardin M. Effect of aqueous extract of Origanum vulgare on acute promyelocytic leukemia cell line (HL-60). *Scientific Journal of Kurdistan University of Medical Sciences*. 2021;25(6):10-20.
- 12.Nediani C, Ruzzolini J, Romani A, Calorini L. Oleuropein, a bioactive compound from *Olea europaea* L., as a potential preventive and therapeutic agent in non-communicable diseases. *Antioxidants*. 2019;8(12):578.
- 13.Zheng Y, Liu Z, Yang X, Liu L, Ahn KS. An updated review on the potential antineoplastic actions of oleuropein. *Phytotherapy Research*. 2022;36(1):365-79.
- 14.Omar SH. Oleuropein in olive and its pharmacological effects. *Scientia pharmaceutica*. 2010;78(2):133-54.
- 15.Barzegar F, Zaefizadeh M, Yari R, Salehzadeh A. Synthesis of nano-paramagnetic oleuropein to induce KRAS over-expression: a new mechanism to inhibit AGS cancer cells. *Medicina*. 2019;55(7):388.
- 16.Sarbishegi M, Mehraein F, Soleimani M. Antioxidant role of oleuropein on midbrain and dopaminergic neurons of substantia nigra in aged rats. *Iranian biomedical journal*. 2014;18(1):16.
- 17.Liu M, Wang J, Huang B, Chen A, Li X. Oleuropein inhibits the proliferation and invasion of glioma cells via suppression of the AKT signaling pathway. *Oncology reports*. 2016;36(4):2009-16.
- 18.Barzegar F, Zaefizadeh M, Yari R, Salehzadeh A. Balancing the expression of K-ras and cd82 genes by magnetic nano-oleuropein as a new mechanism for inhibition of AGS gastric cancer cells. *Journal of epigenetics*. 2020;2(1):17-26.
- 19.Hamdi HK, Castellon R. Oleuropein, a non-toxic olive iridoid, is an anti-tumor agent and cytoskeleton disruptor. *Biochemical and biophysical research communications*. 2005;334(3):769-78.
- 20.Andreadou I, Iliodromitis EK, Mikros E, Constantinou M, Agalias A, Magiatis P, et al. The olive constituent oleuropein exhibits anti-ischemic, antioxidative, and hypolipidemic effects in anesthetized rabbits. *The journal of nutrition*. 2006;136(8):2213-9.
- 21.Menendez JA, Vazquez-Martin A, Garcia-Villalba R, Carrasco-Pancorbo A, Oliveras-Ferraro C, Fernandez-Gutierrez A, et al. Anti-HER2 (erbB-2) oncogene effects of phenolic compounds directly isolated from commercial Extra-Virgin Olive Oil (EVOO). *Bmc Cancer*. 2008;8(1):1-23.
- 22.Hassan ZK, Elamin MH, Omer SA, Daghestani MH, Al-Olayan ES, Elobeid MA, et al. Oleuropein induces apoptosis via the p53 pathway in breast cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2013;14(11):6739-42.
- 23.Boss A, Bishop KS, Marlow G, Barnett MP, Ferguson LR. Evidence to support the anti-cancer effect of olive leaf extract and future directions. *Nutrients*. 2016;8(8):513.
- 24.Barbaro B, Toietta G, Maggio R, Arciello M, Tarocchi M, Galli A, et al. Effects of the olive-derived polyphenol oleuropein on human health. *International journal of molecular sciences*. 2014;15(10):18508-24.
- 25.Abtin M, Alivand MR, Khaniani MS, Bastami M, Zaeifzadeh M, Derakhshan SM. Simultaneous downregulation of miR-21 and miR-155 through oleuropein for breast cancer prevention and therapy. *Journal of cellular biochemistry*. 2018;119(9):7151-65.

26. Rakhshidan Z, Zaefizadeh M, Pahlavan B. Differential Proteomics analysis (2D) of prostate cancer cell lines under the treatment of natural antioxidant Oleuropein. *Medical Journal of Tabriz University of Medical Sciences*. 2019;41(5):56-64.
27. Yan CM, Chai EQ, Cai HY, Miao GY, Ma W. Oleuropein induces apoptosis via activation of caspases and suppression of phosphatidylinositol 3-kinase/protein kinase B pathway in HepG2 human hepatoma cell line. *Molecular Medicine Reports*. 2015;11(6):4617-24.
28. Mao C, Zhou J, Yang Z, Huang Y, Wu X, Shen H, et al. KRAS, BRAF and PIK3CA mutations and the loss of PTEN expression in Chinese patients with colorectal cancer. *PloS one*. 2012;7(5):e36653.
29. Song C, Liu L-Z, Pei X-Q, Liu X, Yang L, Ye F, et al. miR-200c inhibits breast cancer proliferation by targeting KRAS. *Oncotarget*. 2015;6(33):34968.
30. Raggatt LJ, Partridge NC. Cellular and molecular mechanisms of bone remodeling. *Journal of biological chemistry*. 2010;285(33):25103-8.
31. Khullar P, Singh V, Mahal A, Dave PN, Thakur S, Kaur G, et al. Bovine serum albumin bioconjugated gold nanoparticles: synthesis, hemolysis, and cytotoxicity toward cancer cell lines. *The Journal of Physical Chemistry C*. 2012;116(15):8834-43.
32. Maleki SS, Röcken C. Chromosomal instability in gastric cancer biology. *Neoplasia*. 2017;19(5):412-20.
33. Laurent S, Saei AA, Behzadi S, Panahifar A, Mahmoudi M. Superparamagnetic iron oxide nanoparticles for delivery of therapeutic agents: opportunities and challenges. *Expert opinion on drug delivery*. 2014;11(9):1449-70.
34. Türkoğlu MK, Koçyiğit A, Güler EM, Özer ÖF, Demir K, Uğur H. Oleuropein against gastric cancer: a new hope of therapy. 2022.
35. Psaltopoulou T, Kostis RI, Haidopoulos D, Dimopoulos M, Panagiotakos DB. Olive oil intake is inversely related to cancer prevalence: a systematic review and a meta-analysis of 13800 patients and 23340 controls in 19 observational studies. *Lipids in health and disease*. 2011;10:1-16.
36. Stoneham M, Goldacre M, Seagroatt V, Gill L. Olive oil, diet and colorectal cancer: an ecological study and a hypothesis. *Journal of Epidemiology & Community Health*. 2000;54(10):756-60.
37. Ahmad Farooqi A, Fayyaz S, Silva AS, Sureda A, Nabavi SF, Mocan A, et al. Oleuropein and cancer chemoprevention: the link is hot. *Molecules*. 2017;22(5):705.
38. Imran M, Nadeem M, Gilani SA, Khan S, Sajid MW, Amir RM. Antitumor perspectives of oleuropein and its metabolite hydroxytyrosol: Recent updates. *Journal of food science*. 2018;83(7):1781-91.
39. Galeone C, Talamini R, Levi F, Pelucchi C, Negri E, Giacosa A, et al. Fried foods, olive oil and colorectal cancer. *Annals of oncology*. 2007;18(1):36-9.
- 39A. Ajirlou PF, Ahmadizadeh C, Zaefizadeh M. The Effect of *L. reuteri* and coumarin Compound on the inhibition of gastric cancer cell lines AGS.
50. Wu Y, Xu J, Liu Y, Zeng Y, Wu G. A review on anti-tumor mechanisms of coumarins. *Frontiers in Oncology*. 2020;10:592853.
40. Banikazemi Z, Mirazimi SM, Dashti F, Mazandarani MR, Akbari M, Morshedi K, et al. Coumarins and gastrointestinal cancer: a new therapeutic option? *Frontiers in oncology*. 2021;11:752784.
41. Zhao J-W, Wu Z-H, Guo J-W, Huang M-J, You Y-Z, Liu H-M, et al. Synthesis and anti-gastric cancer activity evaluation of novel triazole nucleobase analogues containing steroidal/coumarin/quinoline moieties. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019;181:111520.
42. Tong K, Xin C, Chen W. Isoimperatorin induces apoptosis of the SGC-7901 human gastric cancer cell line via the mitochondria-mediated pathway. *Oncology Letters*. 2017;13(1):518-24.
43. Yang HB, Gao HR, Ren YJ, Fang FX, Tian HT, Gao ZJ, et al. Effects of isoimperatorin on proliferation and apoptosis of human gastric carcinoma cells. *Oncology Letters*. 2018;15(5):7993-8.
44. Perumalsamy H, Sankarapandian K, Veerappan K, Natarajan S, Kandaswamy N, Thangavelu L, et al. In silico and برون تنی analysis of coumarin derivative induced anticancer effects by undergoing intrinsic pathway mediated apoptosis in human stomach cancer. *Phytomedicine*. 2018;46:119-30.
45. Z, Babaei E, Feizi MAH, Dehghan G. Anti-proliferative and apoptotic effects of dendrosomal farnesiferol C on gastric cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(13):5325-9.
46. Rajabvand, N., Zaefizadeh, M., & Yaghoubi, H. (2023). Evaluation of Exosomes Extracted from AGS Cells Treated with Nano Coumarin Effect on the Induction of the External Apoptotic Pathway in Drug-Resistant Gastric Cancer Cells. *New Cellular and Molecular Biotechnology Journal*, 13(50), 77-90.
47. Du F, Feng Y, Fang J, Yang M. MicroRNA-143 enhances chemosensitivity of Quercetin through autophagy inhibition via target GABARAPL1 in gastric cancer cells. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2015;74:169-77.
48. Wang P, Zhang K, Zhang Q, Mei J, Chen C-j, Feng Z-z, et al. Effects of quercetin on the apoptosis of the human gastric carcinoma cells. *Toxicology in vitro*. 2012;26(2):221-8.
49. Shi X, Liu D, Zhang J, Hu P, Shen W, Fan B, et al. Extraction and purification of total flavonoids from pine needles of *Cedrus deodara* contribute to anti-tumor برون تنی. *BMC complementary and alternative medicine*. 2016;16(1):1-9.

- 50.Borska S, Chmielewska M, Wysocka T, Drag-Zalesinska M, Zabel M, Dziegiel P. in vitro effect of quercetin on human gastric carcinoma: targeting cancer cells death and MDR. Food and chemical toxicology. 2012;50(9):3375-83.
- 51.Zhu Y, Jiang Y, Shi L, Du L, Xu X, Wang E, et al. 7-O-Geranylquercetin induces apoptosis in gastric cancer cells via ROS-MAPK mediated mitochondrial signaling pathway activation. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017;87:527-38.
- 52.Kim MC, Lee HJ, Lim B, Ha K-T, Kim SY, So I, et al. Quercetin induces apoptosis by inhibiting MAPKs and TRPM7 channels in AGS cells. International journal of molecular medicine. 2014;33(6):1657-63.
- 53.Shen X, Si Y, Wang Z, Wang J, Guo Y, Zhang X. Quercetin inhibits the growth of human gastric cancer stem cells by inducing mitochondrial-dependent apoptosis through the inhibition of PI3K/Akt signaling. International Journal of Molecular Medicine. 2016;38(2):619-26
- 54.Poulsen MM, Fjeldborg K, Ornstrup MJ, Kjær TN, Nøhr MK, Pedersen SB. Resveratrol and inflammation: Challenges in translating pre-clinical findings to improved patient outcomes. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Basis of Disease. 2015;1852(6):1124-36.
- 55.Almatroodi SA, A. Alsahli M, SM Aljohani A, Alhumaydhi FA, Babiker AY, Khan AA, et al. Potential therapeutic targets of resveratrol, a plant polyphenol, and its role in the therapy of various types of cancer. Molecules. 2022;27(9):2665.
- 56.Tomé-Carneiro J, Larrosa M, González-Sarriás A, A Tomas-Barberan F, Teresa Garcia-Conesa M, Carlos Espin J. Resveratrol and clinical trials: the crossroad from in vitro studies to human evidence. Current pharmaceutical design. 2013;19(34):6064-93..
- 57.Yang T, Zhang J, Zhou J, Zhu M, Wang L, Yan L. Resveratrol inhibits Interleukin-6 induced invasion of human gastric cancer cells. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2018;99:766-
- 58.Dai H, Deng H-B, Wang Y-H, Guo J-J. Resveratrol inhibits the growth of gastric cancer via the Wnt/ $\beta$ -catenin pathway. Oncology letters. 2018;16(2):1579-83.
- 59.Xu J, Liu D, Niu H, Zhu G, Xu Y, Ye D, et al. Resveratrol reverses Doxorubicin resistance by inhibiting epithelial-mesenchymal transition (EMT) through modulating PTEN/Akt signaling pathway in gastric cancer. Journal of Experimental & Clinical Cancer Research. 2017;36:1-14.
- 60.Wu X, Xu Y, Zhu B, Liu Q, Yao Q, Zhao G. Resveratrol induces apoptosis in SGC-7901 gastric cancer cells. Oncology letters. 2018;16(3):2949-56.
- 61.Singh P, Mishra SK, Noel S, Sharma S, Rath SK. Acute exposure of apigenin induces hepatotoxicity in Swiss mice. PLoS One. 2012;7(2):e31964.
- 62.Rahmani AH, Alsahli MA, Almatroodi A, Almogbel MA, Khan AA, Anwar S, et al. The potential role of apigenin in cancer prevention and treatment. Molecules. 2022;27(18):6051.
- 63.Kuo C-H, Weng B-C, Wu C-C, Yang S-F, Wu D-C, Wang Y-C. Apigenin has anti-atrophic gastritis and anti-gastric cancer progression effects in Helicobacter pylori-infected Mongolian gerbils. Journal of Ethnopharmacology. 2014;151(3):1031-9.
- 64.Dutta B. Study of secondary metabolite constituents and curcumin contents of six different species of genus Curcuma. J Med Plants Stud. 2015;3(5):116-9.
- 65.Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A review of its effects on human health. Foods. 2017;6(10):92.
- 66.Zoi V, Galani V, Lianos GD, Voulgaris S, Kyritsis AP, Alexiou GA. The role of curcumin in cancer treatment. Biomedicines. 2021;9(9):1086.
- 67.Yamashita K, Sakuramoto S, Watanabe M. Genomic and epigenetic profiles of gastric cancer: potential diagnostic and therapeutic applications. Surgery today. 2011;41:24-38.
- 68.Kasi PD, Tamilselvam R, Skalicka-Woźniak K, Nabavi SF, Daglia M, Bishayee A, et al. Molecular targets of curcumin for cancer therapy: an updated review. Tumor Biology. 2016;37:13017-28.
- 69.Gong H, Cao Y, Han G, Zhang Y, You Q, Wang Y, et al. p53/microRNA-374b/AKT1 regulates colorectal cancer cell apoptosis in response to DNA damage. International journal of oncology. 2017;50(5):1785-91.
- 70.Jin H, Lian N, Zhang F, Chen L, Chen Q, Lu C, et al. Activation of PPAR $\gamma$ /P53 signaling is required for curcumin to induce hepatic stellate cell senescence. Cell death & disease. 2016;7(4):e2189-e.
- 71.Fu H, Wang C, Yang D, Wei Z, Xu J, Hu Z, et al. Curcumin regulates proliferation, autophagy, and apoptosis in gastric cancer cells by affecting PI3K and P53 signaling. Journal of cellular physiology. 2018;233(6):4634-42.
- 72.Engelman JA. Targeting PI3K signalling in cancer: opportunities, challenges and limitations. Nature Reviews Cancer. 2009;9(8):550-62.
- 73.Ghanbari-Movahed M, Jackson G, Farzaei MH, Bishayee A. A systematic review of the preventive and therapeutic effects of naringin against human malignancies. Frontiers in pharmacology. 2021;12:639840.
- 74.Rivoira MA, Rodriguez V, Talamoni G, de Talamoni NT. New perspectives in the pharmacological potential of naringin in medicine. Current Medicinal Chemistry. 2021;28(10):1987-2007.
- 75.Torre LA, Bray F, Siegel RL, Ferlay J, Lortet-Tieulent J, Jemal A. Global cancer statistics, 2012. CA: a cancer journal for clinicians. 2015;65(2):87-108.



- 76.Raha S, Kim SM, Lee HJ, Yumnam S, Saralamma VV, Ha SE, et al. Naringin induces lysosomal permeabilization and autophagy cell death in AGS gastric cancer cells. The American Journal of Chinese Medicine. 2020;48(03):679-702.
- 77.Raha S, Yumnam S, Hong GE, Lee HJ, Saralamma VVG, Park H-S, et al. Naringin induces autophagy-mediated growth inhibition by downregulating the PI3K/Akt/mTOR cascade via activation of MAPK pathways in AGS cancer cells. International journal of oncology. 2015;47(3):1061-9.
- 78.Kim D-H, Jung E-A, Sohng I-S, Han J-A, Kim T-H, Han MJ. Intestinal bacterial metabolism of flavonoids and its relation to some biological activities. Archives of pharmacal research. 1998;21:17-23.