

Review

An overview on the molecular basis of anticancer effects of Rosa canina bioactive ingredients

Mohammadi Kiyanoush¹, Zeinalzadeh Narges^{1*}, Safaralizadeh Reza¹

1. Department of Animal Biology, Faculty of Natural Science, University of Tabriz, Tabriz, Iran.

*. Corresponding Author: E-mail: Nzeinalzadeh@gmail.com

(Received 19 February 2017; Accepted 12 May 2017)

Abstract

Doge rose with scientific name *Rosa canina* is a medicinal plant, shrub and perennial related to Rosaceae family. Its origin is different regions of Europe, Asia, and America and as well as north and northwest of Iran. There are several medicinal ingredients in different parts of this plant especially in its hips and seeds which introduced it as one of the important medicinal plants. This plant is famous for having vitamin C, antioxidants and anti-inflammatory properties and is used for curing various illnesses such as joint inflammation. Different researches were conducted on *Rosa canina* confirmed the presence of several bioactive ingredients other than vitamin C. The most important of them are triterpene acids, fatty acids, Galactolipids, Flavonoids and Phytosterols. Extract of this plant and its bioactive ingredients exhibit anticancer properties so that inhibit growths and extension of cancerous cells to other areas. They have a modulating effect on expression of genes and signaling pathways involved in cancer. On the other hand, they have inhibitory effects on function of oncogenes and inflammation processes and block migration of tumor cells to other tissues by inhibition of metastasis especially with antiangiogenic activities. The mentioned ingredients have positive effects on tumor suppressor genes, cell cycle checkpoints, immune system and stimulate programmed cell death in cancer cells. In this review we searched three bibliographic databases, PubMed, Google Scholar and Scopus, to evaluate the anticancer properties of *Rosa canina* at the molecular level.

Keywords: *Rosa canina*, bioactive compounds, cancer, Molecular basis

Clin Exc 2017; 6(2): 49-62 (Persian).

مروری بر اساس مولکولی خواص ضدسرطانی ترکیبات زیست فعال نسترن کوهی

کیانوش محمدی^۱، نرگس زینال زاده^{۱*}، رضا صفرعلیزاده^۱

چکیده

نسترن کوهی با نام علمی *Rosa canina* گیاهی دارویی، درختچه‌ای و چندساله متعلق به خانواده‌ی گل سرخیان (*Rosaceae*) بوده و مناطق گسترش آن بخش‌های مختلفی از اروپا، آسیا، آمریکا و همچنین غرب و شمال غرب ایران می‌باشد. ترکیبات دارویی متفاوت موجود در قسمت‌های مختلف این گیاه به‌خصوص میوه‌ها و دانه‌ها، آن را به‌عنوان یک گیاه دارویی مهم مطرح کرده است. این گیاه به داشتن ویتامین C، خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی مشهور می‌باشد و در درمان بیماری‌های مختلفی از جمله التهاب‌های مفصلی کاربرد دارد. تحقیقات، وجود ترکیبات زیست فعال بسیاری را علاوه بر ویتامین C تأیید کرده است که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به تری‌ترین اسیدها، اسیدهای چرب، کاروتنوئیدها، فلاونوئیدها و فیتواسترول‌ها اشاره کرد. عصاره‌ی این گیاه و ترکیبات زیست فعال آن خواص ضد سرطانی نشان می‌دهند، به‌طوری‌که از رشد سلول‌های سرطانی و گسترش آن‌ها به سایر نقاط جلوگیری می‌کنند. آن‌ها روی بیان ژن‌ها و مسیرهای پیام‌رسانی دخیل در سرطان اثر تعدیلی دارند. از طرف دیگر روی عملکرد انکوژن‌ها و فرایند التهاب اثر ممانعتی داشته و با مهار متاستاز بخصوص با تأثیری که روی رگ‌زایی دارند، از گسترش سرطان به سایر بافت‌ها جلوگیری می‌کنند. ترکیبات مذکور روی ژن‌های سرکوبگر توموری، نقاط کنترل چرخه‌ی سلولی اثر مثبت داشته و مرگ برنامه‌ریزی‌شده‌ی سلولی را در سلول‌های سرطانی تحریک می‌کنند. در این مطالعه با جستجو در پایگاه‌های PubMed، Google Scholar و Scopus به بررسی خواص ضد سرطانی گیاه نسترن کوهی در سطح مولکولی پرداخته شده است.

واژه‌های کلیدی: نسترن کوهی، ترکیبات زیست فعال، سرطان، اساس مولکولی.

مقدمه

نسترن کوهی از جمله‌ی آن‌ها است و اکثراً در غرب و شمال غرب ایران (کوه‌های البرز و زاگرس) به‌خصوص در کوه کندوان و دره‌ی چالوس متمرکز می‌باشند (۲). نسترن کوهی به حالت درختچه‌ای و چندساله است و در مناطق خشک، سنگی و مراتع رشد می‌کند. ارتفاع آن بسته به شرایط اقلیمی ۳-۵ متر می‌باشد.

نسترن کوهی (*Rosa canina*) که تحت عناوین دیگری همچون گیاه تیغ‌دار یا رز وحشی نیز شناخته می‌شود، متعلق به جنس *Rosa* و خانواده‌ی *Rosaceae* می‌باشد. این گیاه در مناطق خاصی از اروپا (شبه‌جزیره‌ی بالکان)، آسیا، خاورمیانه، جنوب و شمال آمریکا گسترش دارد (۱). در ایران ۱۴ گونه از جنس رز وجود دارد که

۱. گروه علوم جانوری، دانشکده‌ی علوم طبیعی، دانشگاه تبریز، تبریز، ایران

* نویسنده مسئول: تبریز، دانشگاه تبریز، دانشکده‌ی علوم طبیعی، گروه علوم جانوری

E-mail: Nzeinalzadeh@gmail.com

تاریخ دریافت: ۱۳۹۵/۱۲/۱ تاریخ ارجاع جهت اصلاحات: ۱۳۹۶/۱/۱۵ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۶/۲/۲۲

مقالات، مورد جستجو قرار گرفتند. اکثر مقالات بین هر سه پایگاه اطلاعاتی مشترک بودند. از میان حدود ۸۵۰ مقاله استخراج شده، مقالات مورد استناد در مطالعه حاضر براساس موضوع و اهمیت، تدوین و دسته‌بندی شدند. بدین ترتیب که از میان مقالات بی‌شمار و مشابهی که تفاوتشان مربوط به رده سلولی تحت تیمار با ترکیبات زیست فعال بود فقط به یک مورد بسنده شد و نیز با توجه به گستردگی منابع، مقالاتی بیشتر مورد توجه قرار گرفتند که به بحث مولکولی مسیرهای دخیل در سرطان و خواص ضدسرطانی ترکیب زیست فعال نسترن کوهی پرداخته بودند.

ترکیبات گیاه نسترن کوهی

گیاه نسترن کوهی دارای ترکیبات متفاوتی است (جدول شماره ۱). از مهم‌ترین این ترکیبات ویتامین C می‌باشد که اهمیت آن به دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی و همچنین مشارکت در سنتز کلاژن و چندین مسیر آنزیمی دیگر است. فلاونوئیدها از دیگر ترکیبات این گیاه هستند که پراکنش انواع آن در پوسته و دانه‌ی این گیاه متفاوت است. تری‌ترین‌ها که وجود انواع آن در میوه‌های نسترن کوهی گزارش شده است، جزئی از موم و غشای سطح گیاهان می‌باشند و به‌عنوان مولکول‌های پیام‌رسان نیز عمل می‌کنند. انواع پیچیده‌تر آن‌ها در حفاظت علیه پاتوژن‌ها و آفت‌ها نقش دارند. دانه‌های نسترن کوهی همچنین غنی از اسیدهای چرب اشباع‌نشده هستند که از مهم‌ترین آن‌ها می‌توان به لینولئیک اسید و آلفا لینولئیک اسید اشاره کرد (۵). در ادامه به اساس مولکولی تأثیرات ضد سرطانی هر کدام از این ترکیبات زیست فعال پرداخته می‌شود.

تأثیر ترکیبات زیست فعال نسترن کوهی در بیان ژن‌های دخیل در سرطان

تنظیم رونویسی ژن اکثراً در هنگام شروع رونویسی انجام می‌پذیرد. برای این منظور در ژن‌های کد کننده‌ی پروتئین، مناطق کنترل‌کننده‌ی رونویسی وجود دارد.

ترکیبات زیست فعال گیاه نسترن کوهی در بخش‌های مختلف شامل برگ‌ها، ساقه، ریشه و میوه وجود دارد اما بیشترین تجمع آن‌ها در شبه میوه‌های این گیاه^۱ است. در منابع علمی به موارد بسیاری از خواص درمانی نسترن کوهی اشاره شده است از جمله اینکه ترکیبات زیست فعال نسترن کوهی باعث کاهش اوریک اسید شده و به‌همین دلیل برای درمان التهاب کلیه استفاده می‌شوند. دانه‌های روغنی نسترن کوهی کاربردهای زیادی در صنایع بهداشتی و آرایشی دارند. میوه‌ها و دانه‌های نسترن کوهی به داشتن ویتامین C، خواص آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهابی مشهور هستند، به‌طوری‌که از آن‌ها برای درمان استئوآرتریت، آرتریت روماتوئید و کمردرد استفاده می‌کنند (۳-۴). با توجه به رشد فزاینده بروز سرطان در دهه‌های اخیر و تلاش محققان حوزه سلامت برای پیشگیری و درمان این بیماری پرهزینه، گیاهان دارویی و مواد موثره آن‌ها مورد اقبال بیشتر قرار گرفته‌اند. جهت نیل به این هدف در مطالعه حاضر کوشیده‌ایم تا با تمرکز بر ترکیبات زیست فعال گیاه نسترن کوهی مروری بر مطالعات صورت گرفته در زمینه خواص ضد سرطانی این ترکیبات داشته باشیم.

روش کار

مطالعه‌ی مروری حاضر با محوریت بررسی خواص ضد سرطانی و سازوکارهای عملکردی ترکیبات زیست فعال نسترن کوهی در سطح مولکولی انجام پذیرفته است. برای این کار مقالات معتبر و به چاپ رسیده بعد از سال ۲۰۱۲ (البته به برخی از منابع قبل از سال ۲۰۱۲ هم که دارای یافته‌های کلیدی بودند استناد شده است) در مجلات بین‌المللی موجود در پایگاه‌های PubMed، Google Scholar و Scopus با در نظر گرفتن کلیدواژه‌های Cancer، canina و اسامی تک‌تک ترکیبات زیست فعال نسترن کوهی در چندین مرحله مورد جستجو قرار گرفتند. برای محدود کردن تعداد نتایج، کلمات کلیدی در عنوان

^۱. rose hips

همچنین کروماتین سطح دیگری از تنظیم بیان ژن را ارائه می‌کند (۶). ترکیبات موجود در نسترن کوهی در سطوح مختلفی روی بیان ژن‌های دخیل در سرطان تأثیر می‌گذارند، از جمله‌ی این ترکیبات می‌توان به اورسولیک اسید اشاره کرد که با مهار بیان ژن‌های دخیل در التهاب (COX-2 و پروستاگلاندین E2) در سلول‌های سرطانی اثر ضدالتهابی از خود نشان می‌دهد (۷). این ترکیب با افزایش بیان مولکول‌های چسباننده‌ی سلولی از مهاجرت سلول‌های سرطانی کولون جلوگیری کرده و با مهار بیان ژلاتیناز و ژن‌های ماتریکس متالوپروتیناز، تهاجم و متاستاز را مهار می‌کند (۸-۹).

ترکیب زیست فعال دیگر موجود در نسترن کوهی بنام بتولینیک اسید باعث مهار رشد سلولی در مرحله‌ی G2/M و القاء مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی (آپوپتوز) در سلول‌های سرطانی معده‌ی انسانی می‌شود. مکانیسم احتمالی در نظر گرفته‌شده برای این فرایند، کاهش بیان عوامل پیش برنده‌ی چرخه‌ی سلولی از جمله نوعی سیکلین می‌باشد (۱۰). در مولتیپل میلوما، بتولینیک اسید باعث کاهش بیان محصولات ژنی تنظیم‌شونده به‌وسیله‌ی STAT3، یک فاکتور رونویسی، می‌شود (۱۱). از طرفی در سلول‌های سرطانی پروستات نیز باعث کاهش بیان پروتئین ضدآپوپتوزی سوروایوین و همچنین فاکتور رشد اندوتلیال عروقی می‌گردد (۱۲).

لیکوپن و بتاکاروتن از کارتنوئیدهای مهم موجود در نسترن کوهی هستند. لیکوپن پرموتر ژن سرکوبگر توموری GSTP1 را در رده‌ی سلولی سرطان سینه دمتیله می‌کند و بدین طریق باعث افزایش بیان آن می‌شود (۱۳). همچنین سطح DNA متیل ترانسفراز A3 نیز در نتیجه‌ی تیمار با لیکوپن کاهش می‌یابد (۱۴). تیمار سلول‌های سرطانی سینه با بتا کاروتن باعث تغییر در بیان ژن‌های دخیل در آپوپتوز سلولی، انتقال پیام سلولی، ترجمه پروتئین و ایمنی می‌شود (۱۵).

مسیر کاوئولین-۱ یک مسیر پیام‌رسانی داخل سلولی است که در سرطان از تنظیم خارج می‌شود. تیمار رده‌های سلولی سرطانی (که در آن‌ها بیان کاوئولین-۱ انجام

می‌پذیرد) با بتا کاروتن دارای خاصیت مهار رشد سلولی بوده و باعث کاهش بیان کاوئولین-۱ می‌گردد. همچنین با افزایش بیان بتا-کاتنین و c-myc و کاسپازهای ۳، ۷، ۸ و ۹ باعث القای آپوپتوز می‌شود (۱۶-۱۷).

میکروRNAها از تنظیم‌کننده‌های مؤثر بیان ژن هستند که نقشی بنیادین در بیماری‌زایی انواع سرطان‌ها برعهده دارند و می‌توانند به‌عنوان انکوژن یا سرکوبگر تومور عمل کنند (۱۸). هایپروئید موجود در نسترن کوهی از طریق تنظیم میکروRNAها و افزایش بیان p21، p53 و p27 (عوامل سرکوبگر تومور) باعث مهار تکثیر سلولی و مهار پیشرفت سرطان ریه می‌شود (۱۹). ترکیب کوئرستین و هایپروزید سبب افزایش بیان سرکوبگر توموری تحت عنوان پروتئین مرگ سلولی برنامه‌ریزی‌شده ۴ می‌شود (۲۰). عوامل رونویسی پروتئین اختصاصی (دارای افزایش بیان در سلول‌های سرطانی) برای تنظیم ژن‌های دخیل در تکثیر سلولی، بقا و رگ‌زایی مورد نیاز هستند که تیمار با ترکیب کوئرستین و هایپروزید باعث کاهش بیان آن‌ها و در نهایت کاهش بیان پروتئین مربوطه می‌شود (۲۱).

ترکیبات زیست فعال نسترن کوهی در سطوح مختلفی روی بیان ژن‌های دخیل در سرطان تأثیر می‌گذارند که از مهم‌ترین آن‌ها اپی‌ژنتیک است. به عنوان مثال فلاونوئیدهای موجود در این گیاه با دمتیلاسیون پرموتر p16 (یک ژن سرکوبگر تومور) بیان آن را افزایش می‌دهند (۲۲). مارکرهای اپی‌ژنتیکی مختلفی وجود دارند که کوئرستین با مهار آن‌ها خاصیت ضد توموری از خود نشان می‌دهد. فلاونوئید مذکور با افزایش استیلاسیون هیستون H3، بیان ژن FasL را افزایش داده و از این طریق مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی را در سلول‌های لوسمی انسان تحریک می‌کند (۲۳-۲۴).

در رده‌های سلولی سرطان مثانه، کوئرستین باعث کاهش بیان p53 جهش‌یافته و پروتئین سوروایوین و همچنین کاهش سطح متیلاسیون چندین ژن آنتی تومور می‌شود (۲۵). خاصیت مهارکنندگی تکثیر و تهاجم سلولی این ترکیب در سلول‌های سرطان سینه نیز به ترتیب به‌وسیله‌ی تغییر در بیان میکرو RNA شماره ۱۴۶a، رسپتور

شدن مسیر پیام‌رسانی MAPK، NF-KB و بیان COX-2 القا شده توسط هلیکوباکتر پیلوری (علت اصلی سرطان معده و گاستریت مزمن) در سلول‌های توموری معده می‌شود (۳۷-۳۸).

فلاونوئیدهای نسترن کوهی برای مسیرهای پیام‌رسانی مختلفی دارای نقش تعدیل‌کننده می‌باشند، به‌طوری‌که تأثیرات تحریکی یا مهاري خود را روی این مسیرهای پیام‌رسانی همانند موارد فوق با تغییر فسفریلاسیون مولکول‌های هدف اعمال می‌کنند (۳۹). به عنوان مثال هاپروزیل با مهار مسیر پیام‌رسانی NF-KB می‌تواند سبب مهار سرطان ریه شود (۴۰).

این فلاونوئید در سرطان ریه سلول غیرکوچک با مهار مسیر پیام‌رسانی Akt/mTOR/p70S6K سبب القای اتوفازی می‌شود (۴۱).

بتا-سیتوسترول به عنوان یکی دیگر از ترکیبات زیست فعال نسترن کوهی، با چندین مسیر پیام‌رسانی شامل چرخه‌ی سلولی، آپوپتوز، تکثیر، بقا، تهاجم، رگ‌زایی و التهاب تداخل دارد و با تأثیر روی این فرایندها برای درمان بسیاری از سرطان‌ها مورد استفاده قرار می‌گیرد (شکل شماره ۱) (۴۲). نشان داده شده که بتا-سیتوسترول دارای نقش محافظتی بسیار قوی علیه اثرات سوء متیل‌نیتر و اورثا (القاء‌کننده‌ی سرطان غده‌ی پستان در موش‌های آلبینو) می‌باشد (۴۳).

تأثیر روی توان متاستاز سلولی

متاستاز به سایر دستگاه‌های بدن یکی از ویژگی‌های سلول‌های بدخیم می‌باشد (۴۴). در این راستا سلول‌های سرطانی برای اینکه رشد بیشتر از اندازه‌ی معینی داشته باشند، نیاز به رگ‌زایی دارند که زمینه‌ساز متاستاز می‌باشد (۴۵). آنزیم سیکلواکسیژناز-۲ که تشکیل پروستاگلاندین‌ها را کاتالیز می‌کند، یک میانجی در رگ‌زایی و رشد تومور می‌باشد (۴۶). با تحقیقاتی که روی عصاره‌های نسترن کوهی انجام گرفت، مشخص گردید که این عصاره‌ها مهارکننده‌های خوبی برای COX-1 و COX-2 می‌باشند (۴۷). خاصیت مهارکنندگی COX-1

فاکتور رشد اپیدرمی و سرکوبگرهای توموری خانواده‌ی let-7 به اثبات رسیده است (۲۶-۲۷). از طرف دیگر کوثرستین باعث تعدیل در فعالیت چندین پروتئین از جمله هیستون داستیلازها (موثر در رشد و مرگ سلولی) می‌شود (۲۸). مطالعاتی که روی کاتچین‌ها و کوثرستین‌ها انجام گرفته، نشان داده است که این ترکیبات دارای خاصیت مهارکنندگی بر روی DNA متیل ترانسفراز و متیل ترانسفراز CpG انسانی هستند (۲۹).

مداخله در مسیرهای پیام‌رسانی سلول

جهش یا تغییر در سطح بیان تیروزین کینازها (دارای نقش مهم در پیام‌رسانی سلولی) یک امر رایج در سرطان‌های انسانی است (۳۰). عصاره گیاه نسترن کوهی با کاهش فسفریلاسیون AKT، MAPK و P70S6K باعث مسدود شدن این مسیرهای پیام‌رسانی می‌شود و به این ترتیب از تکثیر سلولی جلوگیری می‌کند (۳۱). فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی PI3K/AKT سبب افزایش ترشح VEGF و بیان سایر عوامل رگ‌زایی مانند نیتریک‌اکسید و آنژیوپوتین (پروتئین‌های دخیل در التهاب) می‌شود. بر این اساس مهارکننده‌های مختلف مسیر PI3K/AKT/mTOR مانند عصاره‌ی نسترن کوهی از ترشح VEGF و رگ‌زایی جلوگیری می‌کنند (۳۲-۳۱). اورسولیک اسید از فسفریلاسیون پروتئین‌های MAPK و AKT جلوگیری می‌کند و فعال‌سازی مسیرهای پیام‌رسانی سونیک هج‌هاگ، STAT3، Akt و p70S6K و در نهایت رگ‌زایی را مهار می‌کند (۳۳). مشتقات اولئالونیک اسید نیز چندین مسیر پیام‌رسانی سلول شامل NF-KB و AKT را تعدیل می‌کنند (۳۴). بتولینیک اسید (یک تری‌ترین اسید) در سلول‌های سرطانی پروستات انسانی و مولتیپل میلوما سبب مهار بیان ژن‌های NF-KB و تعدیل مسیر پیام‌رسانی STAT3 می‌شود (۳۵، ۱۱).

مطالعات نشان داده است که لیکوپن از فسفریلاسیون، بیان و جابه‌جایی NF-KB از سیتوزول به هسته جلوگیری می‌کند (۳۶). کارتنوئید دیگر، بتاکاروتن نیز باعث جلوگیری از افزایش سطح گونه‌های اکسیژن فعال، فعال

تاثیر روی مرگ برنامه ریزی شده سلولی

زمانی که سلول‌های سرطانی کولون در معرض عصاره‌ی نسترن کوهی قرار می‌گیرند، رشد آن‌ها به‌صورت قابل توجهی مهار می‌شود. نتایج به‌دست‌آمده از سلول‌های مذکور نشان می‌دهد که این عصاره قادر به القاء مرگ سلولی از طریق فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوزی می‌باشد (۵۵). ویتامین C نیز می‌تواند آپوپتوز را از طریق اختلال در پتانسیل غشاء میتوکندری تحریک کند. تیمار با ویتامین C، بیان ژن Bax را در لوسمی و یک رده‌ی سلول سرطانی مقاوم به شیمی‌درمانی و دارو افزایش می‌دهد و می‌تواند به‌عنوان یک مکمل مفید برای درمان سرطان روده بزرگ همراه با داروهای شیمی‌درمانی تجویز گردد (۵۶، ۱۷).

بتولینیک اسید احتمالاً از طریق افزایش بیان Bax و کاهش بیان Bcl2 باعث القای آپوپتوز می‌شود (۵۷). در سرطان پستان این ترکیب یک اثر سمیت سلولی قابل‌ملاحظه‌ای را هم‌زمان با القای آپوپتوز، کاهش بیان سیکلین Bcl2، D1 و افزایش بیان ژن Bax اعمال می‌کند. اورسولیک اسید نیز به‌عنوان یک مهارکننده قوی با اعمال یک پاسخ سیتواستاتیک اولیه در فاز G1 چرخه سلولی، در جهت مرگ سلولی عمل می‌کند. همچنین مشخص شده است که اورسولیک اسید باعث تحریک آپوپتوز، گسستگی پلی (ADP-ریبوز) پلی‌مراز و کاهش پروتئین Bcl-2 در سلول‌های سرطان سینه می‌شود. همچنین این تری‌ترین با اتصال به گیرنده گلوکوکورتیکوئید و جابجا کردن رسپتور گلوکوکورتیکوئید در هسته، به‌عنوان یک عامل ضد سرطان عمل می‌کند (۵۸). مکانیسم تحریک آپوپتوز توسط اولئالونیک اسید افزایش بیان mRNA ی Bax و کاهش بیان mRNA ی Bcl2 می‌باشد و بدین ترتیب سیستم پروتئازها، بخصوص کاسپاز ۳ و ۹ را فعال می‌کند. در فرایندی دیگر با افزایش گونه‌های اکسیژن فعال باعث بالا رفتن بیان Bax، کاهش بیان Bcl2 و القاء آپوپتوز سلولی توسط سیتوکروم C می‌شود (۵۷). از جمله ترکیبات دیگر تحریک‌کننده آپوپتوز در نسترن کوهی لیکوپن می‌باشد،

و COX-2 در فلاونوئیدها (از جمله کوئرستین) نیز مشاهده شده است (۴۸). نسترن کوهی منبع غنی از ویتامین C نیز می‌باشد که خاصیت ضد رگ‌زایی آن به اثبات رسیده است (۴۹).

بتولینیک اسید با تاثیر روی بیان ژن VEGF و سوروایون اثر خود را اعمال می‌کند. مطالعه‌ای که روی سلول‌های سرطانی پروستات صورت گرفته نشان داده است که بتولینیک اسید با فعال کردن تجزیه‌ی وابسته به پروتئازوم برخی فاکتورهای رونویسی که بیان دو ژن مذکور را تنظیم می‌کند، خاصیت ضد رگ‌زایی خود را اعمال می‌کند (۱۲).

تری‌ترین دیگر، اورسولیک اسید، با مهار فعالیت ماتریکس متالوپروتینازها، VEGF و ملکول چسبندگی داخل سلولی ۱ متاستاز و تهاجم را مهار می‌کند (۵۱-۵۰). اولئالونیک اسید برای مهار سرطان اساساً مسیرهای پیام‌رسانی را هدف‌گیری می‌کند و با مهار فعال‌سازی SHH، STAT3 و مهار بیان VEGFA و فاکتور رشد پیش آپوپتوزی، رگ‌زایی را مهار می‌کند (۵۲). اورسولیک اسید و اولئالونیک اسید در رده‌های سلولی که شدیداً مستعد متاستاز هستند، توانایی مهار تکثیر و مهاجرت سلولی را دارند. مکانیسم ضدتهاجمی این‌ها احتمالاً از طریق مهار چسبندگی سلولی، مهاجرت و ترشح کاتپسین B صورت می‌گیرد (۵۳).

کاروتنوئیدهای بتا کاروتن و لیکوپن دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی می‌باشند و تصور می‌شود بدین طریق خاصیت ضد رگ‌زایی خود را اعمال می‌کنند. کوئرستین نیز با چندین مکانیسم خاصیت ضد رگ‌زایی از خود نشان می‌دهد و احتمالاً اثرات ضد سرطانی تاموکسیفن را با خاصیت ضد رگ‌زایی خود افزایش می‌دهد (۵۲). ترکیب کوئرستین و هایپروزید به‌صورت قابل توجهی دارای اثرات ممانعتی روی تهاجم و مهاجرت سلول‌های سرطانی پروستات می‌باشد (۲۰).

که برای القای آپوپتوز از روش مشابهی استفاده می‌کند. علاوه بر این مانع از تغییر بیان P53 در برابر دود سیگار می‌شود (۵۹).

هایپرزوید به‌عنوان یکی از فلاونوئیدهای نسترن کوهی می‌تواند نویدی برای پیشگیری و درمان سرطان پانکراس باشد. این ترکیب از طریق القاء آپوپتوز و تنظیم میکروRNAهای انکوژیک، اثرات ضد سرطانی خود را اعمال می‌کند (۱۹). مهار تکثیر سلولی و افزایش آپوپتوز به‌وسیله‌ی افزایش بیان Bax/Bcl2 و Bcl-xL و کاهش سطح بیان NF- κ B و محصولات ژنی پایین‌دست آن در دو رده سلولی سرطان پانکراس توسط هایپرزوید نشان داده شده است (۶۰). ترکیب کوئرستین و هایپرزوید نیز از طریق فعال کردن کاسپاز-۳ آپوپتوز را تحریک می‌نماید (۲۰).

طبق تحقیقات، هایپرزوید روی سرطان ریه که هنوز هم یکی از تهاجمی‌ترین و کشنده‌ترین سرطان‌هاست، اثر مهاری دارد. این ترکیب از طریق مهار فعالیت رونویسی NF- κ B، فعال کردن کاسپاز ۳، توقف چرخه سلولی و مهار مسیرهای سیگنال‌دهی مرتبط با تکثیر سلولی سرطان ریه را مهار می‌کند (۴۰، ۱۹). هایپرزوید در سرطان ریه نیز باعث القای اتوفاژی و آپوپتوز می‌شود (۴۱).

کوئرستین در سلول‌های سرطانی سینه علاوه بر فعال‌سازی کاسپاز-۳ از مسیرهای وابسته به میتوکندری هم برای القای آپوپتوز استفاده می‌کند (۶۱). ترکیب دیگر، بتا-سیتوسترول نیز برای القای آپوپتوز سطح پیام‌رسانی Fas و کاسپاز-۸ را افزایش می‌دهد و به همین دلیل به‌عنوان یک عامل محافظتی در مقابل سرطان سینه کاربرد دارد (۶۲).

مداخله در چرخه‌ی سلولی

در سلول‌های یوکاریوتی، چرخه سلولی در ایستگاه‌های متعددی کنترل و بازرسی می‌شود. مطالعات گسترده نشانگر رابطه‌ی دقیق و پیچیده بین ساعت چرخه سلولی و سرطان می‌باشد. به عبارت دیگر وقوع تومور با تنظیم غیرطبیعی چرخه سلولی همراه است (۶۳). سلول‌های تحت تیمار با عصاره نسترن کوهی قادر به حفظ طبیعی چرخه

سلولی می‌باشند. به صورت ویژه عصاره‌ی نسترن کوهی باعث کاهش سطح فسفوریلاسیون پروتئین سرکوبگر تومور رتینوبلاستوما توسط کیناز وابسته به سیکلین شده و مانع خروج این سلول‌ها از فاز G0/G1 چرخه سلولی می‌گردد (۳۱). مطالعات انجام‌شده روی ویتامین C نیز نشان داده است که این ویتامین از طریق توقف رشد در G1، تکثیر سلولی را مهار می‌نماید (۶۴).

تری‌ترین‌های طبیعی نسترن کوهی با تداخل در فعالیت پروتئین‌های تنظیمی چرخه سلولی و بیان آن‌ها، رشد سلول‌های سرطانی را سرکوب می‌کنند. از جمله اولئولونیک اسید و اورسولیک اسید که باعث تحریک توقف چرخه سلول‌های سرطانی روده بزرگ انسان، مری و سرطان ریه NSCLC می‌شوند (۶۴). اورسولیک اسید در شرایط *in vitro* رشد سلول‌های سرطانی سینه را در فاز G1 مسدود کرده و در مورد سلول‌های سرطان ریه پیشرفت چرخه سلولی را با کاهش قابل‌توجه بیان سیکلین‌های D1، D2 و E در فاز G1 مهار می‌کند (۶۶-۶۷). در سلول‌های کارسینومای کبد انسان، رشد سلولی به‌وسیله لیکوپن مهار می‌شود. این ترکیب در فاز G1 چرخه سلولی را متوقف می‌کند و همچنین به‌عنوان محرک توقف G0/G1 و مسدودکننده‌ی فاز S عمل می‌نماید. لیکوپن در رده‌های سلولی سرطان سینه نیز درصد سلول‌های موجود در فاز G0/G1 را افزایش و درصد سلول‌های موجود در فاز G2/M را کاهش می‌دهد و به همین صورت تکثیر سلول‌های سرطانی معده و روده بزرگ را مهار می‌کند (۶۸-۶۹). بتاکارتین در فیبروبلاست طبیعی انسان باعث تأخیر در فاز G1 سلولی می‌شود (۷۰). نشان داده شده است که فلاونوئیدها چرخه سلولی را در فاز G1 مسدود و فعالیت CDK2 را مهار می‌کنند (۷۱). کوئرستین نیز در رده‌ی سلولی گلیومای انسانی توانایی کاهش تکثیر سلولی و القاء توقف در فاز G2 چرخه سلولی را دارد (۷۲).

تأثیر روی سیستم ایمنی و التهاب

التهاب از ویژگی‌های بارز بافت سرطانی و یکی از علل اصلی مرگ بزرگسالان در بیمارستان است. مطالعات نشان می‌دهد که عصاره نسترن کوهی مانع از ادم القاشده با کاراژینان می‌شود و دارای قدرت ضدالتهابی شبیه به ایندومتاسین است (۷۳). تری‌ترپنوئیدهای موجود در نسترن کوهی به‌طور قابل‌توجهی از طریق تعدیل میانجی‌های پیش التهابی، باعث سرکوب التهاب‌های مزمن می‌شوند. تولید بیش‌ازاندازه میانجی‌گری‌هایی همچون نیتریک اکسید (دارای ارتباط گسترده با التهاب و تومور زایی)، پروستاگلاندین E2 و لکوترین‌ها در محل التهاب ممکن است از طریق مهار آپوپتوز، افزایش تکثیر، سرکوب سیستم ایمنی بدن و افزایش تهاجم سلول‌های سرطانی موجب بیماری‌های مزمن شود. بتولونیک اسید و اولئالونیک اسید تشکیل نیتریک اکسید و پروستاگلاندین E2 را مهار می‌کنند. درمان با اولئالونیک اسید منجر به مهار فسفولیپازهای ترشحی بخصوص فسفولیپاز A2 و آنزیم‌های التهابی می‌شود. اورسولیک اسید نیز به‌وسیله مهار فعال‌سازی مسیر پیام‌رسانی NF-κB از بیان میانجی‌های پیش التهابی جلوگیری می‌کند (۶۵، ۷۴). کوئرتستین باعث مهار بیان ژن‌های پروتئین القاء شونده توسط اینترفرون گاما-۱۰ و پروتئین التهابی ماکروفاژ-۲ شده و از فعالیت استیل ترانسفراز CYP/P300 جلوگیری می‌نماید (۷۵). همچنین مهار فعالیت هیستون استیل ترانسفراز P300 توسط کوئرتستین از اتصال چندین فاکتور فعال‌کننده به پروموتور ژن COX-2 (یک میانجی مهم در التهاب) جلوگیری کرده و بدین طریق از بیان آن ممانعت می‌کند (۷۶). این ترکیب همانند اورسولیک اسید از بیان ژن‌های پیش التهابی جلوگیری می‌کند (۷۵).

پروتئین HMGB1 یک میانجی خارج سلولی مهم در رابطه با التهاب سیستماتیک است. هایپروزید روی پاسخ‌های التهابی که توسط HMGB1 ایجاد می‌شود، خواص آنتی‌سپتیک دارد. تیمار با هایپروزید از ترشح HMGB1 و همچنین بازآرایی‌های سیتوکین که

توسط HMGB1 انجام می‌شود، جلوگیری می‌کند. علاوه بر این هایپروزید تولید فاکتور نکروز توموری آلفا، فعال‌سازی Akt، فعال‌سازی NF-κB، تخریب IκB-α و کیناز تنظیم شونده‌ی خارج سلولی ۲/۱ را مهار می‌کند. این فلاونوئید از طریق مهار اینترکولین-۶ و اکسید نیتریک نیز خواص ضدالتهابی نشان می‌دهد (۷۷-۷۸). از دیگر مهارکننده‌های NF-κB کوئرتستین است که به‌طور مستقیم باعث کاهش تولید سیتوکینین از طریق این فاکتور رونویسی شود (۷۹).

روتین (از فلاونوئیدهای نسترن کوهی) نیز به‌صورت بالقوه ترشح HMGB1 را مهار کرده و سبب تضعیف پاسخ‌های التهابی وابسته به HMGB1 در سلول‌های اندوتلیال انسانی می‌شود. این ترکیب در موش از مهاجرت لوکوسیت‌ها جلوگیری می‌کند. مطالعات بیشتر نشان داده است که روتین تولید فاکتور نکروز توموری آلفا، اینترلوکین-۶، فعال‌سازی NF-κB و کیناز خارج سلولی را مهار می‌کند (۸۰).

نتیجه‌گیری

امروزه رشد فزاینده بروز سرطان در جوامع مختلف، محققان را به یافتن راهکارهای پیشگیری و درمان جدید واداشته است. حوزه گیاهان دارویی از جمله زمینه‌های مورد اقبال نوین است. گیاه نسترن کوهی یکی از گیاهان با خواص ضد سرطانی است که اخیراً تحقیقات زیادی روی ترکیبات مؤثره آن و اثرات ضدسرطانی ترکیبات مذکور انجام گرفته است. در مقاله مروری حاضر، تحقیقاتی که روی سازوکارهای مولکولی اثرات ضد سرطانی عصاره و ترکیبات زیست فعال موجود در گیاه نسترن کوهی انجام شده، جمع‌آوری و جمع‌بندی شده است. مطالعات *in vitro* و *in vivo* انجام شده روی عصاره‌ی نسترن کوهی اثرات ضد توموری آن را در سطوح مختلف نشان داده است که این اثرات به ترکیبات زیست فعال آن نسبت داده می‌شود.

مهم‌ترین ترکیبات زیست فعال گیاه نسترن کوهی که خاصیت ضد سرطانی در آن‌ها مشاهده شده است شامل

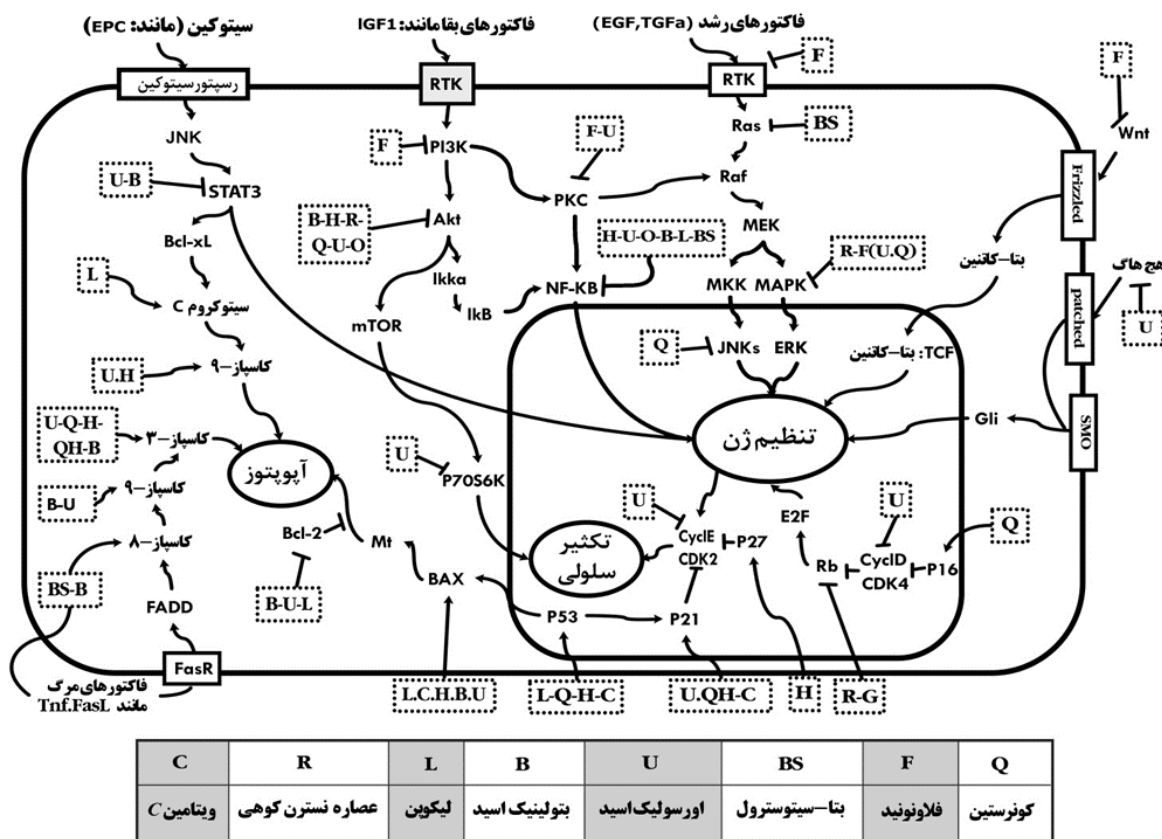
مطالعات بیشتری روی سلول‌ها و بافت‌های انسانی انجام پذیرد تا نتایج کاربردی حاصل شود. ترکیبات زیست فعال گیاه نسترن کوهی که خواص ضد سرطانی دارند، مکانیسم عمل مشترکی نداشته و از طریق فرایندهای مختلف از تشکیل سلول سرطانی، تقسیم خارج از کنترل و پیشرفت آن جلوگیری می‌کنند. تأثیر روی بیان ژن‌های دخیل در سرطان، مسیرهای پیام‌رسانی و آپوپتوز از جمله مهم‌ترین این فرایندها می‌باشند. بر این اساس با توجه به اینکه این گیاه، بومی بسیاری از مناطق کشور و در دسترس است، استفاده از این گیاهان و طراحی داروهایی بر مبنای ترکیبات زیست فعال آن در بحث پیشگیری و درمان سرطان و بیماری‌های التهابی مؤثر و حائز اهمیت است.

ویتامین C، فلاونوئیدها (بخصوص کوئرستین و هایپروزید)، کاروتنوئیدها (بخصوص بتاکاروتن و لیکوپن) و تری‌ترین اسیدها (بخصوص اورسولیک اسید) می‌باشد. علاوه بر این گیاه نسترن کوهی دارای ترکیبات زیست فعال دیگری مانند انواع ویتامین‌ها و اسیدهای چرب (لوریک اسید، میریستیک اسید و پالمیتیک اسید)، گالاکتولپیدهایی نظیر GOPO و ترکیبات دیگر نیز می‌باشد که احتمال می‌رود برخی از آن‌ها هنوز جداسازی نشده‌اند. این ترکیبات در همه گونه‌های گیاه نسترن کوهی یکسان نبوده و بسته به عواملی چون محیط رشد گیاه نسترن کوهی، زمان برداشت محصول و نحوه‌ی عصاره‌گیری یا جداسازی ترکیبات دارای تفاوت‌هایی می‌باشد.

بسیاری از تحقیقات روی مدل‌ها و رده‌های سلولی حیوانی انجام پذیرفته که قابل‌تعمیم دادن به انسان نیست، لذا برای روشن شدن ابعاد دیگر تأثیر این ترکیبات لازم است که

جدول شماره ۱: مهم‌ترین ترکیبات زیست فعال گیاه نسترن کوهی (۵)

نوع ترکیب	ویتامین	تری‌ترین اسیدها	اسیدهای چرب	کارتنوئیدها	فلاونوئیدها	فیتواسترول
نام ترکیب	C	اورسولیک اسید اولنالونیک اسید بتولونیک اسید	لینو لنیک اسید آلفا-لینولنیک اسید	لیکوپن بتا-کاروتن	هایپروزید تیلروزید کوئرستین کاتچین روتین	بتا-سیتوسترول



شکل شماره ۱: این شکل محل اثرگذاری ترکیبات زیست فعال نسترن کوهی را روی مسیرهای مختلف پیام‌رسانی، آپوپتوز و همچنین چرخه سلولی نشان می‌دهد. این ترکیبات عمدتاً مسیرهای پیام‌رسانی و اتکوزن‌هایی را که سبب رشد خارج از کنترل سلول‌های سرطانی می‌شوند مهار می‌کنند و در نقطه‌ای مقابل با فعال‌سازی ژن‌های سرکوبگر توموری و عوامل کنترل‌کننده چرخه سلولی این امر را تقویت می‌کنند. این ترکیبات در سلول‌های آسیب‌دیده سبب فعال شدن مسیرهایی می‌شوند که در نهایت منجر به آپوپتوز سلول‌ها می‌شود.

References

- Ognyanov M, Remoroza C, Schols HA, Georgiev Y, Kratchanova M, et al. Isolation and structure elucidation of pectic polysaccharide from rose hip fruits (*Rosa canina* L). *Carbohydr Polym.* 2016;151(803-11).
- Koobaz P, Kermani MJ, Hosseini ZS, and Khatamsaz M. Inter-and intraspecific morphological variation of four Iranian rose species. *Roses Floriculture and Ornamental Biotechnology.* 2009;3:45-50.
- Aptin R, Ghavamaldin A, Ahmad T, and Mariamalsadat T. Evaluation of biochemical compounds *Rosa canina* L. in North of Iran (Ramsar and Tonekabon Heights). *J Med Plants Res.* 2013;7(45):3319-3324.
- Chrubasik C, Roufogalis BD, Müller-Ladner U, Chrubasik S. A systematic review on the *Rosa canina* effect and efficacy profiles. *Phytother Res.* 2008;22(6):725-733.
- Winther, Kaj, Joan Campbell-Tofte, and Anne Sophie Hansen. Bioactive ingredients of rose hips (*Rosa canina* L.) with special reference to antioxidative and anti-inflammatory properties: in vitro studies. *Botanics: Targets Therapy* 2015; 5: 1-13.
- Delgado MD, and León J. Gene expression regulation and cancer. *Clin Transl Oncol.* 2006;8(11):780-787.
- Subbaramaiah K, Michaluart P, Sporn MB, and Dannenberg AJ. Ursolic acid inhibits cyclooxygenase-2 transcription in human mammary epithelial cells. *Cancer res.* 2000;60(9):2399.
- Rosenkranz HS, and Thampatty BP. ISAR: Flavonoids and COX-2 Inhibition. *Oncology Research Featuring Preclinical and Clinical*

- Cancer Therapeutics. 2003;13(12):529-535.
9. Wang J, Liu L, Qiu H, Zhang X, Guo W, Chen W, et al. Ursolic acid simultaneously targets multiple signaling pathways to suppress proliferation and induce apoptosis in colon cancer cells. *PloS one*. 2013;8(5): e63872.
 10. Yang L-j, Chen Y, Ma Q, Fang J, He J, Cheng Y-q, et al. Effect of betulinic acid on the regulation of Hiwi and cyclin B1 in human gastric adenocarcinoma AGS cells. *Acta Pharmacol Sin*. 2010;31(1):66-72.
 11. Pandey MK, Sung B, and Aggarwal BB. Betulinic acid suppresses STAT3 activation pathway through induction of protein tyrosine phosphatase SHP-1 in human multiple myeloma cells. *Int J Cancer*. 2010;127(2):282-292.
 12. Chintharlapalli S, Papineni S, Ramaiah SK, and Safe S. Betulinic acid inhibits prostate cancer growth through inhibition of specificity protein transcription factors. *Cancer res*. 2007;67(6):2816-2823.
 13. King-Batoon A, Leszczynska JM, and Klein CB. Modulation of gene methylation by genistein or lycopene in breast cancer cells. *Environ Mol Mutagen*. 2008;49(1):36-45.
 14. Fu L-J, Ding Y-B, Wu L-X, Wen C-J, Qu Q, Zhang X, et al. The effects of lycopene on the methylation of the GSTP1 promoter and global methylation in prostatic cancer cell lines PC3 and LNCaP. *Int J Endocrinol Metab Disord*. 2014: 620165.
 15. Li Z, Hu C, Mo B, Xu J, and Zhao Y. Effect of beta-carotene on gene expression of breast cancer cells. *Chin J Canc*. 2003;22(4):380-384.
 16. Palozza P, Sestito R, Picci N, Lanza P, Monego G, and Ranelletti FO. The sensitivity to β -carotene growth-inhibitory and proapoptotic effects is regulated by caveolin-1 expression in human colon and prostate cancer cells. *Carcinogenesis*. 2008;29(11): 2153-2161.
 17. Zhang J, Zhao Y, and Shi H. Effects of beta-carotene and vitamin C on the expression of c-myc in human leukemic cell. *Wei Sheng Yan Jiu*. 2001;30(3): 160-162.
 18. Fateh A, Feizi MAH, Safaralizadeh R, Azarbarzin S. Importance of miR-299-5p in colorectal cancer. *Ann Gastroenterol*. 2017;30(3):322-326.
 19. Liu Y-h, Liu G-h, Mei J-j, and Wang J. The preventive effects of hyperoside on lung cancer in vitro by inducing apoptosis and inhibiting proliferation through Caspase-3 and P53 signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2016;83(381-91).
 20. Yang FQ, Liu M, Li W, Che JP, Wang GC, and Zheng JH. Combination of quercetin and hyperoside inhibits prostate cancer cell growth and metastasis via regulation of microRNA-21. *Mol Med Rep*. 2015; 11(2):1085-1092.
 21. Li W, Liu M, Xu Y-F, Feng Y, Che J-P, Wang G-C, et al. Combination of quercetin and hyperoside has anticancer effects on renal cancer cells through inhibition of oncogenic microRNA-27a. *Oncol Rep*. 2014;31(1):117-124.
 22. Tan S, Wang C, Lu C, Zhao B, Cui Y, Shi X, and Ma X. Quercetin is able to demethylate the p16INK4a gene promoter. *Chemotherapy*. 2008;55(1):6-10.
 23. Priyadarsini RV, Vinothini G, Murugan RS, Manikandan P, and Nagini S. The flavonoid quercetin modulates the hallmark capabilities of hamster buccal pouch tumors. *Nutr Cancer*. 2011;63(2):218-226.
 24. Lee W-J, Chen Y-R, and Tseng T-H. Quercetin induces FasL-related apoptosis, in part, through promotion of histone H3 acetylation in human leukemia HL-60 cells. *Oncol rep*. 2011;25(2):583.
 25. Ma L, Feugang JM, Konarski P, Wang J, Lu J, Fu S, et al. Growth inhibitory effects of quercetin on bladder cancer cell. *Front Biosci*. 2006;11(5):2275-2285.
 26. Tao S-f, He H-f, and Chen Q. Quercetin inhibits proliferation and invasion acts by up-regulating miR-146a in human breast cancer cells. *Mol Cell Biochem*. 2015;402(1-2):93-100.
 27. Lam TK, Shao S, Zhao Y, Marincola FM, Pesatori AC, Bertazzi PA, et al. Influence of quercetin-rich food intake on microRNA expression in lung cancer tissues. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*. 2012; 21(12):2176-2184.
 28. Vargas JE, Filippi-Chiela EC, Suhre T, Kipper FC, Bonatto D, and Lenz G. Inhibition of HDAC increases the senescence induced by natural polyphenols in glioma cells. *Biochem Cell Biol*. 2014;92(4):297-304.

29. Lee WJ, Shim J-Y, and Zhu BT. Mechanisms for the inhibition of DNA methyltransferases by tea catechins and bioflavonoids. *Mol Pharmacol*. 2005;68(4): 1018-1030.
30. Orang AV, Safaralizadeh R, Hosseinpour Feizi MA, Somi MH. Diagnostic relevance of overexpressed serine threonine tyrosine kinase/novel oncogene with kinase domain (STYK1/NOK) mRNA in colorectal cancer. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014; 15(16):6685-6689.
31. Cagle P, Idassi O, Carpenter J, Minor R, Goktepe I, and Martin P. Effect of Rosehip (*Rosa canina*) extracts on human brain tumor cell proliferation and apoptosis. *J Cancer Ther*. 2012; 3:534-545.
32. Karar J, and Maity A. PI3K/AKT/mTOR pathway in angiogenesis. *Front. Mol. Neurosci*. 2011;4(51).
33. Lin J, Chen Y, Wei L, Hong Z, Sferra TJ, and Peng J. Ursolic acid inhibits colorectal cancer angiogenesis through suppression of multiple signaling pathways. *Int J Oncol*. 2013;43(5): 1666-16674.
34. Shanmugam MK, Dai X, Kumar AP, Tan BK, Sethi G, and Bishayee A. Oleanolic acid and its synthetic derivatives for the prevention and therapy of cancer: preclinical and clinical evidence. *Cancer Lett*. 2014;346(2):206-216.
35. Rabi T, Shukla S, and Gupta S. Betulinic acid suppresses constitutive and TNF α -induced NF- κ B activation and induces apoptosis in human prostate carcinoma PC-3 cells. *Mol Carcinog*. 2008;47(12):964-973.
36. Hung C-F, Huang T-F, Chen B-H, Shieh J-M, Wu P-H, and Wu W-B. Lycopene inhibits TNF- α -induced endothelial ICAM-1 expression and monocyte-endothelial adhesion. *Eur J Pharmacol*. 2008; 586(1-3): 275-282.
37. Jang SH, Lim JW, Kim H. Beta-carotene inhibits *Helicobacter pylori*-induced expression of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 in human gastric epithelial AGS cells. *J Physiol Pharmacol*. 2009; 7:131-137.
38. Aghdam SM, Sardari Z, Safaralizadeh R, Bonyadi M, Abdolmohammadi R, Moghadam MS, et al. Investigation of association between oipA and iceA1/iceA2 genotypes of *Helicobacter pylori* and gastric cancer in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(19):8295-8299.
39. Mansuri ML, Parihar P, Solanki I, and Parihar MS. Flavonoids in modulation of cell survival signalling pathways. *Genes Nutr*. 2014;9(3):1-9.
40. Lü P. Inhibitory effects of hyperoside on lung cancer by inducing apoptosis and suppressing inflammatory response via caspase-3 and NF- κ B signaling pathway. *Biomed Pharmacother*. 2016;82(216-225).
41. Fu T, Wang L, Jin X-n, Sui H-j, Liu Z, and Jin Y. Hyperoside induces both autophagy and apoptosis in non-small cell lung cancer cells in vitro. *Acta Pharmacol Sin*. 2016;37(4): 505-518.
42. Bin Sayeed MS, and Ameen SS. Beta-sitosterol: a promising but orphan nutraceutical to fight against cancer. *Nutr Cancer*. 2015;67(8):1216-1222.
43. Manral C, Roy S, Singh M, Gautam S, Yadav RK, Rawat JK, et al. Effect of β -sitosterol against methyl nitrosourea-induced mammary gland carcinoma in albino rats. *BMC Complement Altern Med*. 2016;16(1):260.
44. Nguyen DX, Bos PD, and Massagué J. Metastasis: from dissemination to organ-specific colonization. *Nat Rev Cancer*. 2009;9(4): 274-284
45. Weidner N, Semple JP, Welch WR, and Folkman J. Tumor angiogenesis and metastasis—correlation in invasive breast carcinoma. *N Engl J Med*. 1991;324(1):1-8.
46. Xu L, Stevens J, Hilton MB, Seaman S, Conrads TP, Veenstra TD, et al. COX-2 inhibition potentiates antiangiogenic cancer therapy and prevents metastasis in preclinical models. *Sci Transl Med*. 2014;6(242):242ra84.
47. Ribeiro D, Freitas M, Tomé SM, Silva AM, Laufer S, Lima JL, et al. Flavonoids inhibit COX-1 and COX-2 enzymes and cytokine/chemokine production in human whole blood. *Inflammation*. 2015;38(2):858-870.
48. Jäger AK, Eldeen IM, and van Staden J. COX-1 and COX-2 activity of rose hip. *Phytother Res*. 2007; 21(12):1251-1252.
49. Nina A Mikirova, Thomas E Ichim and Neil H Riordan. Anti-angiogenic effect of high doses of ascorbic acid. *J Transl Med*. 2008; 6(1): 50.
50. Yu L, Wang J, Ma B, and Sun W. Inhibitive effect of ursolic acid on the invasion and metastasis of ovarian carcinoma cells HO-8910PM. *Sichuan*

- Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban. 2010;41(6):986-988, 1038.
51. Kondo M, MacKinnon SL, Craft CC, Matchett MD, Hurta RA, and Neto CC. Ursolic acid and its esters: occurrence in cranberries and other Vaccinium fruit and effects on matrix metalloproteinase activity in DU145 prostate tumor cells. *Sci. Food Agr.* 2011;91(5):789-796.
 52. Li L, Lin J, Sun G, Wei L, Shen A, Zhang M, et al. Oleanolic acid inhibits colorectal cancer angiogenesis in vivo and in vitro via suppression of STAT3 and Hedgehog pathways. *Mol Med Rep.* 2016;13(6):5276-5282.
 53. Huang W, Huang J, Zhang D, Zhang R, and Liao Z. Study on anti-invasive effect and apoptosis induction of pentacyclic triterpenoid in human lung cancer cells. *Zhongguo Fei Ai Za Zhi.* 2003;6(4):254-257.
 54. Wang Z, Dabrosin C, Yin X, Fuster MM, Arreola A, Rathmell WK, et al. Broad targeting of angiogenesis for cancer prevention and therapy. *Semin Cancer Biol.* 2015: 224-243.
 55. Jiménez S, Gascón S, Luquin A, Laguna M, Ancin-Azpilicueta C, and Rodríguez-Yoldi MJ. Rosa canina extracts have antiproliferative and antioxidant effects on caco-2 human colon cancer. *PLoS One.* 2016;11(7): e0159136.
 56. Jee Eun Kim, Jae Seung Kang, and Wang Jae Lee. Vitamin C Induces Apoptosis in Human Colon Cancer Cell Line, HCT-8 Via the Modulation of Calcium Influx in Endoplasmic Reticulum and the Dissociation of Bad from 14-3-3 β . *Immune Netw.* 2012; 12(5): 189-195.
 57. Jiang M, Zhou Y, Yang M, Zhang R, Zou M, Cai G, et al. Influence of betulinic acid on proliferation, migration, cell cycle and apoptosis of pancreatic cancer cells. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 2010;35(22):3056-3059.
 58. Bishayee A, Ahmed S, Brankov N, and Perloff M. Triterpenoids as potential agents for the chemoprevention and therapy of breast cancer. *Front Biosci.* 2011;16(980).
 59. Kim MJ, and Kim H. Anticancer effect of lycopene in gastric carcinogenesis. *J Cancer Prev.* 2015;20(2):92-96.
 60. Li Y, Wang Y, Li L, Kong R, Pan S, Ji L, et al. Hyperoside induces apoptosis and inhibits growth in pancreatic cancer via Bcl-2 family and NF- κ B signaling pathway both in vitro and in vivo. *Tumour Biol.* 2016;37(6):7345-7355.
 61. Chien S-Y, Wu Y-C, Chung J-G, Yang J-S, Lu H-F, Tsou M-F, et al. Quercetin-induced apoptosis acts through mitochondrial and caspase-3-dependent pathways in human breast cancer MDA-MB-231 cells. *Hum Exp Toxicol.* 2009;28(8):493-503.
 62. Awad A, Chinnam M, Fink C, and Bradford P. β -Sitosterol activates Fas signaling in human breast cancer cells. *Phytomedicine.* 2007;14(11):747-754.
 63. Kevin J. Barnum and Matthew J. O'Connell. Cell Cycle Regulation by Checkpoints. *Methods Mol Biol.* 2014; 1170: 29-40.
 64. Kim JE, Kang JS, and Lee WJ. Vitamin C induces apoptosis in human colon cancer cell line, HCT-8 via the modulation of calcium influx in endoplasmic reticulum and the dissociation of bad from 14-3-3 β . *Immune Netw.* 2012;12(5):189-195.
 65. MR Patlolla J, and V Rao C. Triterpenoids for cancer prevention and treatment: current status and future prospects. *Current Pharm. Biotechnol.* 2012;13(1):147-155.
 66. Es-Saady D, Simon A, Jayat-Vignoles C, Chulia A, and Delage C. MCF-7 cell cycle arrested at G1 through ursolic acid, and increased reduction of tetrazolium salts. *Anticancer Res.* 1995;16(1):481-486.
 67. Hsu Y-L, Kuo P-L, and Lin C-C. Proliferative inhibition, cell-cycle dysregulation, and induction of apoptosis by ursolic acid in human non-small cell lung cancer A549 cells. *Life Sci.* 2004;75(19): 2303-2316.
 68. Gloria NF, Soares N, Brand C, Oliveira FL, Borojevic R, and Teodoro AJ. Lycopene and beta-carotene induce cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cell lines. *Anticancer res.* 2014;34(3):1377-1386.
 69. Teodoro AJ, Oliveira FL, Martins NB, de Azevedo Maia G, Martucci RB, and Borojevic R. Effect of lycopene on cell viability and cell cycle progression in human cancer cell lines. *Cancer Cell Int.* 2012;12(1):36.
 70. Stivala LA, Savio M, Cazzalini O, Pizzala R, Rehak L, Bianchi L, et al. Effect of β -carotene on cell cycle progression of human fibroblasts. *Carcinogenesis.* 1996;17(11):2395-2401.

71. Choi S, Ryu S, Yoon S, Jung N, Park S, Kim K, et al. Effects of flavonoids on the growth and cell cycle of cancer cells. *Anticancer Res.* 1998;19(6B):5229-5233.
72. Liu Y, Tang ZG, Lin Y, Qu XG, Lv W, Wang GB, et al. Effects of quercetin on proliferation and migration of human glioblastoma U251 cells. *Biomed Pharmacother.* 2017;92:33-38.
73. Lattanzio F, Greco E, Carretta D, Cervellati R, Govoni P, and Speroni E. In vivo anti-inflammatory effect of *Rosa canina* L. extract. *J. Ethnopharmacol.* 2011;137(1):880-885.
74. Dharmappa KK, Kumar RV, Nataraju A, Mohamed R, Shivaprasad HV, and Vishwanath BS. Anti-inflammatory activity of oleanolic acid by inhibition of secretory phospholipase A2. *Planta Med.* 2009;75(03):211-215.
75. Ruiz PA, Braune A, Hölzlwimmer G, Quintanilla-Fend L, and Haller D. Quercetin inhibits TNF-induced NF- κ B transcription factor recruitment to proinflammatory gene promoters in murine intestinal epithelial cells. *J Nutr.* 2007;137(5):1208-1215.
76. Xiao X, Shi D, Liu L, Wang J, Xie X, Kang T, et al. Quercetin suppresses cyclooxygenase-2 expression and angiogenesis through inactivation of P300 signaling. *PloS one.* 2011;6(8):e22934.
77. Ku S-K, Zhou W, Lee W, Han M-S, Na M, and Bae J-S. Anti-inflammatory effects of hyperoside in human endothelial cells and in mice. *Inflammation.* 2015;38(2):784-799.
78. Kim S-J, Um J-Y, Hong S-H, and Lee J-Y. Anti-inflammatory activity of hyperoside through the suppression of nuclear factor- κ B activation in mouse peritoneal macrophages. *Am J Chin Med.* 2011;39(01):171-181.
79. Nair MP, Mahajan S, Reynolds JL, Aalinkeel R, Nair H, Schwartz SA, et al. The flavonoid quercetin inhibits proinflammatory cytokine (tumor necrosis factor alpha) gene expression in normal peripheral blood mononuclear cells via modulation of the NF- κ B system. *Clin and Vaccine Immunol.* 2006;13(3):319-328.
80. Yoo H, Ku S-K, Baek Y-D, and Bae J-S. Anti-inflammatory effects of rutin on HMGB1-induced inflammatory responses in vitro and in vivo. *Inflamm Res.* 2014;63(3):197-206.