

Comparison on Anticancer Effects of phenolic Compounds, Gallic Acid and Para Coumaric Acid on Human Breast Cancer Cells

Khatereh Khorsandi¹, Reza Hosseinzadeh², Fedora Khatibi Shahidi³, Elham Chamani⁴

Background and Aim: Phenolic compounds form an important category of antioxidants that have important biological activities, such as anticancer, antifungal, antibacterial and antiviral effects. In this study, the anticancer effects of Gallic acid and P-Coumaric acid were studied on MDA-MB-231 human breast cancer cell line.

Materials and Methods: In this experimental study, human breast cancer cells of MDA-MB-231 (10^4 cells) were treated with Gallic acid, P-Coumaric Acid in different concentrations (0, 10, 25, 50 and 100 μ g / ml) for 24 hours. The cell viability of treated cells was determined using MTT assay and invert light microscopy.

Results: The cell viability of treated cell with 100 μ g/ml Gallic cell is about 16%, and in the case of para-coumaric acid at the similar concentration, the cell viability is about 83%. The morphological study confirmed the results of MTT using an inverted light microscope.

Conclusion: The inhibitory effect of Gallic acid in MDA-MB-231 human breast cancer cells is higher in comparison to P-Coumaric acid at the similar concentration. According to the study, this effect could be due to the difference in the number of hydroxyl groups on these compounds.

Key Words: Phenolic Compounds; Gallic Acid; Para-Coumaric Acid; Human Breast Cancer Cells; Cell Viability

Journal of Birjand University of Medical Sciences. 2018; 25 (3): 203-212.

Received: May 5, 2018

Accepted: June 12, 2018

¹ **Corresponding Author;** Photodynamic Research Group, Medical Laser Research Center, Tehran, ACECR, Iran.

Email: khorsandi.kh@ut.ac.ir Tel: +982166492572 Fax: +982166492572

² Laser in Medicine Research Group, Medical Laser Research Center, Tehran, ACECR, Iran.

³ Photodynamic Research Group, Medical Laser Research Center, Tehran, ACECR, Iran.

⁴ Department of Biochemistry, Faculty of Medicine, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran.

مقایسه اثر ضد سرطانی ترکیبات فنولی، گالیک اسید و پاراکوماریک اسید بر سلول های سرطانی سینه انسانی رده MDA-MB-231

خاطره خرسندی¹، رضا حسین زاده²، فدورا خطیبی شهیدی³، الهام چمنی⁴

چکیده

زمینه و هدف: ترکیبات فنولی، دسته مهمی از آنتی اکسیدان ها را تشکیل می دهد که دارای فعالیت های بیولوژیکی مهمی مانند: اثرات ضد سرطانی، ضد قارچی، ضد باکتریایی و ضد ویروسی هستند. در این مطالعه، اثر ضد سرطانی ترکیبات فنولی، گالیک اسید و پاراکوماریک اسید بر سلول های سرطانی سینه رده MDA-MB-231 بررسی شد.

روش تحقیق: در این مطالعه تجربی سلول های سرطانی سینه انسانی رده MDA-MB-231 (10^4 سلول) به مدت 24 ساعت با کوماریک اسید و گالیک اسید در غلظت های مختلف (0، 10، 25، 50 و 100 میکروگرم در میلی لیتر) تحت تیمار قرار گرفتند. بقای سلول ها با استفاده از تست MTT و میکروسکوپ اینورت نوری بررسی شد.

یافته ها: بقای سلولی در غلظت 100 میکروگرم بر میلی لیتر از گالیک اسید و پاراکوماریک اسید به ترتیب حدود 16 درصد و 83 درصد می باشد. نتایج بررسی مورفولوژی با استفاده از میکروسکوپ اینورت نوری، یافته های حاصل از MTT را تأیید نمود.

نتیجه گیری: اثر بازدارنده گالیک اسید نسبت به کوماریک اسید در غلظت مشابه در سلول های سرطانی سینه MDA-MB-231 به عنوان یک مدل از سلول های سرطانی انسانی، بیشتر می باشد. طبق بررسی انجام شده، این اثر می تواند مربوط به تفاوت در تعداد گروه های هیدروکسیلی بر روی این ترکیبات باشد.

واژه های کلیدی: ترکیبات فنولی؛ گالیک اسید؛ پاراکوماریک اسید، سلول های سرطانی سینه انسانی؛ بقای سلولی

مجله علمی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، 1397؛ 25 (3): 203-212.

دریافت: 1397/02/15 پذیرش: 1397/03/22

1 مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، گروه پژوهشی فتودینامیک، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.
آدرس: تهران - خیابان انقلاب - خیابان ابو ریحان - نبش خیابان نظری - پلاک 66 - مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی - جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران.
تلفن: 02166492572 نمابر: 02166492572 پست الکترونیکی: khorsandi.kh@ut.ac.ir

2 مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، گروه پژوهشی لیزر در پزشکی، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

3 مرکز تحقیقات لیزر در پزشکی، گروه پژوهشی فتودینامیک، جهاد دانشگاهی واحد علوم پزشکی تهران، تهران، ایران.

4 گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران.

مقدمه

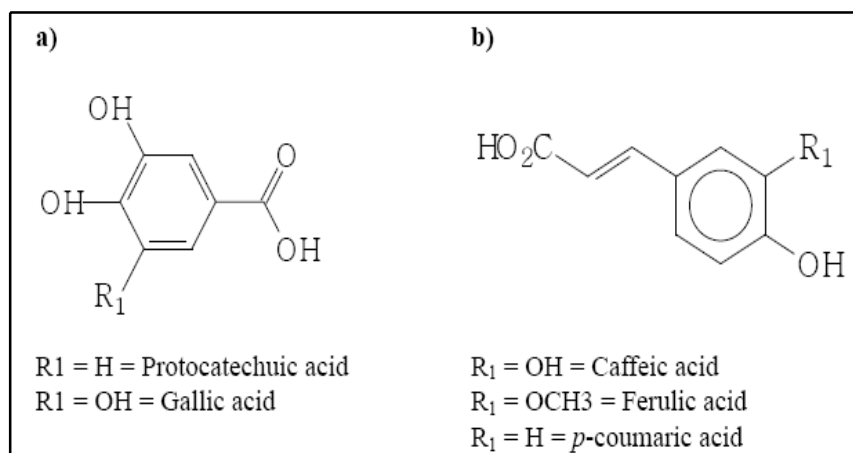
غذایی هستند که به طور معمول در غذاها به مقدار کم وجود دارند. اثرات آنها بر روی سلامتی مورد مطالعه قرار گرفته است (4). انواعی از ترکیبات زیست فعال کشف شده است. این ترکیبات در ساختار شیمیایی و عملکرد متفاوت بوده و بر این اساس گروه بندی می شوند. گزارش شده است که انواع مختلفی از ترکیبات فعال زیستی به خصوص ترکیبات فنولی، دارای خواص زیستی مهم مانند: اثرات ضد سرطانی، ضد ویروسی، آنتی اکسیدانی و ضد التهابی می باشند (5).

پلی فنول ها که جزء ترکیبات موجود در گیاهان می باشند، در طیف گسترده ای از مواد غذایی گیاهی مانند: میوه ها، سبزیجات، غلات، حبوبات و نوشیدنی ها یافت می شوند. عملکرد اصلی اسید فنولیک در گیاهان تولید رنگدانه، رشد، تولید مثل و مقاومت به بیماری هاست (6). علاوه بر آن ترکیبات فنولی دسته مهمی از آنتی اکسیدان های طبیعی را تشکیل می دهد که دارای فعالیت های بیولوژیکی مانند: اثرات ضد سرطان، ضد قارچی، ضد باکتری، ضد ویروسی، ضد انعقاد خون و ضد کلسترول هستند. این ترکیبات در دو گروه در اسید فنولیک و فلاونوئیدها طبقه بندی می شوند (7). اسیدهای فنولیک را می توان به دو گروه اصلی شامل: مشتقات اسیدهای هیدروکسی بنزوئیک و مشتقات اسیدهای هیدروکسی سینامیک تقسیم کرد (شکل 1).

سرطان، پرهزینه ترین بیماری جهان و مهم ترین عامل مرگ و میر در کشورهای توسعه یافته و یا در حال توسعه به شمار می رود. بیماری های مزمن مانند: سرطان، بیماری های قلبی و دیابت نزدیک به 60 درصد از مرگ و میرها در جهان را شامل می شوند (1). با وجود هزینه های بالای درمان های متداول سرطان (شیمی درمانی و پرتودرمانی)، پاسخ به درمان ایده آل نبوده و به دلیل تحت تأثیر قرارگرفتن سلول های سالم و بروز عوارض درمان، نیاز به کاهش دوز درمان و به دنبال آن کاهش پاسخ به درمان وجود دارد (2)؛ بنابراین توجه به راهکارهای مفید در درمان این نوع سرطان ضروری به نظر می رسد.

در سال های اخیر، برخی مطالعات گزارش کرده اند که رژیم غذایی نقش مهمی در علت سرطان دارد. شواهد اپیدمیولوژیک نشان می دهد که رژیم های غذایی غنی از میوه ها و سبزیجات حاوی مقادیر بالایی از ترکیبات فیتوشیمیایی، می تواند به کاهش خطر ابتلا به سرطان ها کمک کنند (3). با توجه به این موضوع، یکی از راهکارهای مهم در پیشگیری و درمان انواع سرطان ها، استفاده از ترکیبات گیاهی است.

ترکیبات فعال زیستی، جزء مواد تشکیل دهنده رژیم



شکل 1- ساختار شیمیایی هیدروکسی بنزوئیک اسیدها (A) و هیدروکسی سینامیک اسیدها (B)

روش تحقیق

کشت سلول

سلول‌های سرطانی سینه انسانی رده MDA-MB-231، از مرکز ملی ذخایر ژنتیکی ایران تهیه شدند. سلول‌ها در محیط DMEM به همراه 10 درصد سرم جنین گاوی، پنی‌سیلین 100 واحد بر میلی‌لیتر و استرپتومایسین 100 میکروگرم بر میلی‌لیتر، در شرایط دمایی 37 درجه سانتی‌گراد، CO₂ 5 درصد و رطوبت 95 درصد کشت داده شدند.

تیمار سلول‌ها با ترکیبات فنولی، گالیک اسید و پاراکوماریک اسید:

10⁴ سلول از سلول‌های سرطانی سینه انسانی رده MDA-MB-231، به مدت 24 ساعت با اسید کوماریک اسید و گالیک اسید (استوک یک میلی‌گرم در میلی‌لیتر بافر فسفات‌سالیین PBS به صورت تازه)، در غلظت‌های مختلف (0، 10، 25، 50 و 100 میکروگرم در میلی‌لیتر) تحت تیمار قرار گرفتند. در رابطه با گروه کنترل از غلظت‌های مشابه بافر PBS استفاده شد. برای تعیین میزان زنده‌بودن سلول، از تست MTT استفاده گردید. تمام آزمایش‌ها در دمایی اتاق (25 درجه سانتی‌گراد) انجام گرفت و سه بار تکرار گردید.

بررسی توان زیستی سلول‌ها به روش MTT:

در این مطالعه به منظور بررسی توان زیستی سلول‌ها، از روش رنگ‌سنجی MTT استفاده شد. در روش MTT، آنزیم‌های دهیدروژناز در سلول‌های زنده با فعالیت آنزیمی خود منجر به تبدیل شدن MTT به رنگ فورمازان می‌شوند؛ بنابراین میزان فورمازان تولیدشده، متناسب با تعداد سلول‌های زنده خواهد بود.

برای انجام تست MTT، به منظور بررسی سمیت سلولی گالیک اسید و پاراکوماریک اسید، بعد از طی شدن زمان تیمار به مدت 24 ساعت، محیط کشت رویی دور ریخته شد و

در میان ترکیبات فنولی مختلف، اسید گالیک (۳،۴،۵-تری هیدروکسی بنزوئیک اسید) از ترکیبات فنولیک با وزن مولکولی کم می‌باشد. گالیک اسید در نوشیدنی‌ها، آجیل، سماق، برگ چای، پوست درخت بلوط و توت فرنگی، آناناس، موز، لیمو، انگور قرمز، پوست سیب و سایر گیاهان دارویی مختلف یافت می‌شود (8). گالیک اسید به عنوان یک آنتی‌اکسیدان قوی، به سلول‌های بدن در محافظت از صدمات اکسیداتیو کمک می‌کند. فعالیت‌های بیولوژیکی مختلفی برای گالیک اسید گزارش شده است که خواص ضد باکتریایی، ضد التهابی و ضد ویروسی از آن جمله هستند؛ همچنین گالیک اسید به عنوان یک ماده القاکننده آپوپتوز شناخته شده است (9). علاقه عمده به گالیک اسید مربوط به فعالیت ضد توموری آن است. فعالیت ضد سرطان گالیک اسید در سلول‌های سرطانی مختلف مانند: لوسمی، سرطان پروستات، سرطان ریه، معده، کولون، پستان، سرطان دهانه رحم و مری گزارش شده است (10، 11)؛ علاوه بر آن گالیک اسید به عنوان یک آنتی‌اکسیدان طبیعی برای به دام انداختن ROS¹ شناخته شده است. گالیک اسید به عنوان یک آنتی‌اکسیدان، یک ترکیب شیمیایی گیاهی مفید برای پیشگیری از سرطان است (8).

کوماریک اسید از گروه ترکیبات فنولی و یکی از مشتقات سینامیک اسید است که دارای سه ایزومر o-کوماریک اسید، m-کوماریک اسید و p-کوماریک اسید می‌باشد. p-کوماریک اسید (پاراکوماریک اسید)، فراوان‌ترین ایزومر آن در طبیعت می‌باشد و به طور گسترده‌ای در میوه‌ها و سبزی‌هایی مانند: سیب، گلابی، بادام زمینی، گوجه فرنگی، انگور، جو و چای یافت می‌شود. p-کوماریک اسید دارای خواص آنتی‌اکسیدانی می‌باشد و همچنین مطالعات نشان داده است که فعالیت ضد توموری آن، خطر سرطان کولون را کاهش می‌دهد (12، 13). هدف از مطالعه حاضر، بررسی اثر ترکیبات فنولی، گالیک اسید و پاراکوماریک اسید بر سلول‌های سرطانی سینه انسانی رده MDA-MB-231 بود.

¹ Reactive Oxygen Species

متفاوت از گالیک اسید و پاراکوماریک اسید به مدت 24 ساعت انکوبه شدند. پس از طی شدن زمان مورد نظر، سلول‌ها با میکروسکوپ اینورت نوری و بزرگ‌نمایی 40x مورد مطالعه قرار گرفتند.

یافته‌ها

اثر سمیت سلولی گالیک اسید بر سلول‌های سرطانی

سینه انسانی رده MDA-MB-231:

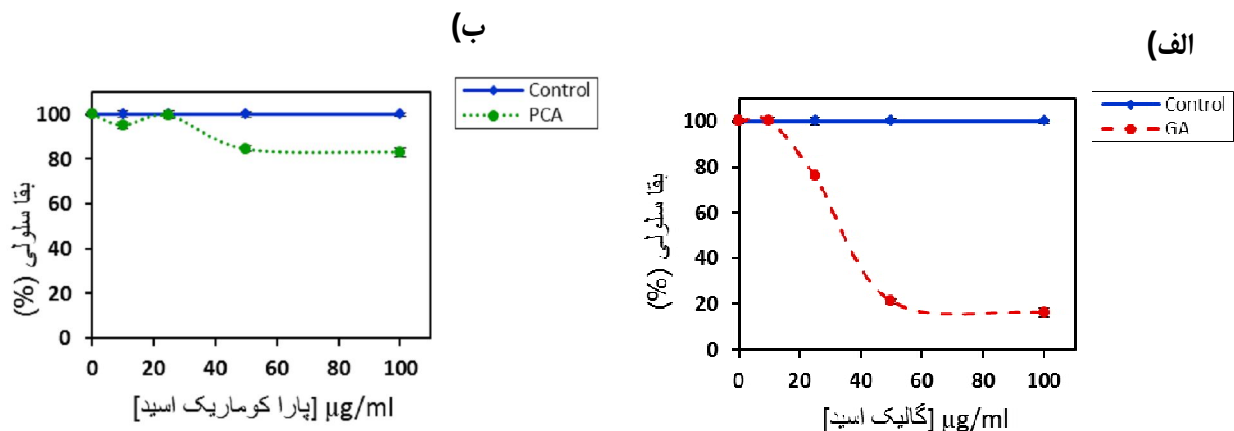
برای بررسی اثر گالیک اسید بر تکثیر و بقای سلول‌های سرطان سینه انسان، سلول‌ها به مدت 24 ساعت در معرض غلظت‌های مختلف از گالیک اسید شامل: 0، 10، 25، 50 و 100 میکروگرم بر میلی‌لیتر قرار گرفتند. شکل 2-الف پاسخ سلول‌های سرطانی MDA-MB-231 به ترکیب گالیک اسید را نشان می‌دهد. همان‌طور که در شکل 2-الف مشاهده می‌شود، اسید گالیک منجر به کاهش بقای سلول در مقایسه با گروه کنترل گردید. سمیت سلولی گالیک اسید در غلظت 100 میکروگرم در میلی‌لیتر حدود 84 درصد (بقای سلولی 16 درصد) بود. با توجه به نتایج به دست آمده در این آزمایش، غلظت IC₅₀ برای گالیک اسید در حدود 40 میکروگرم بر میلی‌لیتر بود.

سلول‌ها دو بار با بافر فسفات‌سالین (PBS) شستشو داده شدند؛ سپس به هر چاهک 0/5 میلی‌گرم بر میلی‌لیتر MTT اضافه شد و پلیت‌ها در انکوباتور برای مدت 4 ساعت قرار گرفتند. پس از طی شدن زمان مورد نظر چاهک‌ها تخلیه شدند و به هر کدام 100 میکرولیتر از محلول دی‌متیل سولفاکساید (DMSO) اضافه شد. DMSO به عنوان حلال بلورهای فورمازان عمل می‌کند و باعث ایجاد رنگ بنفش با شدت‌های مختلف بسته به زنده بودن یا مردن سلول می‌شود.

جذب نوری سلول‌ها در هر چاهک برای بررسی درصد توان زیستی سلول‌ها (بقا سلول‌ها) به وسیله دستگاه الیزا ریدر (Hyperion, Inc., FL, U.S.A.) در طول موج 570 نانومتر در مقایسه با جذب نوری گروه کنترل منفی (سلول‌های بدون تیمار) مورد بررسی قرار گرفت. داده‌های به دست آمده با نرم‌افزار Origin 2017 تحلیل گردید و بر روی نمودار آورده شد. تمامی آزمایش‌ها سه بار تکرار شدند و داده‌ها به صورت $\pm$ SD نشان داده شدند.

بررسی مورفولوژی سلول‌ها میکروسکوپ اینورت نوری

به منظور بررسی مورفولوژی سلول‌های سرطانی سینه انسانی رده MDA-MB-231 در معرض تیمار با غلظت‌های



شکل 2- الف) اثر غلظت‌های مختلف گالیک اسید بر بقای سلول‌های سرطانی سینه انسانی بعد از 24 ساعت تیمار. ب) اثر غلظت‌های مختلف پاراکوماریک اسید بر بقای سلول‌های سرطانی سینه انسانی بعد از 24 ساعت تیمار.

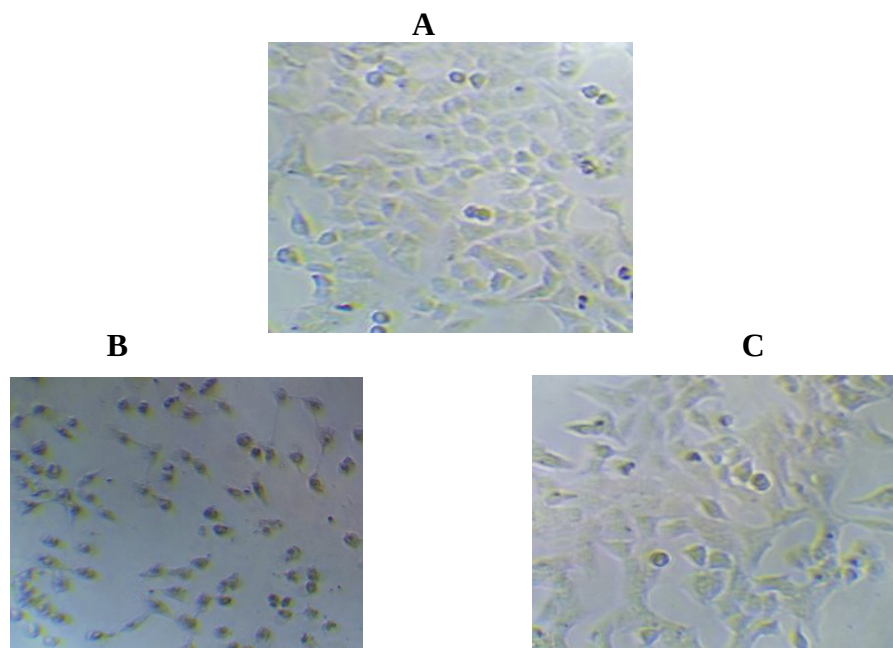
اثر سمیت سلولی پاراکوماریک اسید بر سلول‌های

سرطانی سینه انسانی رده MDA-MB-231:

برای بررسی اثر پاراکوماریک اسید بر تکثیر و بقای سلول‌های سرطان سینه انسان، در آزمایشی مشابه سلول‌ها به مدت 24 ساعت در معرض غلظت‌های مختلف از پاراکوماریک اسید شامل: 0، 10، 25، 50 و 100 میکروگرم بر میلی‌لیتر قرار گرفتند. شکل 2-ب پاسخ سلول‌های سرطانی MDA-MB-231 به ترکیب پاراکوماریک اسید را نشان می‌دهد. همانطور که در شکل 2-ب مشاهده می‌شود، تیمار سلول‌ها با پاراکوماریک اسید تغییر محسوسی در بقای سلول در مقایسه با گروه کنترل ایجاد نکرد. اثر مهارى پاراکوماریک اسید بر روی بقای سلول‌ها در غلظت 100 میکروگرم بر میلی‌لیتر، در حدود 16 درصد (میزان بقای سلولی حدود 83 درصد) بود.

با توجه به نتایج به دست آمده، به منظور مشاهده اثر سمیت سلولی ناشی از گالیک اسید و پاراکوماریک اسید بر

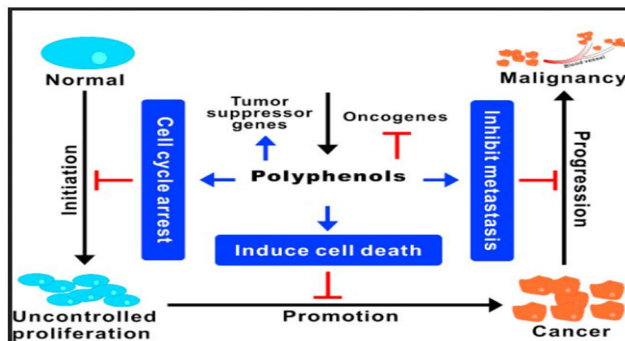
مورفولوژی سلول‌های سرطانی سینه انسانی، سلول‌ها با غلظت‌های متفاوت از ترکیبات (0، 10، 25، 50، 100، میکروگرم در میلی‌لیتر) به مدت 24 ساعت تیمار شدند؛ سپس سلول‌ها با میکروسکوپ اینورت نوری و بزرگ‌نمایی 40x مورد مطالعه قرار گرفتند. همان‌طور که در شکل 3 مشاهده می‌شود، قسمت A و B و C به ترتیب نشان‌دهنده سلول‌های سرطانی سینه انسانی با غلظت صفر میکروگرم بر میلی‌لیتر (کنترل)، سلول‌های سرطانی سینه انسانی در معرض غلظت 100 میکروگرم بر میلی‌لیتر گالیک اسید و پاراکوماریک اسید می‌باشد (شکل 3). همان‌طور که مشاهده می‌شود، در حضور گالیک اسید نسبت به حالت کنترل، از تعداد سلول‌های سرطانی کاسته شده و مورفولوژی سلول‌ها از حالت دوکی‌شکل به حالت گرد و کوچک‌شده تغییر شکل یافت؛ این در حالی است که در مورفولوژی سلول‌های در معرض پاراکوماریک اسید نسبت به حالت کنترل تفاوتی دیده نشد.



شکل 3- مورفولوژی سلول‌های سرطانی سینه انسان رده MDA-MB-231 (بزرگ‌نمایی 40x) در (A) نمونه کنترل و نمونه در معرض غلظت 100 میکروگرم بر میلی‌لیتر از گالیک اسید (B) و پاراکوماریک اسید (C). با توجه به نتایج به دست آمده، می‌توان پیشنهاد داد که اثر بازدارنده اسید گالیک نسبت به اسید کوماریک در غلظت مشابه در سلول‌های سرطانی پستان MDA-MB-231 به عنوان یک مدل از سلول‌های سرطانی سینه انسانی بیشتر می‌باشد.

بحث

مولکولی آنها، اثرات آنها از یک ترکیب به دیگری متفاوت است (17).



شکل 4- تصویر شماتیک برخی از اثرات ضد سرطانی پلی فنول‌های موجود در رژیم غذایی (14)

مطالعات مربوط به ارتباط بین اثرات ضد سرطانی ترکیبات فنولی با ساختار آنها که حاوی گروه‌های عملکردی است، نشان می‌دهد که ترکیبات با تعداد بیشتری از گروه‌های هیدروکسیل، عملکرد ضد سرطانی بهتری در مقایسه با گروه‌های بدون هیدروکسیل یا ترکیبات دارای گروه $-OCH_3$ دارند (18، 19)؛ برای مثال، انتظار می‌رود گالیک اسید حاوی سه گروه هیدروکسیل، در مقایسه با اسیددی‌هیدروکسی‌بنزوئیک یا مونوهیدروکسی‌بنزوئیک اسید مؤثرتر باشد. علاوه بر گروه‌های هیدروکسیل و ساختار حلقه کاتکول، حضور یک زنجیره جانبی اسید چرب کم‌چرب غیراشباع نیز می‌تواند ترکیبات فنولی را قوی‌تر کند؛ به عنوان مثال، مطالعه Lee و همکاران که به منظور بررسی اثربخشی بنزوئیک اسید برای مهار رشد سلول‌های سرطانی انجام شد، نشان داد که سینامیک اسیدهایی که حاوی یک زنجیره جانبی پیروپنیونیک اسید غیر اشباع هستند، عوامل ضد سرطان بهتری می‌باشند (19). بنابراین فنولیک اسیدهای مشتقات بنزوئیک و سینامیک اسید، با جایگزینی هیدروکسیل بالاتر می‌تواند به عنوان کاندیدای بالقوه برای جلوگیری از تکثیر سلول‌های سرطانی مورد توجه قرار گیرد.

مشتقات اسید بنزوئیک مانند اسید گالیک که معمولاً در طبیعت یافت می‌شوند، به دلیل خواص دارویی بهتر، توجه

به دلیل مقاومت سلول‌های سرطانی به شیمی‌درمانی، توسعه داروهای جدید ضد سرطان یک موضوع کلیدی برای درمان سرطان به شمار می‌رود. از این رو محققین در تلاش هستند تا با استفاده از گیاهان دارویی به عنوان مکمل داروهای شیمی‌درمانی، میزان استفاده از داروهای شیمی‌درمانی و در نتیجه عوارض ناشی از آنها را کاهش دهند. بنابراین مطالعه و بررسی عواملی با منشأ طبیعی مانند: ترکیبات به دست آمده از گیاهان که اثرات جانبی کمتری دارند، یکی از مهمترین اهداف تحقیق در حوزه درمان سرطان است. برای این منظور مطالعات گسترده‌ای بر روی گیاهان مختلف صورت گرفته و اثرات ضد سرطانی آنها مورد بررسی قرار گرفته است. امروزه درصد زیادی از ترکیبات ضد سرطانی که برای درمان بیماران سرطانی کاربرد دارد، از منابع گیاهی، دریایی و میکروارگانیسم‌ها به دست می‌آیند. متابولیت‌های ثانویه در گیاهان، دارای اثرات بیولوژیکی متعدد از جمله: اثرات ضد التهابی، ضد سرطانی و ضد درد هستند (14، 15).

پلی فنول‌ها گروه مهمی از فیتوکمیکال‌ها را تشکیل می‌دهند که توجه محققین زیادی را به خود جلب کرده‌اند؛ زیرا مشخص شده است که می‌توانند بر رشد سلول‌های سرطانی تأثیر بگذارند. علاوه بر آن شواهد اولیه از مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که رژیم غذایی حاوی مصرف منظم میوه‌ها و سبزیجات (غنی از پلی فنول‌ها)، به طور قابل توجهی خطر ابتلا به بسیاری از سرطان‌ها را کاهش می‌دهد (16). اثرات ضد سرطانی ترکیبات پلی فنولی به طور عمده به دلیل توانایی در: 1) ایجاد توقف در چرخه سلولی؛ 2) مهار کانال‌های سیگنال انکوژنیک کنترل کننده تکثیر سلولی، آنژیوژنز و آپوپتوز؛ 3) مدولاسیون سطوح ROS؛ 4) تقویت پروتئین‌های سرکوب کننده تومور مانند p53 و 5) افزایش تمایز و تغییر شکل در سلول‌های طبیعی می‌باشد (شکل 4). اگر چه ترکیبات فنولیک فعالیت ضد سرطانی را نشان می‌دهند، به علت تغییرات ساختارها و همچنین اهداف

نتیجه‌گیری

در این مطالعه، مقایسه اثر ضد سرطانی ترکیبات فنولی، گالیک اسید و پاراکوماریک اسید بر سلول‌های سرطانی سینه انسانی رده MDA-MB-231 انجام شد. بین فعالیت ضد سرطانی ترکیبات فنولی با ساختاری که حاوی گروه‌های عامل مثل حلقه‌های آروماتیک و گروه‌های هیدروکسیلیک می‌باشد، ارتباط وجود دارد؛ به‌طوری که ترکیبات با تعداد بیشتری از گروه‌های هیدروکسیل عملکرد ضد سرطانی بهتری در مقایسه با گروه‌های بدون هیدروکسیل یا ترکیبات دارای گروه OCH₃- نشان می‌دهند. همانطور که مورد انتظار بود، با توجه به وجود گروه‌های هیدروکسیل بیشتر در گالیک اسید، اثرات ضد سرطانی و اثر کاهش بقای سلولی در مورد گالیک اسید، بیشتر از پاراکوماریک اسید می‌باشد؛ به‌طوری که در غلظت 100 میکروگرم بر میلی‌لیتر از گالیک اسید، بقای سلولی حدود 16 درصد و در مورد پاراکوماریک اسید با غلظت مشابه در حدود 83 درصد می‌باشد.

همچنین در مطالعه حاضر، تغییرات مورفولوژی سلول‌های سرطانی سینه انسانی رده MDA-MB-231، نتایج به‌دست آمده از تست بقای سلولی را تأیید می‌نماید؛ همچنین نتایج این مطالعه اثرات مثبت گالیک اسید نسبت به پاراکوماریک اسید در غلظت مشابه بر مرگ و میر سلول‌های سرطانی سینه رده MDA-MB-231 را تأیید می‌کند؛ اما انجام مطالعات بیشتر برای نشان دادن کارایی و ایمنی آنها در درمان سرطان ضروری است. مطالعات پایه و بالینی در مورد ترکیبات پلی‌فنولی می‌تواند نقشه راهی برای کاربرد آنها در زمینه پیشگیری و درمان انواع سرطان‌ها ارائه دهد.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از همه افرادی که در انجام این پژوهش کمک کردند، تشکر و قدرانی می‌نمایند.

زیادی را به خود جلب کرده‌اند (20)؛ به‌عنوان مثال در مطالعه Kassi و همکاران بیان شده است، هیدروکسی‌بنزوئیک اسیدها و پروتوکاتچوئیک اسید سمیت سلولی وابسته به دوز بر سلول‌های سرطانی پروستات (PC-3) و پستان (MCF-7) نشان می‌دهند (21). این ترکیبات باعث ایجاد آپوپتوز و افزایش سطح لاکتات دهیدروژناز و کاهش پتانسیل غشای میتوکندری می‌شوند؛ علاوه بر آن، این ترکیبات باعث تخریب DNA در سلول‌های سرطانی، ریه، کبد و پروستات می‌شوند (22). به‌طور مشابه، اسید گالیک با تولید گونه‌های اکسیژن واکنشی و توقف سلول‌ها در مرحله G2/M، مانع تکثیر سلول‌های سرطانی می‌شود (20). پاراکوماریک اسید، یک ایزومر فراوان از اسید سینامیک، با افزایش سطح ROS، کاهش پتانسیل غشای میتوکندری و مهار چرخه سلولی در فاز G1، سلول‌های سرطان روده را مهار می‌کند (12). بسیاری از مطالعات، اثربخشی ترکیبات فنولی را در کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی نشان داده‌اند؛ به‌عنوان مثال، پاراکوماریک اسید باعث کاهش بقای سلول‌های HT-29 در غلظت 1400 μmol/L و 1600 μmol/L می‌شود (12). مطالعه Zhao و همکاران نشان داد که گالیک اسید، سلول‌های سرطان دهانه رحم HeLa و HTB-35 را مهار می‌کند (23). مطالعه Shin و همکاران در رابطه با غلظت IC₅₀ گالیک اسید بر سلول‌های سرطانی سینه رده MDA-MB-231، مقدار 80 μg/mL را نشان داد (24)؛ در حالی که در مطالعه ما این غلظت در حدود 40 μg/mL گزارش شد که این اختلاف می‌تواند به‌دلیل شرایط متفاوت دو آزمایش باشد. بررسی‌ها مشخص نموده است که افزایش سطح ROS در درمان با ترکیبات فنولی، استراتژی قابل توجه برای کنترل تکثیر سلول‌های سرطانی است (25)؛ علاوه بر آن هم سینامیک اسید و هم مشتقات بنزوئیک اسید می‌توانند با القای ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، باعث توقف چرخه سلولی شوند و از این طریق مانع از تکثیر سلول‌های تومور گردند (24).

منابع:

- 1- Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev.* 2010; 19(8): 1893-907. Epub 2010 Jul 20.
- 2- Sher DJ. Cost-effectiveness studies in radiation therapy. *Expert Rev Pharmacoecon Outcomes Res.* 2010; 10(5): 567-82.
- 3- Key TJ, Schatzkin A, Willett WC, Allen NE, Spencer EA, Travis RC. Diet, nutrition and the prevention of cancer. *Public Health Nutr.* 2004; 7(1A): 187-200.
- 4- Dapkevicius A. Isolation, identification and evaluation of natural antioxidants from aromatic herbs cultivated in Lithuania [Dissertation on Internet]. Wageningen (NL): Wageningen University, Laboratory for Organic Chemistry; 2002.
- 5- Manach C, Scalbert A, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am J Clin Nutr.* 2004; 79(5): 727-47.
- 6- Abbas M, Saeed F, Anjum FM, Afzaal M, Tufail T, Bashir MS, et al. Natural polyphenols: An overview. *Int J Food Prop.* 2017; 20(8): 1689-99.
- 7- El Gharras H. Polyphenols: food sources, properties and applications – a review. *Int J Food Sci Technol.* 2009; 44(12): 2512-8.
- 8- Badhani B, Sharma N, Kakkar R. Gallic acid: a versatile antioxidant with promising therapeutic and industrial applications. *RSC Adv.* 2015; 5(35): 27540–57.
- 9- Verma S, Singh A, Mishra A. Gallic acid: Molecular rival of cancer. *Environ Toxicol Pharmacol.* 2013; 35(3): 473-85.
- 10- Russell Jr LH, Mazzio E, Badisa RB, Zhu ZP, Agharahimi M, Oriaku ET, et al. Autoxidation of Gallic acid Induces ROS-dependant Death in Human Prostate Cancer LNCaP Cells. *Anticancer Res.* 2012; 32(5): 1595-602.
- 11- You BR, Park WH. Gallic acid-induced lung cancer cell death is related to glutathione depletion as well as reactive oxygen species increase. *Toxicol Vitro.* 2010; 24(5): 1356-62.
- 12- Jaganathan SK, Supriyanto E, Mandal M. Events associated with apoptotic effect of p-Coumaric acid in HCT-15 colon cancer cells. *World J Gastroenterol.* 2013; 19(43): 7726-34.
- 13- Kolahi M, Tabandeh MR, Saremy S, Hosseini SA, Hashemitabar M. The Study of Apoptotic Effect of p-Coumaric Acid on Breast Cancer Cells MCF-7. *J Shahid Sadoughi Univ Med Sci.* 2016; 24(3): 211–21. [Persian]
- 14- Russo GL, Tedesco I, Spagnuolo C, Russo M. Antioxidant polyphenols in cancer treatment: Friend, foe or foil? *Semin Cancer Biol.* 2017; 46: 1-13.
- 15- Wintola OA, Afolayan AJ. Phytochemical constituents and antioxidant activities of the whole leaf extract of *Aloe ferox* Mill. *Pharmacogn Mag.* 2011; 7(28): 325-33.
- 16- Lefranc F, Tabanca N, Kiss R. Assessing the anticancer effects associated with food products and/or nutraceuticals using in vitro and in vivo preclinical development-related pharmacological tests. *Semin Cancer Biol.* 2017; 46: 14-32.
- 17- Fresco P1, Borges F, Marques MP, Diniz C. The anticancer properties of dietary polyphenols and its relation with apoptosis. *Curr Pharm Des.* 2010; 16(1): 114-34.
- 18- Chen M, Meng H, Zhao Y, Chen F, Yu S. Antioxidant and in vitro anticancer activities of phenolics isolated from sugar beet molasses. *BMC Complement Altern Med.* 2015; 15: 313.
- 19- Lee YJ, Liao PH, Chen WK, Yang CC. Preferential cytotoxicity of caffeic acid phenethyl ester analogues on oral cancer cells. *Cancer Lett;* 2000; 153(1-2): 51-6.
- 20- Shahrzad S, Aoyagi K, Winter A, Koyama A, Bitsch I. Pharmacokinetics of gallic acid and its relative bioavailability from tea in healthy humans. *J Nutr.* 2001; 131(4): 1207-10.

- 21- Kassi E, Chinou I, Spilioti E, Tsiapara A, Graikou K, Karabournioti S, et al. A monoterpene, unique component of thyme honeys, induces apoptosis in prostate cancer cells via inhibition of NF- κ B activity and IL-6 secretion. *Phytomedicine*. 2014; 21(11): 1483-9.
- 22- Yin MC, Lin CC, Wu HC, Tsao SM, Hsu CK. Apoptotic effects of protocatechuic acid in human breast, lung, liver, cervix, and prostate cancer cells: potential mechanisms of action. *J Agric Food Chem*. 2009; 57(14): 6468-73.
- 23- Zhao B, Hu M. Gallic acid reduces cell viability, proliferation, invasion and angiogenesis in human cervical cancer cells. *Oncol Lett*. 2013; 6(6): 1749-55.
- 24- Shin SY, Yoon H, Ahn S, Kim DW, Bae DH, Koh D, et al. Structural properties of polyphenols causing cell cycle arrest at g1 phase in HCT116 human colorectal cancer cell lines. *Int J Mol Sci*. 2013; 14(8): 16970-85.
- 25- Mileo AM, Miccadei S. Polyphenols as Modulator of Oxidative Stress in Cancer Disease: New Therapeutic Strategies. *Oxid Med Cell Longev*. 2016; 2016: ID 6475624.