

فصلنامه علمی - پژوهشی طب مکمل، شماره ۳، پاییز ۱۳۹۵

نحوه‌ی عملکرد ترکیبات زیست‌فعال ضدسرطانی موجود در گیاه انار

سیدعباس میرجلیلی^{*۱}

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

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

چکیده

مقدمه: گیاه انار گونه‌ای بومی ایران است که طی سال‌های اخیر به دلیل مصارف متعدد در تغذیه و داروسازی، توجه زیادی را به خود معطوف کرده است. به دلیل اینکه قسمت‌های مختلف درخت انار از ترکیبات زیست‌فعال خاصی همانند پلی‌فنل‌ها، اتوسیانین‌ها، اسیدهای چرب کونژوگه و غیره برخوردار است، اثرات متعدد دارویی همچون خواص آنتی‌اکسیدانی، ضد میکروبی، ضد دیابتی و ضد سرطانی از آن گزارش شده است.

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

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

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

کلیدواژه‌ها: ترکیبات زیست‌فعال، گیاه ضد سرطان، نحوه‌ی عملکرد.

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

مقدمه

سرطان، دومین عامل مرگ در بین عموم مردم و اولین عامل مرگ در افراد مسن محسوب می‌شود (۱). برحسب گزارش سالانه‌ی آژانس بین‌المللی تحقیقات سرطان، سرطان ریه با ۱۳٪، شایع‌ترین نوع سرطان است و پس از آن سرطان پستان با ۱۱.۹٪، سرطان روده‌ی بزرگ (کولون) با ۹.۷٪ و سرطان پروستات با ۷.۹٪ بیشترین نوع سرطان در دنیا است (۲). در ایران، نرخ متوسط شیوع سرطان ۷۱۳۴ نفر در هر یک‌صد هزار نفر می‌باشد و سالانه ۵۵ هزار نفر در ایران بر اثر سرطان جان می‌دهند (۳).

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

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

گیاهان به‌عنوان منبع عظیمی از مواد درمانی از قدیم‌الایام

مورد استفاده بوده‌اند. کشف و توسعه‌ی داروهای جدید نیز به گیاهان دارویی وابسته است (۱۰). کاربرد گیاهان در معالجه‌ی سرطان تاریخچه‌ای طولانی دارد و به زمان‌های کهن برمی‌گردد. مهم‌ترین ترکیبات گیاهی جدا شده از گیاهان، شامل وین‌بلاستین، وین‌کریستین، مشتقات کامپوتوتسین، مشتقات اپی‌پودوفیلوتوکسین و پاکلی‌تاکسول می‌شوند (۱۱). علاوه بر این، مستندات زیادی در خصوص خواص پیش‌گیرندگی انواع متعددی از گیاهان در مقابل سرطان که به‌صورت غذا، میوه‌جات، ادویه و سبزیجات مصرف می‌شوند، وجود دارد. مواد مغذی گیاهی^۱ متعددی در میوه‌جات، گیاهان دارویی و ادویه‌جات یافت می‌شوند که به‌عنوان عوامل بالقوه‌ی پیش‌گیرنده در مقابل سرطان از طریق ممانعت از تولید بیش از حد مواد شیمیایی سمی درون بدن و افزایش فرایندهای سمیت‌زدایی بدن عمل می‌کنند (۱۲ و ۱۳).

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

مواد و روش‌ها

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

^۱ Phytonutrients

مشمول بر ۸۵.۴٪ آب، ۱۰.۶٪ مجموع مواد قندی، ۱.۴٪ پکتین و ۱-۰.۲٪ پلی فنل‌ها می‌شود (۲۳). آب انار نسبت به سایر آب‌میوه‌ها (شامل آب‌آلبالو، آب‌سیب، آب‌انبه، آب-پرتقال، آب‌اناناس، آب‌انگور قرمز) از ترکیبات فنلی بیشتری برخوردار است و ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی آن بالاست و توانایی زیادی در مهار رادیکال‌های مختلف دارد (۲۴).

انتوسیانین‌ها که فلاونوئیدهایی با توان آنتی‌اکسیدانی هستند در آب‌میوه‌ی انار به‌وفور دیده می‌شوند. همچنین مواد معدنی متعددی در آب‌میوه‌ی انار یافت می‌شوند (۲۳)، در دانه‌ی انار ترکیبات روغنی و چرب زیادی یافت می‌شود (۱۲). در پوست میوه‌ی انار ترکیبات زیست‌فعال زیادی وجود دارند. فلاونوئیدها و تانن‌ها در پوست میوه‌ی انارهای خودرو، فراوان‌تر از انارهای کاشته‌شده وجود دارند. پلی‌ساکاریدهای پیچیده‌ی حاصل از پوست میوه‌ی انار مورد مطالعه قرار گرفته و تا اندازه‌ای شناخته‌شده هستند (۱۲). ترکیبات شیمیایی اصلی موجود در اجزاء مختلف گیاه انار در جدول‌های شماره‌ی ۱ و ۲ فهرست شده و برخی از ساختارهای شیمیایی آن‌ها در شکل شماره‌ی ۱ آمده است.

۲- فعالیت‌های زیست‌شناختی و ضدسرطانی

آب‌میوه، دانه و پوست میوه‌ی انار منابعی از مواد غذایی متعدد هستند و تمام اجزای میوه‌ی انار برای مقاصد دارویی مختلف مورد استفاده قرار می‌گیرند. اعتقاد بر این است که انارهای شیرین بیشتر ملین هستند؛ درحالی‌که انارهایی که کمتر شیرین هستند برای ناراحتی‌های ورم معده و در دردهای قلبی مفیدترند (۲۳). به‌هرحال، ترکیبات بیوشیمیایی موجود در انار دارای فعالیت‌های زیست‌شناختی آنتی‌اکسیدانی، خواص ضد میکروبی و ضدباکتریایی، بهبود دیابت و بیماری‌های قلبی و ضدسرطان هستند (۲۳). آب‌میوه‌ی انار فعالیت‌های زیست‌شناختی بسیار خوبی همچون ضدسرطانی، ضدباکتریایی، ضداسهال، ضدقارچی، ضدجوش، فعالیت آنتی‌اکسیدانی دارد و از توانایی از بین بردن رادیکال‌های آزاد و تقویت سیستم ایمنی بدن، پیشگیری از بیماری‌های قلبی و فیبروز کبدی و جلوگیری از پراکسیداسیون لیپید حتی در غلظت‌های پایین‌تر از

انار و ضدسرطان، صورت گرفت. فهرست نتایج، نشان‌دهنده‌ی بالغ‌بر ۵۷۲۰ مقاله‌ی منتشرشده بود. با توجه به موضوع مقاله، از مقالات معتبر چاپ‌شده در مجله‌های علمی - پژوهشی، با کلمات محدودکننده‌ی نوع سرطان، کاوش ادامه یافت. مطالعه و گزارش نوع عملکرد ترکیبات زیستی انار، متغیر دیگری برای انتخاب نوع مقاله بود. همچنین در این تحقیق سعی شد از منابع جدید استفاده شود؛ به همین منظور گزارش‌های ثبت‌شده از سال ۲۰۱۰ به بعد مبنای مطالعه قرار گرفت که ۴۰۸۰ گزارش علمی ثبت‌شده را نشان داد. از سایت‌های PubMed، google، Researchgate، Science direct و scholar و کتابخانه‌ی مجازی (گیگالیب) جهت دریافت متن کامل مقالات استفاده شد. درنهایت، بالغ‌بر ۷۸ مقاله و کتاب جهت استفاده انتخاب شد.

یافته‌ها و بحث

۱- ترکیبات زیست‌فعال^۱ موجود در انار

تلاش‌های زیادی طی چند دهه‌ی اخیر برای جداسازی و تعیین ساختار ترکیبات انار صورت گرفته است. انار یک منبع طبیعی از ترکیبات فنلی است که حاوی آنتی‌اکسیدان‌هایی همچون تانن، پلی‌فنل، فلاونوئید، اسیدهای آلی و ویتامین C می‌باشد. سایر آنتی‌اکسیدان‌های انار شامل توکوفرول‌ها و انتوسیانین‌ها هستند که خواص پیش‌گیرنده و درمانی آن‌ها به اثبات رسیده است. خواص بیوشیمیایی این مواد شیمیایی گیاهی اغلب به‌واسطه‌ی خواص احیاکنندگی آن‌هاست که آن‌ها را به‌عنوان عوامل احیاکننده، دهندگان هیدروژن، خاموش‌کنندگان اکسیژن منفرد و حتی مولکول‌های با توان کلات‌کنندگی یون‌های فلزی می‌شناسند (۲۲).

از آب‌میوه‌ی انار که شناخته‌شده‌ترین و پرمصرف‌ترین بخش گیاه است، مواد زیست‌فعالی همچون قندهای ساده، اسیدهای آلی آلیفاتیک، اسیدگالیک، اسیدلاژیک، کوئینیک‌اسید، فلاونول‌ها، اسیدهای آمینه، مواد معدنی و اسیداسکوربیک گزارش شده است (۱۲). آب‌میوه‌ی انار

^۱ Bioactive compounds

ویتامین E برخوردار است (۱۲).

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

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

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

التهاب یا شرایط پیش‌التهابی می‌تواند علامت‌دهی^۳ سلولی را فعال کند و منجر به آغاز سرطان ناشی از آسیب DNA و تغییرات اپی‌ژنتیک شود و روش‌های علامت‌دهی التهابی می‌توانند به‌عنوان نشانه‌ای برای پیشگیری از سرطان لحاظ شوند (۱). خواص ضدالتهابی انار در گزارش‌های متعددی

بیان شده است (۲۸). برای مثال، عصاره‌گیری سرد روغن دانه‌ی انار فعالیت ضدالتهابی دارد و آنزیم‌های سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز را در شرایط در شیشه^۴ متوقف می‌کند. علاوه‌براین، عصاره‌ی استونی میوه‌ی کامل انار فسفریلاسیون چندین سیتوکین آزادشده با پرتودهی با UV-B سلول‌های کراتینی^۵ را بازمی‌دارد و مکانیسم تأثیر بر این کار، وابسته به NF- κ B است (۹). الاژی‌تانن‌ها و انتوسیانین‌ها فراوان‌ترین پلی‌فنل‌های موجود در آب‌میوه‌ی انار هستند. الاژی‌تانن‌ها یک گروه پیچیده از پلی‌فنل‌ها هستند که با یک یا چند هگزاهیدروکسی‌دی‌فنیل^۶ (HHDP) شناخته می‌شوند و اتصال نیمی از آن قند معمولاً گلوکز استریفیه می‌شود. الاژی‌تانن‌های موجود در آب‌میوه‌ی انار حدود ۱۵۰۰ تا ۱۹۰۰ میلی‌گرم در لیتر است (۱۰). این جزء میوه‌ی انار حاوی چندین نوع الاژی‌تانن از جمله پونیکالائین و سایر تانن‌های کوچک‌تر همچون پونیکالین^۷ و گالائیک‌اسید^۸ است. پونیکالائین‌ها اختصاصی انار هستند و وزن مولکولی بالغ بر ۱۰۰۰ دارند. طی فرایند آب‌گیری میوه، میوه‌ی کامل تحت فشار قرار می‌گیرد و الاژی‌تانن‌ها به مقدار قابل توجهی به داخل آب‌میوه وارد می‌شوند و میزان آن را به ۲ گرم در لیتر می‌رسانند. میوه‌ی انار همچنین حاوی مقادیر کمی از اسیدالائیک است و تخمین زده می‌شود که حدود ۱۵ میلی‌گرم در لیتر در آریل‌های تازه وجود داشته باشد (۷). پونیکالائین و الاژی‌تانن‌ها که اجزاء کوچک‌تر الاژی‌تانن‌ها هستند، مشخصاً اثرات موتازن‌های مختلف (همچون سدیم‌آزید، متیل‌متان سولفونات، بنزوپیرن، و ۲-آمینوفلورنئورین) را با حداکثر بازدارندگی موتازنی بالغ بر ۹۰٪ بی‌تأثیر می‌کنند (۱). الاژی‌تانن‌ها در شرایط فیزیولوژیک معده کاملاً پایدار هستند. شرایط اسیدی (HCl، PH=1.8-2.0) و آنزیم‌های معده، الاژی‌تانن‌ها را به الاژی‌تانن‌ها تجزیه‌ی هیدرولیز نمی‌کنند و تجزیه‌ی الاژی‌تانن‌ها

⁴ *In vitro*

⁵ Keratinocytes

⁶ hexahydroxydiphenoyl

⁷ punicalin

⁸ gallic acid

¹ chemopreventive

² chemotherapeutic

³ signaling

ناپایداری و سریعاً به اسیدهای فنلی و الدی‌دهای مرتبط از طریق شکستن حلقه‌ی C تجزیه می‌شوند (۲۷).

۲-۲: انار و سرطان پوست

سرطان پوست، یک نفر از هر هفت نفر آمریکایی را در سال مبتلا می‌کند و شایع‌ترین شکل سرطان در آمریکاست. سرطان پوست در دو قاره‌ی آمریکا و استرالیا به خاطر موقعیت جغرافیایی‌شان شیوع بیشتری دارد. سرطان پوست می‌تواند ناشی از اثر تشعشع یا مواد شیمیایی سرطان‌زا باشد. عدم تعادل اکسیدان / آنتی‌اکسیدان ناشی از نور ماوراء بنفش، منجر به تشکیل گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) می‌شود که آسیب سلولی را سبب می‌شوند. تشعشع ماوراء بنفش، عامل تولید طیفی از اثرات نامطلوب است که از آن جمله است: آفتاب‌سوختگی، سالخوردگی نوری^۴، سرکوب سیستم ایمنی^۵، بیماری‌های قارچی ناشی از نور^۶، و جهش‌های DNA که می‌توانند در نهایت، به سرطان بیانجامد (۳۲). ظرفیت آنتی‌اکسیدانی درون‌زاد، مهم‌ترین عامل تعیین‌کننده‌ی پاسخ پوست به تنش اکسیداتیو ناشی از اشعه‌ی ماوراء بنفش است. مشتقات انار برای کارایی احتمالی حفاظت شیمیایی سرطان پوست مورد بررسی قرار گرفته‌اند. با استفاده از کشت‌های سلولی تک‌لایه‌ی کراتینوسیت‌های اپیدرمی طبیعی انسان، اثرات حفاظتی عصاره‌ی انار علیه تشعشعات UV-A و UV-B ارزیابی شده است. تحقیقات نشان داده است که عصاره‌ی انار، از افزایش ناشی از UV-A در فسفریلاسیون ERK1/2 MAP کیناز و STAT-3 و AKT / mTOR / p70S6 کیناز، و نیز توقف چرخه‌ی سلولی القا شده در فاز G1 ممانعت می‌کند (۳۲). علاوه بر این، فسفریلاسیون ناشی از UV-B در MAP کینازها^۷ و فعال‌سازی و جابه‌جایی هسته‌ای NF-κB، با تیمار عصاره‌ی انار متوقف شده است (۲۹). سایر مطالعات صورت گرفته در خصوص اثر عصاره‌های بخش‌های مختلف انار روی حفاظت نوری

اتفاق نمی‌افتد. گزارش شده است که معده محل جذب الازیک‌اسیدهای آزاد است و الازی‌تان‌ها جذب نمی‌شوند (۳۱). الازی‌تان‌های انار، اسیدالازیک را در روده رها می‌کنند و این ترکیب، جذب کمی در روده‌ی کوچک دارد؛ در مقابل، الازیک‌اسید عمدتاً به‌وسیله‌ی میکروارگانیزم‌های روده در محفظه‌ی شکمی متابولیزه شده و به اورولیتین‌ها^۱ همچون اورولیتین A و B و اورولیتین ۸-متیل‌اثر تبدیل می‌شود. این متابولیت‌ها، غلظت پلاسمای مربوط را به ۳ تا ۵ میکرومول پس از مصرف آب‌میوه‌ی انار می‌رسانند. متابولیت‌های جذب‌شده با گلوکورونیک‌اسید کونژوگه شده و یا برای تبدیل شدن به مشتقات اتری متیله می‌شوند (۲۷).

علاوه بر الازی‌تان‌ها، میوه‌ی انار منبع مهمی از انتوسیانین‌هاست. انتوسیانین‌های موجود در انار شامل ۳-گلوکوزیدها، ۳ و ۵ دی‌گلوکوزیدهای دلفینیدین، سیانیدین و پلارگونیدین هستند. مقدار کل انتوسیانین‌های موجود در میوه‌ی انار در آریل‌های تازه بیشتر از مقدار آن‌ها در آریل‌های منجمدشده است (۳۰۶ میلی‌گرم در لیتر برای آریل‌های تازه و ۱۷۲ میلی‌گرم در لیتر برای آریل‌های منجمدشده). این موضوع برای آب‌میوه‌های تجاری ساده^۲ نسبت به آب‌میوه‌های تجاری حاصل از کنسانتره (۳۸۷ گرم در لیتر برای آب‌میوه‌ی مستقیم استخراج‌شده در برابر ۱۶۲ میلی‌گرم در لیتر برای آب‌میوه‌ی کنسانتره‌ای) نیز صادق است (۳۰).

اسیدیته‌ی (PH) معده باعث می‌شود که انتوسیانین‌ها به شکل کاتیون فلاویلیوم^۳ باقی بمانند که پایدارترین شکل انتوسیانین‌هاست. خنثی بودن اسیدیته (PH) در روده‌ی بزرگ و کوچک، پایداری انتوسیانین‌ها را کم می‌کند و این مولکول‌ها را به طیفی از متابولیت‌ها تبدیل می‌کند. مواجهه‌ی انتوسیانین‌های مختلف با میکروفلور شکمی منجر به دگلیکوزیلاسیون و دمتیلاسیون سریع آن‌ها به اگلیکون‌های مرتبط می‌شود. اگلیکون‌ها در PH خنثی

⁴ photo-aging

⁵ immuno-suppression

⁶ photo-dermatoses

⁷ MAP Kinases (MAPKs)

¹ Urolithins

² single strength

³ flavylum

سرطان را می‌توان از رسوراترول^۶ موجود در انگور، سولفورافان^۷ در کلم بروکلی، ارگانوسولفیدها^۸ در گیاه سیر و گونه‌های دیگر جنس پیازها^۹، لیمونن^{۱۰} و پرلیلیل الکل^{۱۱} از بخش لیپیدی پوست مرکبات، ایزوفلاون‌ها (همچون ژنیستین^{۱۲} و دایدزئین^{۱۳}) و انترودیول^{۱۴} از روغن بزرک کتان، کاتشین‌ها از چای سبز و لیکوپن از گوجه‌فرنگی نام برد. انار به‌عنوان یک منبع غنی از ترکیبات پلی‌فنلی مشتمل بر انتوسیانین‌ها و تانن‌های هیدرولیز شونده، فعالیت آنتی‌اکسیدانی به‌مراتب قوی‌تری نسبت به چای سبز دارد (۳۳).

مطالعات اولیه توسط آلبرت و همکاران (۲۰۰۴) نشان داد که آب میوه و روغن حاصل از انار تکثیر سلولی را متوقف می‌کند و اپوپتوزی را در دودمان‌های سلول‌های سرطانی پروستات وابسته و غیر وابسته به اندروژن القا می‌کند. قابل توجه اینکه انار سمیت سلولی در سلول‌های طبیعی اپی-تلیال پروستات را باعث نمی‌شود. علاوه‌براین، مشتقات انار رشد سرطان پروستات در موش‌های نود^{۱۵} را متوقف می‌کند (۳۴). مشخص شده است که انار اثر بازدارندگی خود را علیه سرطان پروستات از طریق تنظیم کاهشی^{۱۶} ژن‌های درگیر در سنتز اندروژن اعمال می‌کند (۳۵).

علامت‌دهی ساختاری NF-κB^{۱۷} در سرطان پروستات غیر وابسته به اندروژن، مشاهده شده است و اغلب به‌عنوان شاخصی برای عود تومور بعد از عمل جراحی استفاده می‌شود. عصاره‌ی انار علامت‌دهی NF-κB را هم در مدل *In vitro* و هم در مدل *In vivo* متوقف می‌کند. مشخص شده است که القای اپوپتوزی در شیشه با انار به

پوست در جدول شماره‌ی ۳ آمده است.

طی سال‌های اخیر، توجه زیادی به مواد گیاهی برای حفاظت پوست در برابر خسارت ناشی از تشعشعات ماوراء بنفش، به‌عنوان اثرات بازدارنده‌ی شیمیایی - نوری^۱ شده است.

انار در دو مرحله برای کارایی حفاظت شیمیایی در برابر سرطان پوست روی الگوی تومورزایی پوست موش مورد مطالعه قرار گرفته است. تومورهای پوست ابتدا در موش‌های CD-1 با کاربرد ۷ و ۱۲ دی‌متیل‌بنزانتراسن^۲ (DMBA) و پس‌از آن، مصرف دوهفته‌ای ۱۲-اورتو-ترادکانوئیل فوربول^۳ استات (TPA) آغاز شد.

با استفاده از کراتینوسیت‌های اپیدرمی طبیعی انسان^۴ به‌عنوان یک سیستم آزمونی، اثرات بازدارنده‌ی شیمیایی-نوری گیاه انار علیه تشعشعات UVA و UVB مشخص شده است (۲۹، ۳۱).

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

۳-۲: سرطان پروستات

سرطان پروستات یکی از شایع‌ترین انواع سرطان در مردان است که آمار نسبتاً بالایی در دنیا دارد و از هر ۶ مرد یک نفر به این نوع سرطان مبتلا می‌شود و از هر ۳۴ نفر مبتلا به سرطان پروستات، یک نفر می‌میرد (۳۳). مطالعات اپیدمیولوژیک پیشنهاد می‌دهند که مصرف یک رژیم غذایی غنی از ترکیبات شیمیایی گیاهی^۵ که شامل میوه‌ها و سبزیجات می‌شود، خطر ابتلا به این نوع سرطان را کاهش می‌دهد. تعدادی از ترکیبات شیمیایی مؤثر در درمان

⁶ resveratrol

⁷ sulforaphane

⁸ Organosulphids

⁹ Allium

¹⁰ limonene

¹¹ perillyl alcohol

¹² genistein

¹³ daidzein

¹⁴ enterodiols

¹⁵ nude: این موش‌های آزمایشگاهی دارای جهش ژنتیکی هستند و فاقد غده-*nude*

سیستم ایمنی ندارند. T_H۱ می‌باشند و به‌واسطه‌ی کاهش زیاد سلول‌های

بدن آن‌ها فاقد موست و به همین دلیل، به این نام خوانده می‌شوند.

¹⁶ down-regulation

¹⁷ Constitutive NF-κB signaling

¹ photochemopreventive effects

² 7,12- dimethylbenzanthracene (DMBA)

³ 12-Otetradecanoylphorbol 13-acetate (TPA)

⁴ normal human epidermal keratinocytes (NHEK)

⁵ Phytochemicals

تمام آزمون‌ها در غلظت ۴۷ میکرومول بر لیتر صورت گرفت) و سپس توان ضدتکثیری آن‌ها در سلول‌های سرطانی پستان انسانی با افزایش بیان ژن اروماتاز (MCF-7aro) در غلظت‌های ۲.۳۵ و ۴.۷ میکرومول بر لیتر سنجش شد. اورولیتین B بیشترین فعالیت ضداروماتازی (بیش از ۶۰٪ بازدارندگی) داشت و چنانچه انتظار می‌رفت، بیشترین فعالیت ضدتکثیری روی MCF-7aro داشت (۳۸). کارایی مشخص اورولیتین B می‌تواند به واسطه‌ی جذب بهتر آن در سلول‌ها در مقایسه با سایر ترکیبات باشد (۳۹). البته باید گفت، زمانی که پلی‌فنل‌های انار با هم مورد ارزیابی قرار گیرند، بازدارندگی ضداروماتازی بیشتری دیده می‌شود و چنین به نظر می‌رسد که تأثیر هم‌افزایی ترکیبات وجود دارد. به‌عنوان مثال، Kim و همکاران ثابت کردند که پلی‌فنل‌های حاصل از آب‌میوه‌ی تخمیرشده‌ی انار و عصاره‌ی آبی پوست میوه (0.02 $\mu\text{g/mL}$) بازدارندگی ۶۰ تا ۸۰٪ اروماتاز را باعث می‌شود (۴۰).

توقف تکثیر سلولی که به‌وسیله‌ی ترکیبات مشتق شده از الازی تانن‌ها اعمال می‌شود نیز به‌واسطه‌ی تضاد مستقیم با گیرنده‌ی استروژن که یک مکانیسم مستقل از ضداروماتازی است، مربوط می‌شود. نظر به اینکه تومورهای پستانی نیازمند استروژن برای رشد هستند، ۵۵٪ بازدارندگی فعالیت استروژنی ۱۷-بتاسترادیول^۴ به آب‌میوه‌ی تازه خشک منجمدشده^۵ (۱۰ $\mu\text{g/mL}$) مربوط می‌شود. ترکیبات متعدد انار همچون لوتئولین، کامفرول، کوئرستین و نارینژین توانایی بازدارندگی عمل استروژنی ۱۷-بتاسترادیول طی یک پیوندشدن رقابتی با گیرنده‌ی استروژن را دارند (۴۱).

تحقیقات بیشتر برای بررسی تأثیر ضدتکثیری اعمال شده به‌وسیله‌ی پلی‌فنل‌ها از آب میوه و پوست تخمیرشده‌ی انار (شروع از ۵۰ $\mu\text{g/mL}$) اختصاص یافت. تأثیر اصلی ضدتکثیری روی گیرنده‌ی استروژن به‌علاوه‌ی دودمان

بازدارندگی فعالیت NF- κ B وابسته است. سیرام و همکاران (۲۰۰۷)، خواص ضدتکثیری و پیش-اپوپتوزی عصاره‌ی میوه‌ی انار را هم در شیشه و هم در زیوه ارزیابی کردند. عصاره‌ی انار رشد و قدرت حیات سلول‌های سرطانی پروستات را از طریق تلفیق شبکه‌ی cki-cyclin-cdk با تنظیم افزایشی^۱ P21 و P27 طی توقف فاز G1 مستقل از P53 متوقف می‌کند. این امر با تنظیم کاهش‌ی سیکلین‌های D1 و D2 و E و کینازهای وابسته به سیکلین (cdk) ۲- و ۴- و ۶- فعال در فاز G1 چرخه‌ی سلولی همراه است (۲۲).

۲-۴: سرطان پستان

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

توقف فعالیت استروژن یک استراتژی استواری را برای درمان سرطان وابسته به هورمون پستان نشان می‌دهد. این استراتژی شامل انتاگونیسیم گیرنده‌ی استروژن (ER)^۲ یا توقف سنتز استروژن است. بیوسنتز استروژن به‌وسیله‌ی آنزیم اروماتاز^۳ که تستوسترون را به استرادیول تبدیل می‌کند و یک نشانگر دوگانه‌ی هورمونی است که مستقیماً با بروز سرطان پستان ارتباط دارد، صورت می‌گیرد (۱). ترکیبات الازی تاننی مشتق شده از انار فعالیت ضداروماتازی را نشان می‌دهد و رشد سلول‌های سرطانی پستان در شیشه را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳۷). فعالیت ضداروماتازی برای الازیک‌اسید، گالیک‌اسید، اورولیتین A و B و مشتقات متیله، استیله و سولفات‌های آن‌ها مورد ارزیابی قرار گرفت

¹ Up-regulation
² estrogen receptor
³ aromatase

⁴ 17- β -estradiol
⁵ lyophilized

روند چرخه‌ی سلولی یک مکانیسم پیچیده است که به مضاعف‌شدن میزان DNA سلول‌ها بین مرحله‌ی G1، با گذر از فازهای S و G2، قبل از رسیدن تقسیم سلولی در مرحله‌ی M منجر می‌شود. انجام مراحل چرخه‌ی سلولی به‌وسیله‌ی سیکلین‌ها و کمپلکس‌های کینازهای وابسته به سیکلین (cdk) تنظیم می‌شود. یک عصاره‌ی استانداردشده‌ی انار رشد سلولی را با القای توقف چرخه‌ی سلولی در مرحله‌ی G2/M متوقف می‌کند و با القاء اپوپتوزی روی سلول‌های سرطانی پستان انسان ادامه می‌یابد. معالجه‌ی سلول‌ها با $50 \mu\text{g/mL}$ عصاره‌ی انار برای ۷۲ تا ۹۶ ساعت به‌ترتیب، منجر به بازدارندگی ۵۰ تا ۸۰٪ رشد سلولی می‌شود (۴۴).

رگ‌زایی، فرایندی فیزیولوژیک از تشکیل رگ‌های جدید است و نقش مهمی در ایجاد و گسترش تومورها دارد. Toi و همکاران (۲۰۰۳) ثابت کردند که پلی فنل‌های آب‌میوه‌ی تخمیرشده‌ی انار خواص ضد رگ‌زایی دارند که از طریق تنظیم کاهشی VEGF در گیرنده‌ی استروژن و سلول‌های سرطان پستان (MCF-7) و سلول‌های اپی-تلیال طبیعی پستان انسان (MCF-10A) و تنظیم افزایشی سرکوبگر رگ‌زایی عامل بازدارنده‌ی مهاجرت (MIF) در گیرنده‌ی استروژن منهای سلول‌های سرطان پستان (MDA-Mb-213) صورت می‌پذیرد. علاوه-براین، روی سلول‌های اندوتلیال سرخرگ نافی انسان (HUVECs)^۲ عصاره‌های انار اثرات ضدتکثیری نشان دادند و تشکیل لوله را متوقف کردند (۴۵).

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

۲-۵: سرطان کبد

سلولی (MCF-7)، در مقایسه با گیرنده‌ی استروژن منهای سلول‌ها (MDA-Mb-231) و سلول‌های اپی-تلیال طبیعی پستان انسان (MCF-10A) اعمال شد. اثر ضدتکثیری پلی فنل‌های آب‌میوه‌ی تخمیرشده تقریباً دو برابر بیشتر از پلی فنل‌های آب‌میوه‌ی تازه بود (۴۰). این اختلاف فعالیت می‌تواند با مشخصات فرآیند تخمیر که تجزیه‌ی کمپلکس‌های پلی فنل - قند را شامل می‌شود و منجر به پلی فنل‌های آزاد می‌شود، توضیح داده شود (۱). چندین تحقیق نیز فعالیت اپوپتوزی انار را گزارش کرده‌اند. عصاره‌ی متانولی انار که میزان مواد فنلی کل آن هم‌ارز 331.28 میلی‌گرم گالیک‌اسید است، اپوپتوزی را روی سلول‌های سرطان پستان انسان در غلظت تیمار $100 \mu\text{g/mL}$ القا کرد. علاوه‌براین، از غلظت $200 \mu\text{g/mL}$ به بالا، افزایش بیان ژن Bax و کاهش بیان ژن Bcl-2 رخ داد (۴۲).

اثر پیش‌اپوپتوزی عصاره‌ی انار ($40 \mu\text{g/mL}$) نیز روی سلول‌های سرطانی پستان انسانی در ترکیب با ژنیستین که فیتواستروژنی ایزوفلاونی است (در گیاهانی همچون سویا و باقلا و چند گیاه دیگر یافت می‌شود) و قادر است تا اپوپتوزی را در گیرنده‌ی استروژن + سلول‌های سرطانی پستان ایجاد کند، مورد بررسی قرار گرفته است. القای اپوپتوزی و توقف رشد سلولی این ترکیب بسیار بیشتر از هر کدام از ترکیب‌ها به‌تنهایی بود. این نتایج، نشان می‌دهد که همکاری ژنیستین و انار می‌تواند در همکاری با داروهای ضدسرطان مورد استفاده برای تومور پستان مفید باشد (۱).

تاموکسیفن^۱ اغلب علیه گیرنده‌ی استروژن و سرطان پستان استفاده می‌شود و به‌عنوان یک تعدیل‌کننده‌ی گیرنده‌ی استروژن در بافت‌های پستانی عمل می‌کند. عصاره‌های میوه‌ی انار ($300 \mu\text{g/mL}$) بازدارندگی عمل میتوزنیک استروژن، توقف چرخه‌ی سلولی و اپوپتوزی ناشی از تاموکسیفن در سلول‌های سرطان پستان انسانی را افزایش می‌دهند (۴۳).

² human umbilical vein endothelial cells

¹ Tamoxifen

بیوسنتزی NF- κ B و Wnt/ β catenin که دو مدار مولکولی مرتبط به هم در فیزیولوژی و پاتولوژی کبد در تنظیم تکثیر سلولی، تمایز، ادامه‌ی حیات، التهاب و باززایی هستند، در بازدارندگی سرطان‌زایی کبد به‌وسیله‌ی انار دخالت دارند (۱).

۲-۶: سرطان ریه

عصاره‌ی میوه‌ی انار به‌دست‌آمده از استخراج استونی دانه‌های خوراکی انار اثرات ضدسرطانی روی تومورهای ریه در شرایط در شیشه و در زیوه نشان داده است. فعالیت ضدتکثیری عصاره‌ی میوه‌ی انار (۵۰ تا ۱۵۰ $\mu\text{g/mL}$) هم روی سلول‌های اپی‌تلیال قاعده‌ای حباب‌دار ادنوکارسینومیک انسانی (A549) و هم در سلول‌های برونشی طبیعی انسانی (NHBE) که کمترین تأثیر را در سلول‌های طبیعی نشان می‌دهند و کاهش در زیست‌پذیری بالغ بر ۴۷٪ در بالاترین میزان عصاره‌ی انار مورد بررسی روی سلول‌های A549 دارند، مورد ارزیابی قرار گرفته است (۵۱). علاوه‌براین، تیمار A549 با عصاره‌ی میوه‌ی انار بازدارندگی قابل توجه چرخه‌ی سلولی در فاز G1 را به میزان ۷۲٪ سلول‌ها در بیشترین میزان غلظت مورد استفاده (۱۵۰ $\mu\text{g/mL}$) ایجاد کرد. توقف چرخه‌ی سلولی ایجادشده با عصاره‌ی میوه‌ی انار با یک القاء نشان‌دارشده و وابسته به دوز پروتئین مسؤل عبور از فازهای G1 به S همچون WAF1/p21 و KIP1/p27 همکاری می‌کند. بر این مبنای مشخص شده که تیمار عصاره‌ی میوه‌ی انار باعث تنظیم کاهش‌ی سیکلین‌های D1، D2 و E و نیز cdk2، cdk4 و cdk6 می‌شود که همگی در تنظیم فاز G1 چرخه‌ی سلولی درگیر هستند. به‌علاوه، عصاره‌ی انار باعث تنظیم کاهش‌ی (Ki-67 و PCNA) و توقف نشانگرهای مختلف تکثیر سلولی (MAPK، PI3K/AKT و NF- κ B/p65) می‌شود (۱). اثر ضدسرطانی عصاره‌ی میوه‌ی انار که روی کشت‌های سلولی ریه گزارش شده، به‌وسیله‌ی داده‌های در زیوه تأیید شده است. مصرف خوراکی ۰.۲٪ عصاره میوه‌ی انار (۷/ در آب شرب،

مشخص شده که امولسیون انار اثر حفاظت شیمیایی در برابر سرطان کبد از طریق مکانیسم‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدتکثیری و اپوپتوزی دارد. برای مثال بیشایی و همکاران (۲۰۱۱) دریافتند که امولسیون (۱ یا ۱۰ گرم در کیلوگرم) انار تعداد و سطح گاما گلوتامیل ترانس پپتیداز- مثبت^۱ کانون‌های کبدی کاهش یافته در موش^۲ با معالجه‌ی دی‌اتیل‌نیتروزامین را کاهش می‌دهد. این تأثیر با تنظیم افزایش چندین ژن خانه‌دار^۳ تحت کنترل Nrf2 همچون گلوتاتیون‌اس- ترانسفراز، NAD(P)H کینون اکسیدوردوکتاز ۱، و اوریدین دی‌فسفات گلوکوروئوسیل ترانسفراز همراه است (۴۷). Nrf2 مانند یک حد واسط کلیدی در مسیر NF- κ B تنظیم التهابی عمل می‌کند. در راستای این مشاهدات، امولسیون انار چندین نشانگر التهابی از جمله NO سنتتاز، ۳-نیتروتیروزین، پروتئین شوک حرارتی ۷۰ و ۹۰، COX-2 و NF- κ B القاشده در موش‌ها پس از مواجهه با دی‌اتیل‌نیتروزامین را متوقف کرد (۴۸). درحالی‌که مصرف آب‌میوه‌ی انار (۳۷۷ میلی‌گرم بر کیلوگرم وزن بدن) باعث کاهش میزان کلی سیتوکروم P450 و نیز بیان سیتوکروم P450A2 در جوندگان می‌شود (۴۹)، بیشایی و همکاران (۲۰۱۱) نشان دادند که اثر شیمی‌حفاظتی امولسیون انار به تضعیف فعالیت دی‌اتیل‌نیتروزامین از طریق بازدارندگی سیتوکروم P450 القاشده به‌وسیله‌ی انار قابل استناد است. هرچند که آب‌میوه‌ی انار به‌عنوان یک کمپلکس غذایی هرگز به کبد نمی‌رسد. در حقیقت، مطالعات در *In vivo* ثابت کرده است که مصرف آب‌میوه‌ی انار در متابولسیم دارو و رهاسازی آن دخالت دارد (۵۰).

امولسیون انار (۱ یا ۱۰ گرم بر کیلوگرم) تکثیر سلولی ناشی از تیمار دی‌اتیل‌نیتروزامین در کبد موش را معکوس کرد و اپوپتوزی را از طریق تنظیم افزایش پروتئین پیش‌اپوپتوزی Bax و تنظیم کاهش پروتئین ضد اپوپتوزی Bcl-2 القا کرد. در آزمایش فوق، مشخص شد که مسیرهای متعارف

^۱ γ -glutamyl transpeptidase positive

^۲ Rat

^۳ housekeeping

تأثیرات امیدبخشی روی سرطان خون (لوسمی) دارند. پلی‌ساکارید PSP001 جدا شده از پوست میوه‌ی انار فعالیت آنتی‌اکسیدانی و خاصیت بازدارندگی رشدی روی دودمان‌های سلولی سرطان خون داشت (۵۳). آب‌میوه‌ی انار تأثیر اپوپتوزی معنی‌داری در دودمان‌های سلولی لنفاوی و مغز استخوان سرطان خون داشت که با توقف چرخه‌ی سلولی همراه بود (۵۴).

عصاره‌ی میوه‌ی انار (۶.۲۵٪ و ۱۲.۵٪ حجم در حجم) به‌طور معنی‌داری اپوپتوزی را در دودمان‌های مختلف سلولی لوسمی (چهار لنفوبلاست شامل Jurkat، SUP-B15، MOLT-3 و CCRF-CEM) و چهار دودمان سلولی میلوبلاست (HL-60، THP-1، K562) و KG1a القا کرد. به‌ویژه اینکه، مشخص شد که سلول‌های لنفوبلاستی حساس‌ترین سلول‌های واکنش‌دهنده به انار با ۲۰.۱٪ سلول‌های زیست‌پذیر در CCRF-CEM بعد از تیمار با ۶.۲۵٪ انار برای مدت ۲۴ ساعت و ۰.۰۲٪ بعد از تیمار با ۱۲.۵٪ انار بودند. KG-1a حساس‌ترین سلول‌ها در میان دودمان‌های سلولی میلوبلاستی بود، درحالی‌که THP-1 کمتر به‌وسیله‌ی انار تحت تأثیر قرار گرفته بود. زیست‌پذیری سلول‌های بنیادی هماتوپویتیک^۲ (HSCs) نیز به‌وسیله‌ی عصاره‌ی آب انار متأثر شد اما در مقایسه با اکثریت سلول‌های لوسمی مورد بررسی، گستره‌ی تأثیرگذاری کمتری داشت (۵۴).

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

کاهش معنی‌داری در تکثیر تومور ریه ایجاد کرد. بیشترین کاهش تومور به میزان ۶۱.۶٪ مربوط به تیمار بنزوآپیرن + عصاره‌ی میوه‌ی انار به مدت ۱۴۰ روز و نیز به میزان ۶۵.۹٪ مربوط به آن نیتروزو-تریس-کلرواتیل اوره + عصاره‌ی میوه‌ی انار به مدت ۲۴۰ روز بود. این اثرات با بازدارندگی چندین نشانگر تکثیر سلولی و رگ‌زایی از جمله فسفریلاسیون MAPKs، فعال‌سازی NF-κB و Ki-67 و تکثیر آنتی‌ژن هسته‌ی سلولی، عامل رشد اندوتلیال رگی (VEGF) همراه بود (۲). مجموع این یافته‌ها حاکی از این است که عصاره‌ی میوه‌ی انار همچون یک عامل امیدبخش در شیمی‌درمانی سلول‌های غیر کوچک^۱ سرطان ریه عمل می‌کند (۱).

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

۷-۲: سرطان خون

مطالعات مقدماتی نشان داد که ترکیبات زیست‌فعال انار

² hematopoietic stem cells

¹ non-small

نتیجه گیری

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

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

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

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

¹ all-trans retinoic acid

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

مشتقات	گروه اصلی ترکیبات
گالیک‌اسید، الازیک‌اسید	هیدروکسی بنزوئیک‌اسیدها
کافتیک‌اسید، کلروژنیک‌اسید و پاراکوماریک‌اسید	هیدروکسی سینامیک‌اسیدها
کونیک‌اسید	سیکلیتول کربوکسیلیک‌اسیدها
کاتشین، اپی‌کاتشین، اپی‌گالوکاتشین - ۳- گالات، کوئرستین، کامفرول، لوتئولین، روتین، مشتقات کامفرول و نارینژین	فلاونونوئیدها یا فلاون تریول‌ها
سیانیدین، پلارژینیدین، دلفینیدین	انتوسیانین‌ها
Pedunculagin, Gallagyldilacton, پونیکالین، پونیکالازین، کوریلانین، کازوآرینین،	الازی‌تان‌ها
Granatin B, Tellimagrandin, Granatin A,	الکالوئیدها
پل‌له‌تیرین	

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

برگ‌ها (۱۲)

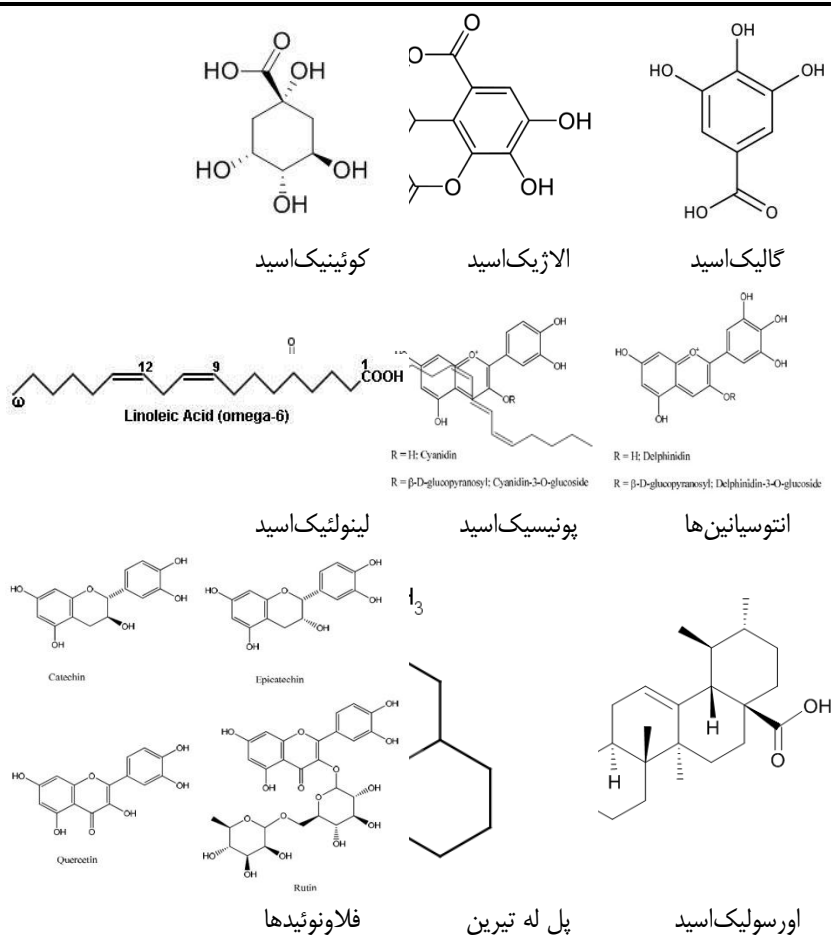
پوست میوه	آب میوه	ریشه و پوست تنه	گل	برگ	دانه
گالیک‌اسید	قندهای ساده			کربوهیدرات‌ها	3,3'-Di-O-methylelagic acid
الازیک‌اسید	اسیدهای آلی‌الفاتیکی			قندهای احیاکننده	3,3',4'-Tri-O-methylelagic acid
پونیکالین	گالیک‌اسید			استرول‌ها	اسیدپونیسیک
پونیکالازین	الازیک‌اسید	الازی‌تان‌ها	اسیدگالیک	ساپونین‌ها	اسیداولئیک
کافتیک‌اسید	کینیک‌اسید	الکالوئیدهای پی‌پریدین	اورسولیک‌اسید	فلاونونوئیدها	اسیدپالمیتیک
الازی‌تان‌ها	فلاونول‌ها	الکالوتید پیرولیدین	تری‌ترپنوئیدها	تان‌ها	اسیداستاریک
الکالوئیدهای پل‌له‌تیرین	اسیدهای آمینه	الکالوئیدهای پل‌له‌تیرین	اسیدهای چرب	الکالوئیدهای پی‌پریدین	اسیدلینولئیک
لوتئولین	مواد معدنی			فلاون	استرول‌ها
کامفرول	EGCG			گلیکوزیدها	توکوفرول‌ها
کوئرستین	اسیداسکوربیک			الازی‌تان‌ها	استروئیدهای جنسی

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

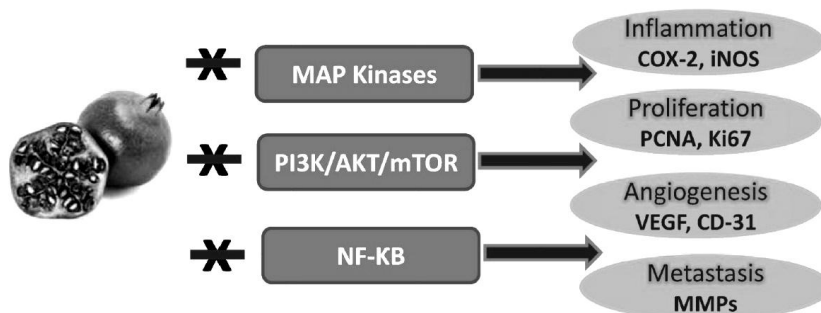
منبع	هدف / مکانیسم‌ها	اندام / روش / ترکیب انار	الگوی تحقیق	اندام
۵۷	تکثیر سلولی و هجوم را متوقف می‌کند	فشار سرد یا روغن دانه‌ی استخراج‌شده با دی‌اکسید کربن، پلی‌فنل‌های آب‌میوه‌ی تخمیرشده، و پلی‌فنل‌های پریکارپ	کشت تک لایه سلولی	پروستات
۳۴	ترشح فسفولیپاز را متوقف می‌کند	عصاره‌ی استانداردشده یک رقم نامعلوم و رقم واندرفول حاوی الازی‌تان‌ها (۳۷ تا ۴۰٪) و الازیک‌اسید (۳.۴٪) اما بدون انتوسیانین‌ها؛ آب‌میوه‌ی انار حاوی الازی‌تان‌ها (یک میلی‌گرم بر میلی‌لیتر)، الازیک‌اسید (۰.۹۷ میلی‌گرم بر میلی‌لیتر و انتوسیانین‌ها، الازی‌تان‌ها و الازیک‌اسید		
۳۵	میزان بیان گیرنده‌ی اندروژن را سرکوب می‌کند آنزیم‌های سنتزکننده‌ی اندروژن را متوقف می‌کند			
۵۸	القای اپوپتوزی افزایش میزان Bax/ Bcl-2 افزایش P21 و P27 کاهش تنظیم بیان ژن سیکلین‌ها و cdk	عصاره‌ی استونی میوه‌ی انار		
۵۹	القای اپوپتوزی و توقف رشد سلولی افزای فسفریلاسیون JNK سرکوب علامت‌دهی AKT/mTOR کاهش میزان IGF-1 mRNA بازدارندگی فعالیت NF-κB	پوست میوه و آریل‌ها بدون دانه تهیه و با الازی‌تان‌ها (۳۷٪) استاندارد شد		
۶۰	بازدارندگی فعالیت NF-κB	عصاره‌ی میوه (انار رقم واندرفول و رقم نامعلوم) استانداردشده برای الازی‌تان‌ها (پونیکالازین) (۳۷-۴۰٪) و الازیک‌اسید (۳.۴٪)؛ کنسانتره‌ی آب‌میوه رقم واندرفول حاوی پونیکالازین‌ها (۱.۵۶۱ mg/L)، الازیک‌اسید (۱.۲۱ mg/L)، انتوسیانین‌ها (۲.۳۸۷ mg/L)، سایر تانن‌های هیدرولیز شونده (۴۱۷ mg/L)		
۶۱	ضد‌تکثیری، اثرات پیش‌اپوپتوزی، افزایش در نیتریک اکسید و کاهش در حالت اکسیداتیوی در اکتشافات زیست‌سنجی	آب میوه (رقم واندرفول) با فلاونوئیدها (انتوسیانین‌ها، کاتشین‌ها، و فنل‌ها) متشکل از ۴۰٪ از کل پلی‌فنل‌ها		
۶۲	فعالیت آنزیم CYP متوقف می‌شود	آب‌میوه‌ی انار؛ الازی‌تان‌های استخراج‌شده از انار نامعلوم، اورولیتین‌ها		
۶۳	افزایش بیان ژن‌های ضد‌هجومی mi-RNAs (-335, -205, -200, & -126) کاهش بیان ژن پیش‌هجومی mi-RNA (-21 and -373) کاهش سیتوکین‌های پیش‌التهابی (IL-6, 12p40, -1β and Rantes)	آب‌میوه‌ی انار		
۵۸	توقف رشد و تکثیر تومور	عصاره‌ی میوه‌ی غنی از الازی‌تان‌ها (رقم واندرفول) استانداردشده با الازی‌تان‌ها (پونیکالازین) (۳۷٪) و الازیک‌اسید (۳.۵٪)؛ عصاره‌ی استونی میوه	Athymic nude mice	
۲۲	کاهش میزان PSA سرم			
۶۰	تأخیر در ظهور اندروژن مستقل کاهش فعالیت NF-κB	عصاره‌ی میوه‌ی استانداردشده با الازی‌تان‌ها و اسیدالازیک، کنسانتره‌ی آب میوه حاوی پونیکالازین، الازیک‌اسید، انتوسیانین‌ها و سایر تانن‌های هیدرولیز شونده		
۶۴	کاهش تشکیل تومور کاهش متاستاز افزایش بقاء بازدارندگی علامت‌دهی IGF-1/AKT/mTOR	عصاره‌ی استونی میوه‌ی انار	TRAMP mice	پروستات
۶۵	کاهش زمان دو برابر شده PSA پایداری بیماری	آب میوه (رقم واندرفول) با فلاونوئیدها (انتوسیانین‌ها، و فنل‌ها) متشکل از ۴۰٪ کل پلی‌فنل‌ها، عصاره‌ی انار	آزمایش‌های انسانی	
۳۲	توقف فسفریلاسیون با دخالت UVA در STAT3, AKT, ERK1/2, mTOR & p70S6K کاهش بیان ژن‌های PCNA & Ki-67	عصاره‌ی استونی میوه انار	کشت سلولی تک لایه	

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

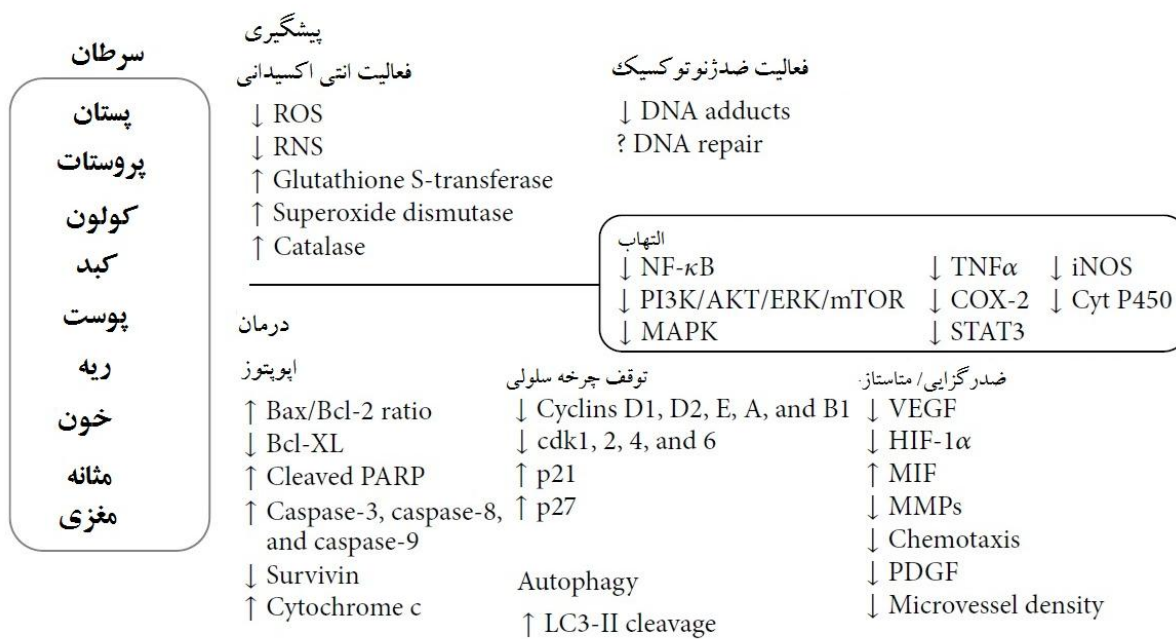
۷۸	کاهش بیان ژن PCNA & Ki67 توقف مسیر بیوستزی MAPKs, NF-κB و فعالیت P13K/AKT توقف رشد تومور	عصاره‌ی استونی میوه‌ی انار	موش‌های Athymic nude
۲۲	کاهش میزان ابتلا و تکثیر تومور توقف فعالیت فسفریلاسیون MAPKs, P13K/AKT/mTOR, NF-κB/P65 توقف فسفریلاسیون C-Met کاهش PCNA، iNOS و Ki-67 و VEGF	عصاره‌ی استونی میوه‌ی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



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



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



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

References:

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

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

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

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

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

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

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

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

Mirjalili S A^{*1}

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

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

Abstract

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

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

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

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

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

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