

## The Effect of Resveratrol and Quercetin on Colon Cancer

Ekhlaspour P<sup>1</sup>, Nazari Robati F<sup>2</sup>, Tezerji S<sup>1\*</sup>

<sup>1</sup>M.Sc., Student in Nutrition, Department of Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran

<sup>2</sup>Mph Candidat, Social Diameters of Health Research center, Kerman Urban Health Center, Shafa Street, Kerman, Iran

### Abstract

**Introduction:** Cancer is one of the most common diseases throughout the world. One out of eight deaths in the world happen as a result of cancer. Cancer is the third cause of mortality in Iran. Colon cancer is the fourth cause of mortality in the world and 1.2 million people with the disease are being diagnosed annually.

**Methods:** The method of data collection was through review and original articles.

**Results:** About 8% of overall mortality rate is associated with colon cancer.

**Conclusion:** Colon cancer has considerably increased in Iran over the last three decades and it is the second common cancer in Iran according to the annual report of the National Cancer Institute of Iran. The prevalence of colon cancer in Iran is estimated to be 8 out of 100.000 people. 3641 new cases of cancer are reported annually in the country and 2262 people die every year as a result of colon cancer. The prevalence of the disease in Iranian population is equal to 22%.

**Keywords:** Cancer, Colon, Prevalence

Sadra Med Sci J 2021; 9(2): 119-132.

Received: Oct. 31st, 2019

Accepted: Apr. 20th, 2021

\*Corresponding Author: **Tezerji S.** M.Sc., Student in Nutrition, Department of Nutrition, Faculty of Nutrition and Food Sciences, Tabriz University of Medical Sciences, Tabriz, Iran, sajjadt70@yahoo.com

مجله علوم پزشکی صدرا

دوره ۹، شماره ۲، بهار ۱۴۰۰، صفحات ۱۱۹ تا ۱۳۲

تاریخ پذیرش: ۰۰/۰۱/۳۱ تاریخ دریافت: ۹۸/۰۸/۰۹

مقاله پژوهشی

(Original Article)

## بررسی اثر دریافت رسوراتول و کوئرستین در سرطان کولون

پروین اخلاص پور<sup>۱</sup>، فاطمه نظری رباطی<sup>۲</sup>، سجاد طزرچی<sup>۱\*</sup>

<sup>۱</sup> دانشجوی کارشناسی ارشد رشته تغذیه، گروه تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و مواد غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران  
<sup>۲</sup> دانشجوی ام پی اچ، مرکز تحقیقات اجتماعی بهداشت، مرکز بهداشت شهری کرمان، خیابان شفا، کرمان، ایران

## چکیده

**مقدمه:** سرطان یکی از شایع ترین بیماری ها در جهان است. در جهان یک مرگ از هر ۸ مرگ به دلیل سرطان رخ می دهد. سرطان سومین عامل مرگ در ایران است. سرطان کولون چهارمین علت مرگ در جهان می باشد و سالانه ۱/۲ میلیون نفر مبتلا به این سرطان تشخیص داده می شوند.

**روش ها:** روش گردآوری اطلاعات از طریق مقالات مروری و اورجینال بوده است.

**یافته ها:** حدود ۸ درصد از کل مرگ و میرها مربوط به سرطان کولون می باشد.

**نتیجه گیری:** سرطان کولون در ایران در طی سه دهه اخیر افزایش چشم گیری داشته است و طبق گزارش سالیانه موسسه ثبت ملی سرطان ایران، در حال حاضر از لحاظ شیوع دومین سرطان رایج در ایران می باشد شیوع سرطان کولون در ایران ۸ نفر از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر می باشد. تخمین زده می شود که هر سال در کشور ۳۶۴۱ مورد جدید سرطان اتفاق می افتد و سالانه ۲۲۶۲ نفر در اثر سرطان کولون جان خود را از دست می دهند. شیوع این سرطان در جمعیت ایرانی ۲۲ درصد می باشد.

**واژگان کلیدی:** سرطان، کولون، شیوع

\*نویسنده مسئول: سجاد طزرچی، دانشجوی کارشناسی ارشد رشته تغذیه، گروه تغذیه، دانشکده علوم تغذیه و مواد غذایی، دانشگاه علوم پزشکی تبریز، ایران،

sajjad70@yahoo.com

## مقدمه

سرطان کولون چهارمین علت مرگ در جهان و دومین سرطان شایع در اروپا می‌باشد (۱). حدود ۸ درصد از کل مرگ و میرهای ناشی از سرطان به دلیل سرطان کولون رخ می‌دهد. بیشترین افزایش شیوع سرطان کولون در آسیا و اروپای شرقی گزارش شده است (۲). بر اساس آمار سازمان بهداشت جهانی، سالانه در یک میلیون نفر از افراد جهان سرطان کولون تشخیص داده می‌شود (۳). سرطان کولون در ایران در طی سه دهه اخیر افزایش چشم‌گیری داشته است و طبق گزارش سالیانه موسسه ثبت ملی سرطان ایران، در حال حاضر از لحاظ شیوع دومین سرطان رایج در ایران می‌باشد (۳). شیوع سرطان کولون در ایران ۸ نفر از هر ۱۰۰۰۰۰ نفر می‌باشد (۴). تخمین زده می‌شود که هر سال در کشور ۳۶۴۱ مورد جدید سرطان اتفاق می‌افتد و سالانه ۲۲۶۲ نفر در اثر سرطان کولون جان خود را از دست می‌دهند (۵). شیوع این سرطان در جمعیت ایرانی ۲۲ درصد می‌باشد (۳). بر اساس مطالعات انجام شده در ایران در رابطه با توزیع سنی سرطان کولون، این سرطان در جمعیت جوان تری نسبت به کشورهای غربی در حال وقوع است (۶). تشخیص اولیه سرطان کولون در سالهای اخیر، نقش قابل توجهی در بقا داشته است، زیرا داروهای شیمی درمانی باعث جلوگیری از تکثیر بی‌رویه سلولها در بافت‌های مشخصی از اندام‌های بدن و القای آپوپتوز در سلولهای توموری می‌شوند (۷)، اما یکی از مشکلات مطرح این است که روش‌های درمانی اخیر برای مراحل پیشرفته سرطان کولون، اثرات زاینباری را متحمل سیستم سلامت و خود فرد بیمار می‌نماید (۸).

## روش درمانی متداول سرطان

روش متداول درمان دارویی سرطان، بدین صورت است که ماده موثر را وارد بدن می‌کنند و این ماده علاوه بر سلول‌های سرطانی به دیگر سلولها و بافتهای بدن نیز اثر می‌گذارد و مهمتر این که موجب آسیب رساندن به بافتهای مجاور بدن می‌شود (۷).

بازدهی درمان حتی با توسعه داروهای جدید ضدسرطان، رضایتبخش نیست و انجمن سرطان شناسی بالینی آمریکا (ASCO) بر ضرورت داشتن یک رهیافت تازه در درمان سرطان تأکید می‌نماید. هدف اصلی در درمان سرطان کولون، بایستی استفاده هدفمند از مواد پیشگیری کننده از سرطان با مکانیزم شیمیایی (Cancer Chemoprevention) باشد (۹).

Sliddique و همکارانش (۱۰) با بررسی میزان اثرگذاری بر سرطان از طریق تجویز یک یا چند ماده طبیعی یا سنتزی را که بتواند از بازگشت بیماری سرطان پیشگیری کند یا روند پیشرفت بیماری سرطان را آهسته نماید به عنوان پیشگیری کننده از سرطان با مکانیزم شیمیایی تعریف می‌نمایند.

هدف اصلی پیشگیری از سرطان با مکانیزم شیمیایی شناسایی اجرای طبیعی گیاهان خوراکی می‌باشد که از طریق مداخله با مسیرهای درون سلولی سلولهای سرطانی، از رشد یا متاستاز سلول جلوگیری نماید (۹). مکانیزم اصلی که بیان کننده عملکرد پیشگیری کننده از سرطان با مکانیزم شیمیایی اجزای طبیعی گیاهان خوراکی هستند شامل تعدیل در بیان ژنهای تنظیم کننده تکثیر سلول، تعدیل در تمایز، تعدیل در آپوپتوز و توقف آنژیوژنیزس و متاستازیس می‌باشد (۱۱).

## موثرترین ترکیبات پایش درمان سرطان

محتویات و ترکیبات اجزای طبیعی غذاهای مختلف، مطمئن ترین ترکیبات در پایش درمان سرطان هستند زیرا اثرات آنها در زمینه حوادث مربوط به فرآیند سلولی و چندگانگی بافت هدف (Pleiotropic) و غیرسمی بودن (non-toxicity) آنها برای سلولهای نرمال در طی سالهای اخیر مورد مطالعه قرار گرفته است. مواد غذایی به عنوان یکی از عوامل محیطی مسئول ۳۰-۲۰ درصد از موارد ابتلا به سرطان کولون می‌باشند زیرا مواد غذایی به عنوان عوامل تعیین کننده ریز محیط (microenvironment) سلول‌های سرطان کولون

بیولوژیکی فراوان در پیشگیری و درمان سرطان دارد. رسوراترول یک ترکیب فیتوالکسین (Phytoalexin) یا آنتی بیوتیک خود گیاه است که در گیاه به مقدار فراوان در پاسخ به استرس محیطی و تهاجم پاتولوژیکی تولید می‌شود و بنابراین به عنوان مهار کننده طبیعی تکثیر سلولی عمل می‌کند (۲۱، ۲۲). این ترکیب از پیوند رادیکال های سیناموئیل (دو تا) تولید می‌شود (۲۳). رسوراترول در بیش از ۷۰ گونه گیاهی شامل انگورها، توت ها، آلوها، بادام زمینی و کاج ها شناسایی شده است (۲۱). در طی دهه اخیر نشان داده شده است که رسوراترول دارای طیف وسیعی از خواص فارماکولوژیک می‌باشد. به نظر می‌رسد که فعالیت های مضاعف بیوشیمیایی و مولکولی آن باعث اثرات ایجاد شده رسوراترول در سلولهای سرطانی و پیش سرطانی باشد (۱۱، ۲۲). این اطلاعات منجر به انجام بسیاری از مطالعات حیوانی پایه برای بررسی اثرات بالقوه رسوراترول به عنوان ماده پیشگیری کننده از سرطان با مکانیزم شیمیایی (Cancer Chemopreventor) کرده است. همچنین رسوراترول محدودیت کالری را نیز تقلید می‌کند و باعث بهبود سلامت و دخالت در پروسه پیری می‌شود (۲۲). گزارش شده که رسوراترول باعث مهار تجمع پلاکت ها و اکسیداسیون LDL، سنتز نیتریک اکساید و ایجاد انبساط رگ ها در محیط *in vivo* (۱۹) و مهار تکثیر سلولهای عضلات صاف از طریق کاهش بیان ژن *Cyclin A* می‌گردد (۲۴). همچنین این ترکیب باعث سرکوب رشد سلولهای سرطانی (*in vitro*) (۱) و کاهش رشد تومور در مدل های حیوانی گردیده است (۱۳) ولی مکانیسم ضدتکثیر سلولی رسوراترول به خوبی شناخته شده است. مطالعات اخیر نشان داده است که رسوراترول می‌تواند باعث القای آپوپتوز در سلولهای سرطانی از طریق افزایش بیان ژن P53 (۲۵) و کاهش بیان Bcl-2 گردد (۲۶). انگور قرمز دارای ماده ای به نام رسوراترول است که نوعی پروتئین موسوم به سرتونین در بدن انسان می‌سازد و این پروتئین نیز موجب جوان ماندن و طراوت کروموزوم

هستند و برهم کنش توام سلولهای سرطانی با ریز محیط اطراف سلول نیز بر رشد تومور موثر است (۲). در میان عوامل پیشگیری کننده از سرطان با مکانیزم شیمیایی که می‌توانند باعث کاهش ریسک سرطان بشوند، فیتوکمیکال ها موثر ترین این عوامل است (۱۲-۱۵). اکثر مطالعات انجام گرفته در ۳ دهه اخیر مواد استخراج شده از گیاهان را به عنوان عامل سرکوب کننده یا ایجاد کننده تأخیر در انواع سرطان ها معرفی کرده اند. این نتایج با نتایج مطالعات اپیدمیولوژیک که نشان دادند مصرف میوه و سبزی جات سبز و زرد رنگ تازه باعث کاهش بروز سرطان و میزان مرگ و میر ناشی از آن در سرطان های کولون، سینه، پروستات، مری و مثانه می‌شود، هم خوانی دارد (۱۴، ۱۶، ۱۷). فیتوکمیکال ها ترکیبات غیرمغذی گیاهی با خواص پیشگیری کننده از بیماری هستند که اثرات ضدسرطانی دارند (۱۸).

بر اساس کتاب اصول پیشگیری از سرطان (Fundamentals of cancer prevention) پیشگیری از سرطان در ۳ مرحله دسته بندی می‌شود. مرحله اول (عمدتاً اجتناب از کارسینوژن ها)، مرحله دوم (شناسایی و حذف ضایعاتی که هنوز بدخیم نشده اند) و مرحله سوم (جلوگیری از بروز مجدد سرطان، پیشرفت تومور و ...). فیتوکمیکال ها در هر سه مرحله می‌توانند اثرات پیشگیری کننده بر علیه سرطان از شروع ایجاد تومور تا تمامی عوامل موثر در سرطان (تکثیر سلولی، آپوپتوز، التهاب، ثبات ژنوم و ...) داشته باشند (۱۱، ۱۸). با توجه به اینکه ۲ نشانه (Hallmark) اصلی سلولهای سرطانی بدتنظیمی در تکثیر سلول و مقاومت به آپوپتوز می‌باشد، شناسایی اجزای طبیعی گیاهی خوراکی مطمئن ترین ترکیبات (به دلیل عدم سمیت) در پایش درمان سرطان می‌باشند (۱۹، ۲۰).

### اثر رسوراترول بر درمان سرطان

یکی از این ترکیبات ماده طبیعی رسوراترول (۳ و ۴ و ۵-تری هیدروکسی ترانس استیلین) می‌باشد که اثرات

های انسان می‌شود. به گفته محققان انگور قرمز همچنین دارای موادی است که خطر ابتلا به سرطان و التهاب های جسمی را کاهش می‌دهد (۱۰). انگور از تکثیر سلول های سرطانی جلوگیری می‌کند دکتر حیدر علی تاج میررباحی، پژوهشگر دپارتمان شیمی - بیولوژی دانشگاه کبک کانادا با بررسی مولکول های موجود در دانه های انگور قرمز موسوم به «رسوراتول» نشان داده است که ترکیب این ماده می‌تواند از تکثیر بی رویه سلول های سرطانی در بدن جلوگیری کند. بنا بر این مطالعه «رسوراتول» ماده ای طبیعی است که از پوسته و هسته انگور جدا می‌شود و به علت پیوند خاصی که با DNA برقرار می‌کند و با بروز اثرات مهاری روی برخی بدخیمی ها، نقش موثری در پیشگیری از ابتلا به سرطان و نیز کاهش رشد توده های سرطانی دارد.

#### اثر کوئرستین بر درمان سرطان

ساختار و بیوژنز: پلیفنولها از متابولیت های ثانویه گیاهی و محافظت کننده از گیاه در برابر پرتو ماوراء بنفش، اکسیدانها و پاتوژنها هستند. فلاونوئیدها فراوانترین پلیفنول رژیم غذایی انسان می‌باشند. فلاونوئیدها شامل آنتوسیانین ها، فلاونول ها، فلاوانول ها، فلاوانون ها، فلاوون ها و ایزوفلاوون ها می‌باشد که کوئرستین با ساختار ۳ و ۵ و ۷ و ۳ و ۴ پنتاهیدروکسی فلاوون یکی از مهمترین آنها در گروه فلاونوئیدهاست (۱۱). منابع غذایی غنی از کوئرستین، میوه و سبزیجات مخصوصاً پیاز قرمز، سیب، توت و مرکبات، چای، مغزها و دانه ها بوده و در آنها بیشتر به شکل گلیکوزیدی کوئرستین دیده می‌شود که قابلیت جذب کمی دارد و در صورت هیدرولیز گلیکوزید جذب آن به ۶۸ درصد می‌رسد (۹-۱۰-۱۲-۱۳). متوسط دریافت روزانه کوئرستین در انسان نامشخص است ولی دریافت تام پلیفنول ها ۱ گرم در روز است که دو سوم آن رافلاونوئیدها تشکیل می‌دهد (۱۴). اثرات و فارماکولوژی: از جمله اثرات شناخته شده کوئرستین می‌توان به خواص آنتی‌اکسیدانی، جلوگیری از تجمع شل کردن عضله، LDL

پلاکتی، جلوگیری از اکسیداسیون صاف عروق، کاهش سطوح چربی سرمی، کاهش فشارخون سیستولی، کاهش وزن در حیوان، کاهش انسولین پلاسما، کاهش سطح مارکرهای التهابی پلاسما اشاره می‌شود (۹، ۱۲، ۱۴، ۱۶) و اثرات ضد سرطانی کوئرستین در شرایطی که سطح التهاب و استرس اکسیداتیو بالاتر باشد، بیشتر است (۹). محل تجمع کوئرستین در کبد و دفع آن عمدتاً از طریق ادرار و مقداری از راه صفراست. بر اساس مطالعات به انجام رسیده، کوئرستین آنزیمها سیتوکروم را مهار می‌کند (۹، ۱۰).

مکانیسم های پیشنهادی برای اثرات ضدسرطانی رسوراتول شامل، القای مرگ سلولی از طریق تنظیم میزان Fas واقع در غشای سلولی مولد آپوپتوز خارج سلولی (۲۷-۲۹)، جلوگیری از فعالیت کاسپاز ۳ (۳۰، ۳۱)، کاهش التهاب از طریق سرکوب محصولات ژن تنظیم شونده با NFκB (۳۱)، کاهش میزان تولید پروتئین های مربوط به چرخه سلولی (بیان کینازهای وابسته به سایکلین E، Cdk4، سایکلین D1 (۳۲، ۳۳)، افزایش بیان SIRT1 (ژنی در رابطه با کاهش بیان Survivin، طول عمر سلولی و کند کردن روند پیری) (۳۴) و مهار مسیر Wnt (۳۵) می‌باشد. کوئرستین دومین فلاونوئید بارز موجود در گونه های گیاهی می‌باشد که در میوه ها و اکثر سبزیجات وجود دارد (۳۶) و به عنوان یک ترکیب پیشگیری کننده از سرطان و بسیار مورد توجه می‌باشد. اثرات پیشگیری کننده سرطان این ترکیب را می‌توان به فعالیت آنتی اکسیدانی کوئرستین، مهار آنزیم های فعال کننده کارسینوژن ها، تنظیم مسیرهای انتقال سیگنال درون سلولی و برهم کنش کوئرستین با رسپتورها و سایر پروتئین، ارتباط داد (۳۷).

از مکانیسم های مولکولی پیشنهاد شده ضدسرطانی کوئرستین می‌توان به اثر مستقیم کوئرستین بر کاهش فعالیت Cyp1A7 در سرطان کولون (در فعالسازی کارسینوژن ها نقش دارد) (۳۷)، اثر بر رسپتورهای وابسته به استروژن و اثرات مهاری بر بیان و عملکرد رسپتورهای

فعالیت سایر مکانیزم های عبوری ورود به فاز S صورت می گیرد. با تداوم وجود عوامل مناسب (از جمله کوئرتستین و رسوراترول) با افزایش زمان تیمار سلول سرطانی آپوپتوز القا می شود. تکثیر سلولی نقش مهمی در مراحل چندگانه سرطان زایی با تغییرات ژنتیکی چندگانه، دارد. بنابراین کنترل تکثیر سلولی برای پیشگیری از سرطان حائز اهمیت است (۴۴). کوئرتستین و سایر فلاوونوئیدها باعث مهار تکثیر سلولهای سرطان کولون (۱) و سلولهای سرطانی معده می شوند (۴۵) این کار اغلب از طریق بلوکه کردن عبور سلول از مرحله  $G_1$  به مرحله S انجام می گیرد. مهمترین مسیر در تکثیر سلولی در سلولهای سرطانی کولون مسیر Wnt می باشد. کشف نخستین ژن Wnt در مهره داران (ژن Wnt1 در موش) مورد توجه قرار گرفت. کلمه Wnt ترکیبی از Wing less (همتای مگس) و Int برای جایگاه ادغام رتروویروس در موش است. فعال سازی مسیر Wnt، تعداد زیادی از وقایع مهم تکاملی را کنترل می کند مانند تکوین مغز، الگوی دست و پا و اندام زایی. علاوه بر این پیام رسانی Wnt در کنترل سلولهای بنیادی و در بسیاری از جنبه های دیگر تکوین مهم است. اختلال در پیام رسانی از طریق Wnt با سرطان های متعدد از جمله کولون مرتبط می شود. Wnt از طریق دو گیرنده پروتئینی سطح سلول عمل میکند؛ (frizzledz) فریزید که به طور مستقیم به Wnt متصل می شود و یک کمک گیرنده که به نظر می رسد در مسیر وابسته به پیام رسانی Wnt به فریزید وصل می شود. مطابق با مدل کنونی از مسیر Wnt، عامل اصلی و مرکزی در مسیر انتقال پیام داخل سلولی Wnt، در مهره داران بتاکاتنین و در مگس سرکه آرمادیلو نامیده می شود. این پروتئین چند کاره هم در نقش یک فعال کننده رونویسی و هم به عنوان یک پروتئین رابط اسکلت سلولی با غشا عمل میکند. (۴۵) در نبود پیام Wnt بتا کاتنین توسط یک کمپلکس حاوی گلیکوژن کیناز ۳ پروتئین APC (یک مهارکننده تومور) و اکسین (یک پروتئین اسکلت سلولی) فسفریله می شود. سپس بتا کاتنین فسفریله یوبیکوئیتینه شده و در

اندروژنی (فعالیت مشابه فیتواستروژن ها) (۳۸)، القای آپوپتوز از طریق مسیر میتوکندریایی (فعالسازی کاسپاز ۳ و ۹) ، کاهش نسبت Bcl-xs/ Bcl-xl و افزایش Bax (۳۹)، اثر بر شکست DNA ، شکسته شدن PARP (Poly (ADP-ribose) Polymerase) و افزایش Bax و اثر بر میزان Bcl-2 (ضدآپوپتوزیس) (۳۹)، کاهش سنتز سابتوکاین های التهابی و بیان iNOS (Inducible nitric oxide synthase) (۴۰) اشاره نمود.

کوئرتستین و رسوراترول هر دو پلی فنولهای موجود در انگور قرمز می باشد. نشان داده شده که مصرف همزمان کوئرتستین و رسوراترول باعث کاهش میزان restenosis (احتمالاً از طریق مهار تکثیر سلولهای عضله صاف رگی) می شود. بنابراین استفاده از ترکیبی از کوئرتستین و رسوراترول از پتانسیل بالایی در کنترل سرطان برخوردار است (۴۱) علاوه بر این کوئرتستین باعث مهار سولفاتده شدن رسوراترول شده و بنابراین امکان دارد که باعث افزایش زیست فراهمی و در نتیجه کفایت درمانی رسوراترول از طریق مهار سولفاتده شدن آن گردد. اگرچه مطالعات بیشتری در این خصوص نیاز است (۲۲).

## بحث

به نظر می رسد که در میان کلیه مکانیسم های ذکر شده، القای آپوپتوز و مهار تکثیر سلولی از مهمترین مکانیزم های موثر در فعالیت ضدسرطانی فیتوکمیکال ها باشد زیرا داروهای موثر در درمان سرطان موجب القای آپوپتوز می گردد (۴۲). توقف چرخه سلولی یک استراتژی امید بخش در پیشگیری از سرطان است. چرخه سلولی شامل چهار مرحله به ترتیب M، S،  $G_2$ ،  $G_1$  است (۴۳). عوامل و پروتئین های فراوان در نقش های مثبت یا منفی در نقاط کنترلی متعدد، این چرخه را به طور دقیق و هماهنگ تنظیم و کنترل میکنند. در صورت وجود عوامل مناسب (از جمله کوئرتستین و رسوراترول) سلولهای سرطانی در مرحله  $G_1$  دچار آپوپتوز می شوند و در غیر این صورت، با

دریافت کننده رسوراتول کاهش یافت. همچنین نشان داده شد که میزان  $Cyclin D_1$  و  $Cyclin D_2$  در گروه مطالعه کاهش یافت که اثر رسوراتول بر کاهش میزان بیان ژن هایی که مستقیماً در تکثیر سلولی و چرخه سلولی نقش دارند، را مشخص نمود.

در مطالعات انجام شده توسط Wan و همکارانش (۵۱) در سال ۲۰۰۲ بررسی اثر چای سبز، سفید و اپی گالوکاتچین بر  $Betacatenin$  در سلولهای HEK293 انجام گرفت، مشاهده شد که اپی گالوکاتچین باعث کاهش بتاکاتنین شد. در مطالعه انجام شده توسط Volate و همکارانش در سال ۲۰۰۵ (۴۸) با عنوان تنظیم کریپت های غیرنرمال و آپوپتوز از طریق مکمل های گیاهی (کوئرستین، کورکومین، سیلی مارین، جنسینگ و روتین)، بر روی رت های F344 که سرطان کلورکتال با آزوکسی متان القا شده بود، نشان داده شد که مصرف کوئرستین به میزان ۱/۵ درصد در رژیم غذایی رت ها باعث کاهش معنادار میزان کریپت های غیرنرمال در کولون رت گردید (۴ برابر کاهش) ولی چنین اثری برای روتین به تنهایی گزارش نگردید. همچنین نشان داده شد که مصرف مکمل حاوی تمام ترکیبات نام برده شده باعث کاهش ACF (aberrant crypt foci) به میزان به ترتیب ۲، ۱/۸، ۱/۵ و ۱/۲ برابر گردید. همچنین نشان داده شد که کوئرستین قوی تر از بقیه ترکیبات میزان ACF را کاهش داد و نسبت به بقیه باعث افزایش بیشتری در میزان آپوپتوز در این رت ها گردید (۳ برابر افزایش). آنالیز کاسپاز ۹، Bax و Bcl-2 از طریق روش وسترن بلات، نشان داد که کوئرستین از طریق میتوکندریایی باعث القای آپوپتوز می گردد. این اثر برای کورکومین نیز گزارش شد. این مطالعه نقش کوئرستین و سایر ترکیبات گیاهی را در کاهش میزان ضایعات پیش سرطانی و القای آپوپتوز در روده بزرگ را پیشنهاد می کند. این مطالعه نقش کوئرستین و سایر ترکیبات گیاهی را در کاهش میزان ضایعات پیش سرطانی و القای آپوپتوز در روده بزرگ را پیشنهاد می کند. در مطالعه انجام شده توسط

پروتازوم تجزیه می شود. در حضور Wnt آکسین به دم سیتوزولی کمک گیرنده متصل می شود. این اتصال کمپلکس حاوی GSK3 و بتا کاتنین را متلاشی می کند و از فسفیرالسیون بتا کاتنین توسط GSK3 و تثبیت بتا کاتنین در سیتوپلاسم جلوگیری می کند. تثبیت بتا کاتنین که توسط Wnt القا می شود همچنین برای پروتئین Dishevelled مورد نیاز است. این پروتئین به دم سیتوزولی fz متصل می شود. بتا کاتنین رها شده به داخل هسته نقل مکان می کند و در آنجا همراه با فاکتور رونویسی Tcf (Tcell factor) برای کنترل بیان ژن های هدف ویژه عمل می کند. اهمیت پایداری و قرار گیری بتا کاتنین به این منظور است که پیام های Wnt بین سه محل ذخیره بتا کاتنین را در سلول (اسکلت سلولی، سیتوزول و هسته) تحت تاثیر قرار می دهد. (۴۵-۴۶-۴۷) کوئرستین (۴۴) و رسوراتول (۴۶) باعث کاهش بیان سایکلین  $D1$  و  $D2$  که مستقیماً در پیشرفت سیکل سلولی نقش دارند می شوند. همچنین نشان داده شده است که رسوراتول دارای اثرات ضد تکثیر سلولی و ایجاد وقفه در سیکل سلولی در محیط *in vitro* می شود (۲۰). مداخله با کوئرستین در حیوان، شاخص اکسیدانی (Thiobarbituric acid reactive substances) را به طور معنی داری کاهش می دهد. همچنین مقدار همراه با مکمل یاریدر گروه کوئرستین دار کمتر از گروه فاکتور رونویسی دخیل در سیستم های دفاعی در برابر آسیب های مرتبط با استرس می باشد. زمانی که فعال شود عناصر آنتیاکسیدانی را فعال کرده و سبب افزایش تولید پروتئین-هایی جهت کاهش استرس سلولی می شود. بیان این فاکتور با مکمل یاری کوئرستین به طور معنی داری افزایش می یابد. در مطالعه انجام شده توسط Schneider و همکارانش (۴۷) در سال ۲۰۰۱ بررسی اثر مصرف رسوراتول به میزان ۰/۰۱ درصد به مدت ۷ هفته از طریق گاواژ، بر موش های  $APC^{min/+}$  انجام گرفت، مشاهده شد که میزان تولید تومورهای روده کوچک و کولون در گروه

شدند گروه اول فقط رسوراترول دریافت نمود، گروه دوم فقط کورکومین و گروه سوم هر دو را با هم دریافت کرد و یک گروه به عنوان کنترل انتخاب شد. در این مطالعه مشاهده شد که اثر رسوراترول و کورکومین با همدیگر اثر مهاری بیشتری بر سلولهای سرطانی در محیط *in vitro* می‌شود حتی بیشتر از زمانی که هر یک به تنهایی استفاده می‌شوند. در مطالعه همچنین نشان داده شد که اثر سینرژیسیم کورکومین و رسوراترول در کمتر از ۲۰MM بسیار قوی تر است. همچنین مشخص شد که رسوراترول مانند کورکومین باعث مهار EGFR و IGF-IR در سلولهای سرطانی کولون می‌شوند و مصرف همزمان آنها باعث مهار بیشتری در فاکتورهای مذکور گردید. همچنین میزان تکثیر سلولی در تومور نیز پس از مصرف همزمان کورکومین (۰/۴۰٪) و رسوراترول (۰/۳۸٪) قوی تر از میزان اثر آنها به تنهایی بوده است (بیش از ۵۰ درصد). همچنین میزان آپوپتوز در مصرف همزمان آنها به میزان ۷۰ درصد نسبت به کنترل افزایش یافت و تعداد سلولهای دچار آپوپتوز ۲۱۵٪ نسبت به کنترل افزایش یافت. همچنین میزان فعالیت چسبندگی به DNA فاکتور NF-κB به میزان ۶۷٪ کاهش یافت (رسوراترول و کورکومین به تنهایی باعث ۳۵-۳۰٪ کاهش گردید). در مطالعات انجام شده توسط Martinez و همکارانش (۵۱) در سال ۲۰۱۰ اثر رسوراترول بر روی سرطان کولون مورد بررسی قرار گرفت ۳۰ نفر انسان سالم به مدت دو هفته بر روی رژیم کم رسوراترول قرار گرفتند. سیگمودیوسکویی برای بافت کولون انجام شد بعد دوباره به مدت دو هفته بر روی رژیم با رسوراترول بالا قرار گرفت و بیوپسی انجام شد مشاهده شد رژیم با رسوراترول بالا باعث کاهش وزن و کاهش دریافت چربی شد رسوراترول باعث کاهش تکثیر سلولی از طریق کاهش CyclinD1 شد. بیان چندین ژن در مسیر Wnt کاهش یافت. همچنین افراد بالای ۵۰ سال سطح اکسین، سیکلین و cmyc بالاتر داشتند که رسوراترول آن را به سطح افراد جوان کاهش داد.

Sengottuvelan و همکارانش (۴۶) در سال ۲۰۰۶ بر رت های wistar که توسط دی متیل هیدرازین دچار سرطان کولون شدند، نشان داده شد که مصرف رسوراترول به مدت ۳۰ هفته، در سه برهه زمانی ۲ هفته قبل از تزریق کارسینوزن، ۲ روز پس از تزریق کارسینوزن و همزمان با تزریق کارسینوزن، باعث کاهش میزان و تعداد ACF در کولون رت‌ها گردید. همچنین نشان داده شد میزان تکثیر سلولی که میزان COX-2 (Cyclooxygenase 2) و اورنتینین در کربوکسیلاز (که در زمان رشد تومور افزایش می‌یابد) در سرم رت‌ها کاهش یافت. همچنین نشان داده شد که سایز ACF‌ها در کریپت‌ها نیز کاهش یافت (به خصوص در کولون دیستال) و مصرف رسوراترول در طول کل مدت مطالعه یا قبل از تزریق DMH (dimethylhydralazine)، اثر بیشتری بر تعداد ACF و سایز آنها داشته است. در مطالعه انجام شده توسط Dihal و همکارانش (۴۹) در سال ۲۰۰۶ با عنوان کوئرستین (نه فرم گلیکوزیده شده آن، روتین) باعث مهار سرطان کولون القاء شده با آزوکسی متان در رت های F344 می‌شود، مشخص شد که مصرف کوئرستین به مقدار ۱۰، ۱ یا ۱۰ گرم در هر کیلوگرم رژیم موش به مدت ۳۸ هفته، باعث کاهش بروز تومور و سایز آن گردید در صورتی که Rutin چنین اثری نداشت. تعداد کریپت‌های غیرنرمال در کولون در اثر کوئرستین تغییر معناداری نداشت. مصرف کوئرستین هیچ ارتباطی با دریافت غذایی و وزن موش‌ها و میزان میرایی آنها نداشت. در مطالعه انجام شده توسط Majumdar و همکارانش (۵۰) در سال ۲۰۰۹ بر روی سلولهای سرطانی HCT-116 کولون انسانی اثر سینرژیسیم کورکومین و رسوراترول مورد بررسی قرار گرفت. سلولهای سرطانی از محیط کشت به موش ماده ICR SCID تزریق گردید تا تومور ایجاد بشود سپس کورکومین به میزان ۵۰۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن و رسوراترول به میزان ۱۵۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن به مدت ۳ هفته به موش‌ها خوراندند شد. موش‌ها از لحاظ دریافت کورکومین و رسوراترول به ۴ دسته تقسیم



و همکارانش (۷) در موش های  $APC^{min}$ ، نمونه ای از سرطان کلورکتال وراثتی، که در اثر جهش در کدون ۸۵۰ ژن *Apc* (Adenomatous Polyposis coli)، به وجود می آید، انجام گرفت نشان داده شد که پس از مصرف رسوراتول ۷ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن و ۱۴ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن، به مدت ۱۴ هفته، در اثر مصرف دوز بالاتر رسوراتول، تعداد آدنومها ۲۲٪ کاهش یافت. بر عکس در همین مطالعه در گروه مصرف کننده رژیم پرچرب (High Fat Diet) در دوز کمتر رسوراتول تعداد آدنومها به صورت چشم گیری حدود ۴۰ درصد کاهش یافت و ریسک بیماری نیز ۵۲٪ کاهش یافت. اگرچه دوز بالاتر رسوراتول نیز در کاهش تعداد آدنومها موثر بود (حدود ۲۵ درصد، در رژیم پرچرب). مهار پیشرفت تومور در اثر مصرف رسوراتول در هر دو دوز مصرفی با کاهش کمی در میزان تکثیر سلولهای آدنوم (۹/۳ تا ۶/۵٪) ارتباط داشت در صورتی که در گروه کنترل که HFD مصرف می کردند تغییری دیده نشد. دوز بالای رسوراتول با افزایش وزن بدن در هر دو گروه در ارتباط بود (نرها و ماده ها) و به نظر می رسد رسوراتول قابلیت محافظتی در برابر اثرات پیشرفت تومور در رژیم پرچرب را بدون کاهش وزن بدن دارد. همچنین نشان داده شد که مصرف مکمل حاوی تمام ترکیبات نام برده شده باعث کاهش ACF به میزان به ترتیب ۲، ۱/۸، ۱/۵ و ۱/۲ برابر گردید. همچنین نشان داده شد که کوئرستین قوی تر از بقیه ترکیبات میزان ACF را کاهش داد و کوئرستین نسبت به بقیه باعث افزایش بیشتری در میزان آپوپتوز در این رت ها گردید (۳ برابر افزایش). آنالیز کاسپاز ۹، Bax و Bcl-2 از طریق روش و سترن بلات نشان داد که کوئرستین از طریق میتوکندریایی باعث القای آپوپتوز می گردد. این اثر برای کورکومین نیز گزارش گردید. این مطالعه نقش کوئرستین و سایر ترکیبات گیاهی را در کاهش میزان ضایعات پیش سرطانی و القای آپوپتوز در روده بزرگ را پیشنهاد می کند.

در سال ۲۰۱۲، مطالعه ای توسط Khandelwal و همکارانش (۴۱) به هدف بررسی اثرات کوئرستین و رسوراتول بر مهار هایپریلازی در موش ها با عارضه آسیب کاروتید، به مدت دو هفته، انجام گرفت. دوز رسوراتول مصرفی ۲۵ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن و میزان کوئرستین ۱۰ میلی گرم/کیلوگرم وزن بدن به موش ها خورنده شد. در مقایسه با گروه کنترل رسوراتول به صورت معناداری رستنوزیس که از طریق نسبت *intima* به *media* ارزیابی شده بود، را به میزان ۷۶٪ کاهش داد. این اثر در مصرف کوئرستین به تنهایی مشاهده نشد. در مصرف هم زمان این دو ترکیب نسبت *intima/media* کاهش چشم گیری به صورت معنا دار به میزان ۹۴٪ مشاهده گردید. هم رسوراتول و هم کوئرستین و هم ترکیب این دو به طور معناداری فعالیت پلاکتی و عملکرد اندوتلیال را تحت تأثیر قرار دادند ولی دو ترکیب به طور همزمان اثر کمتری بر این فعالیت نشان داد. مصرف همزمان کوئرستین و رسوراتول اثر قوی تری بر مارکرهای التهابی در مقایسه با مصرف آنها به تنهایی نشان داد. به طور کلی نتایج مطالعه نشان داد که مصرف همزمان کوئرستین و رسوراتول به طور همزمان می تواند باعث کاهش رتینوزیس، احتمالاً از طریق اثر سینرژیسیم آنها بر تکثیر سلولهای عضله صاف رگها و التهاب بشود. در مطالعات انجام شده توسط Alizadeh و همکارانش (۹) در سال ۲۰۱۲ با عنوان اثرات محافظتی کورکومین-دندروزومی در سرطان کولون القا شده با آزوکسی متان در موش صحرائی، ۴۰ موش صحرائی به سه گروه کنترل، کورکومین و کورکومین-دندروزوم تقسیم شدند که بعد از ۲۲ هفته مداخله مشاهده شد در گروه کنترل کریپت های غیرعادی مشاهده شد. میزان بیان بتاکاتنین در گروه کنترل با کورکومین-دندروزوم نسبت به گروه کنترل و کورکومین به شدت کاهش یافت که نشان دهنده اثربخشی این ترکیب در پیشگیری از سرطان کولون درمدل حیوانی می باشد. در مطالعه انجام شده در سال ۲۰۱۵ توسط Cai

6. Pourhoseingholi MA, Fazeli Z, Ashtari S, Bavand-Pour FSF. Mortality trends of gastrointestinal cancers in Iranian population. *Gastroenterology and Hepatology from bed to bench*. 2013;6.
7. Cai H, Scott E, Kholghi A, Andreadi C, Rufini A, Karmokar A, et al. Cancer chemoprevention: Evidence of a nonlinear dose response for the protective effects of resveratrol in humans and mice. *Science translational medicine*. 2015;7(298):298ra117-298ra117.
8. Boughey JC, Hartmann LC, Anderson SS, Degnim AC, Vierkant RA, Reynolds CA, et al. Evaluation of the Tyrer-Cuzick (International Breast Cancer Intervention Study) model for breast cancer risk prediction in women with atypical hyperplasia. *Journal of Clinical Oncology*. 2010;28(22):3591-6.
9. Alizadeh AM, Khaniki M, Azizian S, Mohagheghi MA, Sadeghizadeh M, Najafi F. Chemoprevention of azoxymethane-initiated colon cancer in rat by using a novel polymeric nanocarrier-curcumin. *European journal of pharmacology*. 2012;689(1):226-32.
10. Siddiqui IA, Adhami VM, Ahmad N, Mukhtar H. Nanochemoprevention: sustained release of bioactive food components for cancer prevention. *Nutr Cancer*. 2010;62(7):883-90.
11. Shukla Y, Singh R. Resveratrol and cellular mechanisms of cancer prevention. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2011;1215(1):1-8.

## تضاد منافع

هیچ گونه تعارض منافع از سوی نویسندگان بیان نشده است.

## منابع

1. Núñez- Sánchez MA, González- Sarrías A, Romo- Vaquero M, García- Villalba R, Selma MV, Tomás- Barberán FA, et al. Dietary phenolics against colorectal cancer— From promising preclinical results to poor translation into clinical trials: Pitfalls and future needs. *Molecular nutrition & food research*. 2015;59(7):1274-91.
2. Thrift AP. The epidemic of oesophageal carcinoma: Where are we now? *Cancer epidemiology*. 2016;41:88-95.
3. Yazdizadeh B, Jarrahi A, Mortazavi H, Mohagheghi MA, Tahmasebi S, Nahvijo A. Time trends in the occurrence of major GI cancers in Iran. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2005;6(2):130-4.
4. Shadi Kolahdoozan MD M, Alireza Sadjadi MD M, Radmard AR, Hooman Khademi MD M. Five common cancers in Iran. *Archives of Iranian medicine*. 2010;13(2):143.
5. Somi MH, Golzari M, Farhang S, Naghashi S, Abdollahi L. Gastrointestinal cancer incidence in East Azerbaijan, Iran: update on 5 year incidence and trends. *Asian Pac J Cancer Prev*. 2014;15(9):3945-9.

- York Academy of Sciences. 2007;1095(1):441-8.
20. Joe AK, Liu H, Suzui M, Vural ME, Xiao D, Weinstein IB. Resveratrol induces growth inhibition, S-phase arrest, apoptosis, and changes in biomarker expression in several human cancer cell lines. *Clinical Cancer Research*. 2002;8(3):893-903.
  21. Bishayee A. Cancer prevention and treatment with resveratrol: from rodent studies to clinical trials. *Cancer Prevention Research*. 2009;2(5):409-18.
  22. Singh CK, George J, Ahmad N. Resveratrol- based combinatorial strategies for cancer management. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2013;1290(1):113-21.
  23. Savouret JF, Quesne M. Resveratrol and cancer: a review. *Biomedicine & pharmacotherapy*. 2002;56(2):84-7.
  24. Nguyen AV, Martinez M, Stamos MJ, Moyer MP, Planutis K, Hope C, et al. Results of a phase I pilot clinical trial examining the effect of plant-derived resveratrol and grape powder on Wnt pathway target gene expression in colonic mucosa and colon cancer. *Cancer management and research*. 2009;1:25.
  25. Vanamala J, Reddivari L, Radhakrishnan S, Tarver C. Resveratrol suppresses IGF-1 induced human colon cancer cell proliferation and elevates apoptosis via suppression of IGF-1R/Wnt and activation of p53 signaling pathways. *BMC cancer*. 2010;10(1):238.
  12. Surh Y-J. Cancer chemoprevention with dietary phytochemicals. *Nature Reviews Cancer*. 2003;3(10):768-80.
  13. Siddiqui IA, Afaq F, Adhami VM, Mukhtar H. Prevention of prostate cancer through custom tailoring of chemopreventive regimen. *Chemico-biological interactions*. 2008;171(2):122-32.
  14. Amin AR, Kucuk O, Khuri FR, Shin DM. Perspectives for cancer prevention with natural compounds. *Journal of Clinical Oncology*. 2009;27(16):2712-25.
  15. Khan N, Afaq F, Mukhtar H. Cancer chemoprevention through dietary antioxidants: progress and promise. *Antioxidants & redox signaling*. 2008;10(3):475-510.
  16. Bode AM, Dong Z. Cancer prevention research—then and now. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9(7):508-16.
  17. Greenwald P. Clinical trials in cancer prevention: current results and perspectives for the future. *The Journal of nutrition*. 2004;134(12):3507S-12S.
  18. González-Vallinas M, González-Castejón M, Rodríguez-Casado A, de Molina AR. Dietary phytochemicals in cancer prevention and therapy: a complementary approach with promising perspectives. *Nutrition reviews*. 2013;71(9):585-99.
  19. HWANG JT, Kwak DW, Lin SK, Kim HM, Kim YM, Park OJ. Resveratrol induces apoptosis in chemoresistant cancer cells via modulation of AMPK signaling pathway. *Annals of the New*

- kappa B signaling. *PloS one*. 2010;5(9):e12683.
32. Park E-S, Lim Y, Hong J-T, Yoo H-S, Lee C-K, Pyo M-Y, et al. Pterostilbene, a natural dimethylated analog of resveratrol, inhibits rat aortic vascular smooth muscle cell proliferation by blocking Akt-dependent pathway. *Vascular pharmacology*. 2010;53(1):61-7.
  33. Bai Y, Mao QQ, Qin J, Zheng XY, Wang YB, Yang K, et al. Resveratrol induces apoptosis and cell cycle arrest of human T24 bladder cancer cells in vitro and inhibits tumor growth in vivo. *Cancer science*. 2010;101(2):488-93.
  34. Tollefsbol TO. Dietary epigenetics in cancer and aging. *Advances in nutrition and cancer*: Springer; 2014. p. 257-67.
  35. Hope C, Planutis K, Planutiene M, Moyer MP, Johal KS, Woo J, et al. Low concentrations of resveratrol inhibit Wnt signal throughput in colon- derived cells: implications for colon cancer prevention. *Molecular nutrition & food research*. 2008;52(S1):S52-S61.
  36. Murakami A, Ashida H, Terao J. Multitargeted cancer prevention by quercetin. *Cancer letters*. 2008;269(2):315-25.
  37. Moon YJ, Wang X, Morris ME. Dietary flavonoids: effects on xenobiotic and carcinogen metabolism. *Toxicology in vitro*. 2006;20(2):187-210.
  26. Fouad M, Agha A, Al Merzabani M, Shouman S. Resveratrol inhibits proliferation, angiogenesis and induces apoptosis in colon cancer cells Calorie restriction is the force to the cytotoxicity. *Human & experimental toxicology*. 2013;32(10):1067-80.
  27. Athar M, Back JH, Tang X, Kim KH, Kopelovich L, Bickers DR, et al. Resveratrol: a review of preclinical studies for human cancer prevention. *Toxicology and applied pharmacology*. 2007;224(3):274-83.
  28. Boocock DJ, Faust GE, Patel KR, Schinas AM, Brown VA, Ducharme MP, et al. Phase I dose escalation pharmacokinetic study in healthy volunteers of resveratrol, a potential cancer chemopreventive agent. *Cancer Epidemiology Biomarkers & Prevention*. 2007;16(6):1246-52.
  29. Niles RM, Cook CP, Meadows GG, Fu Y-M, McLaughlin JL, Rankin GO. Resveratrol is rapidly metabolized in athymic (nu/nu) mice and does not inhibit human melanoma xenograft tumor growth. *The Journal of nutrition*. 2006;136(10):2542-6.
  30. Csaki C, Mobasheri A, Shakibaei M. Synergistic chondroprotective effects of curcumin and resveratrol in human articular chondrocytes: inhibition of IL-1 $\beta$ -induced NF- $\kappa$ B-mediated inflammation and apoptosis. *Arthritis Research and Therapy*. 2009;11(6).
  31. Sughra K, Birbach A, De Martin R, Schmid JA. Interaction of the TNFR-receptor associated factor TRAF1 with I-kappa B kinase-2 and TRAF2 indicates a regulatory function for NF-

- paradigm. *Nature Reviews Cancer*. 2009;9(3):153-66.
44. Yang K, Lamprecht SA, Liu Y, Shinozaki H, Fan K, Leung D, et al. Chemoprevention studies of the flavonoids quercetin and rutin in normal and azoxymethane-treated mouse colon. *Carcinogenesis*. 2000;21(9):1655-60.
45. Portt L, Norman G, Clapp C, Greenwood M, Greenwood MT. Anti-apoptosis and cell survival: a review. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular Cell Research*. 2011;1813(1):238-59.
46. Sengottuvelan M, Viswanathan P, Nalini N. Chemopreventive effect of trans-resveratrol-a phytoalexin against colonic aberrant crypt foci and cell proliferation in 1, 2-dimethylhydrazine induced colon carcinogenesis. *Carcinogenesis*. 2006;27(5):1038-46.
47. Schneider Y, Durantion B, Goss F, Schleiffer R, Seiler N, Raul F. Resveratrol inhibits intestinal tumorigenesis and modulates host-defense-related gene expression in an animal model of human familial adenomatous polyposis. *Nutrition and cancer*. 2001;39(1):102-7.
48. Volate SR, Davenport DM, Muga SJ, Wargovich MJ. Modulation of aberrant crypt foci and apoptosis by dietary herbal supplements (quercetin, curcumin, silymarin, ginseng and rutin). *Carcinogenesis*. 2005;26(8):1450-6.
49. Dihal AA, de Boer VC, van der Woude H, Tilburgs C, Bruijntjes JP, Alink
38. Van der Woude H, ter Veld MG, Jacobs N, van der Saag PT, Murk AJ, Rietjens IM. The stimulation of cell proliferation by quercetin is mediated by the estrogen receptor. *Molecular nutrition & food research*. 2005;49(8):763-71.
39. Granado-Serrano AB, Martín MA, Bravo L, Goya L, Ramos S. Quercetin induces apoptosis via caspase activation, regulation of Bcl-2, and inhibition of PI-3-kinase/Akt and ERK pathways in a human hepatoma cell line (HepG2). *The Journal of nutrition*. 2006;136(11):2715-21.
40. Cho S-Y, Park S-J, Kwon M-J, Jeong T-S, Bok S-H, Choi W-Y, et al. Quercetin suppresses proinflammatory cytokines production through MAP kinases and NF- $\kappa$ B pathway in lipopolysaccharide-stimulated macrophage. *Molecular and cellular biochemistry*. 2003;243(1-2):153-60.
41. Khandelwal AR, Hebert VY, Kleinedler JJ, Rogers LK, Ullevig SL, Asmis R, et al. Resveratrol and quercetin interact to inhibit neointimal hyperplasia in mice with a carotid injury. *The Journal of nutrition*. 2012;142(8):1487-94.
42. Smith TK, Lund EK, Johnson IT. Inhibition of dimethylhydrazine-induced aberrant crypt foci and induction of apoptosis in rat colon following oral administration of the glucosinolate sinigrin. *Carcinogenesis*. 1998;19(2):267-73.
43. Malumbres M, Barbacid M. Cell cycle, CDKs and cancer: a changing

- to inhibit colon cancer. *Nutrition and cancer*. 2009;61(4):544-53.
51. Martinez M, Hope C, Planutis K, Planutiene M, Pontello A, Duarte B, et al., editors. Dietary grape-derived resveratrol for colon cancer prevention. *ASCO Annual Meeting Proceedings*; 2010.
- GM, et al. Quercetin, but not its glycosidated conjugate rutin, inhibits azoxymethane-induced colorectal carcinogenesis in F344 rats. *The Journal of nutrition*. 2006;136(11):2862-7.
50. Majumdar AP, Banerjee S, Nautiyal J, Patel BB, Patel V, Du J, et al. Curcumin synergizes with resveratrol

Cite this article as:

Ekhlaspour P, Nazari Robati F, Tezerji S. The Effect of Resveratrol and Quercetin on Colon Cancer. *Sadra Med Sci J* 2021; 9(2): 119-132.