

Biological Functions of Some Key Bioactive Compounds of Grapes (*Vitis vinifera* L.) in the Prevention of Breast Cancer: A Narrative Review

Firoozeh Alavian¹, Saeedeh Ghiasvand^{2*}

¹Department of Science, Farhangian University, Tehran, Iran

²Department of Biology, Faculty of Science, Malayer University, Malayer, Iran

Receive: 2022/08/01
Accepted: 2022/10/17

*Corresponding Author:
s.ghiasvand@malayeru.ac.ir

Ethics Approval:
Not applicable

Abstract

Introduction: Diet is an important environmental risk factor for breast cancer. Grapes are one of the most abundant fruits in the world; they are a valuable source of active metabolic compounds that control the proliferation and growth of breast cancer cells.

Methods: The present narrative review is based on Persian and English papers published between 1996 and 2022. The papers were retrieved via an internet search on PubMed, Google Scholar, Science Direct, and Scopus databases using the keywords “cancer”, “breast”, “bioactive metabolites”, “*Vitis vinifera*” and “grapes.”

Results: The findings of the investigations showed that the bioactive compounds of grapes, including resveratrol, terpenoids, oleanolic acid, catechins, proanthocyanidins, anthocyanins, anthocyanidins, carotenoids, and flavonols, have the capacity to reduce oxidative stress, inhibit DNA synthesis, stop the cell division cycle, induce apoptosis of cancer cells, interact with multiple signaling pathways involved in the creation or destruction of tumors. Because of these functions, these compounds are of specific interest in the prevention and treatment of breast cancer.

Conclusion: Antitumor activities of natural compounds found in grapes indicate their possible role in the treatment of breast cancer.

Keywords: Cancer, Breast, Apoptosis, Metabolites, *Vitis vinifera*

Introduction

Breast cancer is one of the most common types of cancer among women all over the world (1). In addition to reducing the incidence of breast cancer, foods are also effective in treating this disease (2). Bioactive compounds identified in grapes, such as resveratrol, terpenoids, carotenoids, flavonoids, and phenolic compounds, have been promising in suppressing breast cancer (3-5). Therefore, this article aims to introduce some anticancer potentials of grapes (*Vitis vinifera* L.) as a complementary or alternative treatment for breast cancer.

Materials and Methods

The research documents were collected by searching Persian-language databases, namely, Magiran, SID, and IranMedex, and English-language databases such as Web of Science, PubMed, Scopus, and Google Scholar from 1996 to 2022.

Results

Grapes contain various nutrients such as vitamins, minerals, carbohydrates, dietary fibers, and phytochemicals. Polyphenols are also among the important compounds of the grape plant, which have many biological activities and health benefits. Among the types of polyphenols, we can mention flavonoids, flavanols, flavonols, phenolic acid, anthocyanins, and resveratrol, which are involved in molecular signaling pathways leading to differentiation of breast cancer cells, stopping the cell cycle, induction of

apoptosis, inhibiting angiogenesis, as well as having anti-inflammatory and antioxidant activities (6-8). Table 1 shows the characteristics and anticancer activities of the bioactive compounds of grapes. The major challenge for cancer treatment is different cancer prevention and treatment strategies. Studies have shown a diet rich in vegetables and fruits, including grapes (*Vitis vinifera* L.) reduces breast cancer risk. Prevention of cancer is defined as the use of natural agents that reverse, suppress, or halt the progression of malignant cells to invasive cancer. Bioactive compounds obtained from grapes, such as resveratrol, terpenoids, carotenoids, flavonoids, phenolic compounds, and other bioactive compounds of this plant, have been promising in suppressing breast cancer (3-5).

Recent studies have shown that the mechanisms underlying chemopreventive action may include a combination of antioxidant, anti-inflammatory effects, immune-enhancing, and anti-hormonal effects (such as modulation of estrogen cellular signaling), modification of drug-metabolizing enzymes, inhibition of cell growth, induction of apoptosis, suppression of metastatic behavior, suppression of proliferation and angiogenesis, effects on cell cycle and differentiation. Considering that grapes have been used for a long time as an alternative source of breast cancer chemotherapy, they should be further investigated in clinical studies.

105 Biological Functions of Some Key Bioactive ...

Table 1: Properties and anticancer activities of some bioactive compounds of grapes

Metabolite	Component and Other Form	Amount in grape	The Type of Grape	Bioavailability	Toxicity	Protective Effect against Breast Cancer	Target
1	Resveratrol Glycosidic isomer Piceid; and two isomers, cis and trans	Resveratrol is mainly found in grape skins at concentrations of 50-100 µg/g	<i>Gros Manseng</i> (white), <i>Vitis riparia</i> (red), and <i>Vitis rotundifolia</i> or muscadine (black grape)	Low solubility in water and low bioavailability.	High toxicity against cancer cell line without effect on normal cells.	Stopping the cell cycle, inducing apoptosis, inhibiting angiogenesis, inflammation, countering the function of estrogen, antioxidant, modulating actin function, inhibiting MMP, inhibiting Cox2, and stimulating immune cells	MCF-7 and MDA-MB-231 breast cancer cell lines. and human breast tumor
2	Terpenoids Saponins, phyosteroids, coumanns, quinones, limonoids. Lycopene and linalool	Linalool is the most abundant triterpene reported with an abundance of 2,009 µg/L from grape juice.	In the red variety <i>V. vinifera</i>	Limited aqueous solubility and bioavailability (the main terpenes are available from 0.5 hours after consumption and peak between 2 and 4 hours).	Selective cytotoxicity for breast cancer cells.	Antioxidant, cell cycle arrest, effect on cell differentiation, induction of apoptosis, anti-inflammatory, immune system enhancement, hormonal modulation, suppression of angiogenesis.	MCF-7 and MDA-MB-231 human breast cancer cell lines
3	Oleanolic acid pentaacyclic triterpenoids and phyosterols	in fruit: 178.47 mg/kg In the skin of the fruit: 351.32 mg/kg and seeds: 43.25 mg/kg	black raisins and red grapes (<i>Vitis labrusca</i> L)	Oleanolic acid is a hard hydrophobic compound, practically insoluble in water.	Selective cytotoxicity for breast cancer cells.	Stopping the cell cycle, inhibiting angiogenesis, inducing apoptosis, increasing oxidative stress, activating caspases	In MCF-7 and MDA-MD-231 human breast cancer cell lines.
4	Catechins epicatechin and epimer catechin	Monomer catechin concentrations were 12 mg/100 g dry matter in Muscadine seeds, 358 mg/100 g in Chardonnay seeds, 127 mg/100 g dry matter.	Muscadine grape (a type of black grape) and Chardonnay grape (a type of white grape)	Low bioavailability. Metabolizing it to epigallocatechin increases its half-life to more than 5 hours (Catechin and epicatechin are rapidly absorbed from the upper part of the small intestine. Also, the bioavailability of catechin is inversely proportional to its molecular mass)	Selective cytotoxic activity against cancer cells Breast	inhibiting angiogenesis, inhibiting aromatase, reducing cell proliferation, and inducing apoptosis through increasing the expression level of pro-apoptotic genes such as caspase-3, -8, -9 and p53	In rat mammary tumor.
5	Proanthocyan idins Proanthocyanidins are metabolized into catechins and catechin derivatives.	The total amount of proanthocyanidin in grape seed is 35.3 mg/g of seed. In another study 80-5 µg/ml has been reported	Muscadine grape (a type of black grape)	Proanthocyanidins are practically insoluble in water. Their bioavailability is largely influenced by the degree of polymerization (absorption of monomers is low. Dimers have the highest absorption rate)	High toxicity against cancer cell line without effect on normal body cells	Inhibition of angiogenesis, inhibition of aromatase, reduction of cell proliferation, induction Apoptosis through increasing the expression level of pro-apoptotic genes such as caspases-3,-8,-9 and p53	in MCF-7 and MDA-MB-468 mouse breast cancer cell lines
6	Anthocyanins and anthocyanidins the aglycon of cyanidin, pelargonidin, delphinidin, peonidin, petunidin, and malvidin (anthocyanidins can be readily produced immediately from anthocyanins by gut bacteria) anthocyanins mainly in the skin of grapes	They are found in concentrations of 200 to 5000 mg/kg of fresh grapes.	Tinta Barroca grape Tinta Amarela grape Muscadine Grapes Red and black grapes	Poor bioavailability (less than 1-2%); But the produced metabolites and conjugated products have a much higher bioavailability (in general, the bioavailability of anthocyanins depends on the intestinal microflora and their biotransformation mechanisms.)	Increasing the activity of detoxifying enzymes. Also, high toxicity against cancer cell lines without effect on normal body cells.	antioxidant activities, anti-inflammatory effects, anti-mutagenesis, induction of differentiation and cell cycle arrest, stimulation of apoptosis, inhibition of angiogenesis, modulation of autophagy, and increase in sensitivity of cancer cells to chemotherapy.	Human breast epithelial cells and human breast tumor MDA-MB-231 human breast cancer cell line
7	Carotenoids beta-carotene, lycopene, lutein, and xanthophyll	Between 590-1370 micrograms/kg depending on the type of <i>Vitis vinifera</i> L and Flame Seedless grapes.	(In one study, seedless red grapes and in another study, white grape cultivars had higher carotenoid content compared to blue-black cultivars)	The bioavailability of carotenoids has an inverse relationship with their hydrophobicity. The bioavailability of carotenoids is as follows: Astaxanthin>lutein>β-carotene>lycopene Carotenoid bioavailability is affected by dietary factors (eg, presence of fat) or host-related factors (eg, diseases or genetic changes).	Inhibiting angiogenesis, inducing apoptosis, modulating gene expression, response, increasing oxidative stress, and stopping the cell cycle.	Selective cytotoxic activity against breast cancer cells	in MCF-7 cell lines
8	Flavonols Azaleatin, galangin, Gossypetin , Kaempferide and...	Grapes contain 300 mg of polyphenols per 100 g of fresh weight.	Red grapes, muscadine grapes, Concord grapes	The bioavailability of flavonoids is generally low.	Average toxicity of 3.88% on cancer cells, no effect on normal cells	Inducing apoptosis by activating caspases, arresting the cell cycle, inhibiting metastatic behavior (invasion and migration), and increasing oxidative stress	MDA-MB-231 and MDA-MB-468 human breast cancer cell lines

Conclusion

The present study showed that the bioactive compounds of grapes, such as resveratrol, terpenoids, oleanolic acid, catechins, proanthocyanidins, anthocyanins, and anthocyanidins, have strong antitumor activities in various breast cancer cells/tumors in vitro and in vivo. These effects are mediated through pathways responsible for the inhibition of angiogenesis, stopping the cell cycle, induction of apoptosis, elimination of free radicals, and inhibition of inflammation. Targeting several or all of these aspects

simultaneously or in the early stages of breast cancer is one of the important benefits of grapes in cancer prevention and treatment. However, side effects caused by excessive consumption of these compounds, especially in alcoholic beverages produced from grapes, should not be ignored. Finally, the percentage of bioactive compounds in different types of grapes is not the same, and more detailed studies are necessary to determine the effective ratios and their exact location in different types of grape plants.

References

1. Manouchehri E, Taghipour A, Ebadi A, Homaei Shandiz F, Latifnejad Roudsari R. Understanding breast cancer risk factors: is there any mismatch between laywomen perceptions and expert opinions. *BMC cancer*. 2022; 22(2):1-11.
2. Whitsett Jr TG, Lamartiniere CA. Genistein and resveratrol: mammary cancer chemoprevention and mechanisms of action in the rat. *Expert review of anticancer therapy*. 2006; 6(12):1699-706.
3. Quarta A, Gaballo A, Pradhan B, Patra S, Jena M, Ragusa A. Beneficial oxidative stress-related trans-resveratrol effects in the treatment and prevention of breast cancer. *Applied Sciences*. 2021; 11(22):11041.
4. Kim H, Hall P, Smith M, Kirk M, Prasain JK, Barnes S, et al. Chemoprevention by grape seed extract and genistein in carcinogen-induced mammary cancer in rats is diet dependent. *The Journal of nutrition*. 2004; 134(12): 3445-52.
5. Singletary KW, Jung K-J, Giusti M. Anthocyanin-rich grape extract blocks breast cell DNA damage. *Journal of medicinal food*. 2007; 10(2):244-51.
6. King RE, Bomser JA, Min DB. Bioactivity of resveratrol. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2006; 5(3):65-70.
7. Esmeeta A, Adhikary S, Dharshnaa V, Swarnamughi P, Maqsummiya ZU, Banerjee A, et al. Plant-derived bioactive compounds in colon cancer treatment: An updated review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022; 153: 113384.
8. Amor S, Châlons P, Aires V, Delmas D. Polyphenol extracts from red wine and grapevine: Potential effects on cancers. *Diseases*. 2018; 6(4):106.

عملکردهای بیولوژیکی برخی ترکیبات فعال زیستی کلیدی انگور (*Vitis vinifera* L.) در مهار سرطان پستان: یک مطالعه مروری نقلی

فیروزه علویان^۱، سعیده قیاسوند^{۲*}

^۱دانشیار، فیزیولوژی پزشکی، گروه علوم پایه، دانشگاه فرهنگیان، تهران، ایران

^۲استادیار، ژنتیک مولکولی، گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه ملایر، ملایر، ایران

چکیده

مقدمه: رژیم غذایی از جمله عوامل محیطی است که نقش مهمی در خطر ابتلا به سرطان پستان دارد. انگور یکی از پر تولیدترین میوه‌ها در جهان؛ با منبع ارزشمندی از ترکیبات فعال زیستی، کنترل‌کننده تکثیر و رشد سلول‌های سرطانی پستان است.

روش بررسی: تحقیق مروری نقلی حاضر بر اساس اطلاعات جمع‌آوری شده از منابع جستجوگر اینترنتی فارسی و انگلیسی Google Scholar, Google, Pub Med, Science Direct و Scopus طی سال‌های ۱۹۹۶ تا ۲۰۲۲؛ و با استفاده از واژه‌های کلیدی سرطان پستان، ترکیبات فعال زیستی و انگور انجام شد.

یافته‌ها: نتایج بررسی‌ها نشان داد ترکیبات فعال زیستی انگور به دلیل فعالیت‌های بیولوژیکی متعدد؛ از جمله توانایی آن‌ها در کاهش استرس اکسیداتیو، مهار سنتز DNA، توقف چرخه تقسیم سلولی، تحریک آپوپتوز و مرگ سلول‌های سرطانی با مسیرهای سیگنال دهی متعددی که در ایجاد یا از بین بردن تومور درگیر هستند، تعامل دارند و در پیشگیری و درمان سرطان پستان مورد توجه خاص قرار دارند.

نتیجه‌گیری: اقدامات پیشگیرانه به کمک ترکیبات طبیعی انگور مانند رزوراترول، ترینوئیدها، اسید اولئانولیک، کاتچین‌ها، پروآنتوسیانیدین‌ها، آنتوسیانین‌ها، آنتوسیانیدین‌ها، کاروتنوئیدها و فلاونول‌ها نشان‌دهنده نقش احتمالی آن‌ها در درمان سرطان پستان از طریق مهار رگ‌زایی، توقف چرخه سلولی، القای آپوپتوز، حذف رادیکال‌های آزاد و سایر فعالیت‌های ضد توموری است.

واژه‌های کلیدی: سرطان، پستان، آپوپتوز، ترکیبات فعال زیستی، انگور

تاریخ ارسال: ۱۴۰۱/۵/۱۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۷/۲۵

* نویسنده مسئول:

s.ghiasvand@malayeru.ac.ir

مقدمه

سرطان پستان از جمله بیماری‌های شایع در بین زنان سراسر جهان است (۱). کشورهای آسیایی؛ مانند چین، در مقایسه با کشورهای غربی، شیوع بسیار کمتری از سرطان پستان دارند. برخی از محققان پیشنهاد کرده‌اند که رژیم غذایی معمولی آسیایی حاوی انگور و سویا ممکن است در کاهش بروز سرطان پستان در این کشورها نقش داشته باشند (۲). در طول دهه گذشته، استراتژی‌های جدیدی مبتنی بر استفاده از عوامل شیمی‌درمانی پیشگیری‌کننده مواد غذایی طبیعی برای مدیریت سرطان پستان توسعه یافته است. مطالعات متعددی اثرات مفیدی که توسط ترکیبات فعال زیستی انگور و مشتقات آن فراهم می‌شوند را گزارش کرده‌اند (۳-۵). میوه انگور حاوی عناصر مغذی مختلفی مانند ویتامین‌ها، مواد معدنی، کربوهیدرات‌ها، فیبرهای خوراکی و مواد شیمیایی گیاهی است. در این بین، پلی فنول‌ها از مهم‌ترین ترکیبات گیاه انگور هستند که دارای فعالیت‌های بیولوژیکی متعدد و فواید زیادی بر روی سلامتی هستند. از انواع پلی فنول‌ها می‌توان به فلاونوئیدها، فلاوانول‌ها، فلاونول‌ها، فنولیک اسید، آنتوسیانین‌ها، رزوراترول و ... اشاره کرد که در چندین مسیر مولکولی درگیر در سیگنال دهی و تمایز سلول‌های سرطانی پستان، توقف چرخه سلولی، مهار آپوپتوز، مهار آنژیوژنز، اثرات ضد التهابی و فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی درگیر هستند (۵-۸).

توزیع پلی فنول‌ها در گونه‌های مختلف انگور (*Vitis vinifera L.*) و قسمت‌های مختلف این گیاه متفاوت است. به‌عنوان مثال، آنتوسیانین‌ها پلی فنول‌های اصلی در انگور قرمز هستند، در حالی که فلاوان‌ها در گونه‌های سفید انگور فراوان‌تر هستند (۹). شواهد بسیاری نشان داده‌اند که عصاره انگور و فرآورده‌های آن دارای فعالیت ضدسرطانی هستند. هادسون و همکاران (۲۰۰۷) (۱۰) گزارش کردند که عصاره پوست انگور به‌شدت باعث القای آپوپتوز در رده‌های سلولی تومور پروستات می‌شود. عصاره تفاله انگور، فعالیت ماتریکس متالوپروتئیناز-۲ و -۹ را

مهار می‌کند و اثر ضد تکثیر قابل‌توجهی بر روی سلول‌های آدنوکارسینومای روده بزرگ انسانی دارد که نشان می‌دهد تفاله انگور به مبارزه با سرطان‌زایی در بدن کمک می‌کند (۱۱). در تحقیق کلارد و همکاران (۲۰۲۰) نیز، استفاده از عصاره انگور *Vitis rotundifolia* از تکثیر سلول‌های سرطانی پستان جلوگیری کرد (۱۲).

فنولیک‌های انگور همچنین به‌طور قابل‌توجهی سنتز DNA در سلول‌های سرطانی پستان را مهار می‌کنند (۱۳). همچنین مطالعات قبلی، بسیاری از مواد شیمیایی گیاهی موجود در انگور را به‌عنوان مهارکننده‌های آروماتاز معرفی کرده‌اند. آروماتاز واکنش‌های حیاتی سنتز استروژن را کاتالیز می‌کند و آندروژن را به استروژن تبدیل می‌کند؛ که شناخته شده برای تحریک رشد سلول‌های سرطان پستان با اتصال به گیرنده استروژن (ER) است (۱۴).

بر اساس شواهد معرفی‌شده فوق، تلاش‌های کنونی در حال بررسی درمان‌های ترکیبی مؤثری هستند که مسیرهای سیگنال دهی متعدد درگیر در مهار یا درمان سرطان پستان را هدف قرار دهند. براین اساس، هدف مقاله حاضر معرفی برخی پتانسیل‌های ضدسرطانی گیاه انگور (*Vitis vinifera L.*) به‌عنوان روش درمانی مکمل یا جایگزین داروهای شیمیایی است. فرض ما این است که اقدامات پیشگیرانه ترکیبات طبیعی انگور در برابر سرطان پستان، می‌تواند به دلیل اعمال بیولوژیکی اعمال‌شده توسط ترکیبات فعال زیستی موجود در گیاه انگور باشد. با توجه به شیوع بالای سرطان پستان و میزان مرگ‌ومیر بالای ناشی از آن در بین زنان؛ همچنین، پیشرفت سریع مقاومت دارویی و عوارض مربوط به شیمی‌درمانی، مطالعه حاضر دانش فعلی در مورد اثرات حفاظتی ترکیبات فعال زیستی انگور در برابر سرطان پستان و مکانیسم‌های احتمالی درگیر در شرایط آزمایشگاهی و درون تنی را به صورت خلاصه‌وار و دسته بندی شده بیان می‌کند.

مواد و روش‌ها

در مقاله مروری نقلی حاضر، جمع‌آوری اطلاعات با استفاده از واژه‌های کلیدی Breast cancer, Bioactive metabolites and Grapes اینترنتی فارسی (مگیران و SID) و انگلیسی زبان (Pub Web of Science, Med Science Direct, Scopus) انجام شد. مقالات استفاده‌شده مربوط به فاصله زمانی ۱۹۹۶ تا ۲۰۲۲ هستند.

یافته‌ها

ترکیبات فعال زیستی ضد سرطان پستان موجود در انگور

۱- رزوراترول

رزوراترول (RSV)، ترکیبی پلی‌فنولی و محصول طبیعی مشتق شده از انگور است که دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضد سرطانی است. مطالعات انجام‌شده روی این ماده، توانایی آن را در مهار بیان ژن‌های خاص، ایجاد تغییر در چرخه سلولی و فعال کردن مسیر آپوپتوز را نشان می‌دهد. RSV می‌تواند بر روی مسیرهای انتقال سیگنال درگیر در رگ‌زایی، متاستاز، آپوپتوز، التهاب و تکثیر سلولی عمل کند (۱۵). ثابت شده است که تجویز رزوراترول به موش‌ها از ایجاد تومورهای پستانی در شرایط آزمایشگاهی جلوگیری می‌کند. همچنین، تجویز رزوراترول درون تومورهای سرطان پستان انسانی، رشد تومور را مهار کرده، رگ‌زایی را کاهش می‌دهد و موجب القاء مرگ سلولی آپوپتوتیک می‌شود (۱۶). برخی مکانیسم‌های پیشنهادی اثرات ضد سرطان رزوراترول عبارت است از:

۱-۱. **مقابله با عملکرد استروژن:** استروژن هورمونی است که باعث تکثیر سلول‌های سرطانی پستان می‌شود. RSV، محصول طبیعی مشتق شده از انگور است که دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی، ضدسرطان و ضد استروژنی است؛ و از رشد سلول‌های

سرطانی پستان انسان به شکل وابسته به دوز در هر دو سطح سلولی و مولکولی (فعال‌سازی ژن) جلوگیری می‌کند (۱۵). RSV، آگونیست ER است، اما در حضور استروژن به‌عنوان یک آنتاگونیست ER عمل می‌کند که منجر به مهار سلول‌های سرطانی پستان انسان می‌شود (۱۵). گزارش شده است که عملکرد آنتاگونیستی RSV بر روی ER وابسته به غلظت است؛ به‌طوری‌که در غلظت‌های پایین باعث تکثیر سلولی شده و در غلظت‌های بالا با تحریک آپوپتوز موجب سرکوب رشد سلولی می‌شود. همچنین، RSV اثرات تحریکی لینولئیک اسید در بروز سرطان پستان را از طریق سرکوب مرحله G1 از چرخه تقسیم سلولی و القاء آپوپتوز، مهار کرده؛ و بدین ترتیب، رشد رده‌های سلولی ER مثبت و منفی را سرکوب می‌کند (۱۷). از سوی دیگر، ضمن متاستاز، ساختارهای بیرون زده ماشین اکتین سطح سلول مانند رشته‌های فیلوپودیا و لاملی‌پودیا درگیر می‌شوند. این رشته‌ها فعالیت‌های اکتشافی و حسی ضروری برای مهاجرت سلولی و فعالیت‌های تهاجمی را انجام می‌دهند. RSV با تعدیل سریع اکتین اسکلت سلولی و مهار ماتریس متالوپروتئینازهای (MMPs) هضم‌کننده ماتریس خارج سلولی، برخلاف استروژن عمل می‌کند تا آرایه پایداری از فیلوپودیا ایجاد شود و از جدا شدن سلول‌ها جلوگیری شود؛ که نتیجه آن، کاهش مهاجرت سلولی است (۱۸).

۱-۲. **عملکرد آنتی‌اکسیدانی:** خواص آنتی‌اکسیدانی RSV شامل تنظیم مسیرهای سیگنال‌دهی متعددی است که در فرآیند سرطان‌زایی نقش دارند. این ترکیب کینازهای متعدد مانند PKC، MAPK، IKK و برخی از فاکتورهای رونویسی مانند NF-kB، STAT3، HIF-1 α و AP-1 (پروتئین فعال‌کننده-1) را که اغلب توسط گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) همچون H₂O₂ فعال می‌شوند، مهار می‌کند (۱۹). به‌طور مثال، مولکول آنتی آپوپتوزی Bcl2 به‌طور گسترده در سطح غشا

تولید سایتوکین های ضد تومور؛ از جمله IFN- γ و TNF- α و همچنین کاهش تولید فاکتور رشد تومور TGF- β می شود. ماکروفاژها را تحریک می کند تا به سمت سلول های سرطانی پلاریزه شوند و آنها را ببلعند؛ در عین حال میزان تهاجم و پلاریزاسیون سلول های سرکوبگر سیستم ایمنی؛ مانند سلول های پیش التهابی (Th 1) و T helper 1 (Th 17) را کم می کند (۲۶). تحریک سلول های کشنده طبیعی (NK) از دیگر فعالیت های RSV است. اثرات همزمان روی سلول های کشنده طبیعی (NK) و لنفوسیت های T دارد که به افزایش سمیت سلولی سلول های NK کمک می کند (۲۷). افزایش میزان فعالیت لیز تومور توسط سلول های NK در مطالعه ای که خواص ضد عفونی کننده RSV را در مدل موشی پنومونی حاد ارزیابی می کرد، مشاهده شده است (۲۸، ۲۹). در نهایت، در مطالعه ای ثابت شده است سلول های NK طحال جدا شده از موش های تحت درمان با RSV در القای مرگ سلولی در برابر سلول های هدف کشت شده مؤثر هستند (۲۶). شواهد مطرح شده بالا نشان می دهد که RSV می تواند به عنوان یک ابزار کمکی برای ایمونوتراپی سرطان استفاده شود (شکل ۱ خلاصه ای از عملکردهای ضد سرطان RSV را نشان می دهد).

۲- ترپنوئیدها

ترپنوئیدها یا ترپن ها، به یکی از بزرگ ترین کلاس های ترکیبات فعال زیستی گیاهی با تنوع شیمیایی و ساختاری وسیع تعلق دارند. بیش از ۴۰ نوع ترپنوئید در انگور شناسایی شده است. آنها می توانند به صورت هیدروکربن ها، الکل، آلدئید، کتون یا استر ظاهر شوند (۳۰). مکانیسم های زیربنایی پتانسیل پیشگیری از شیمی درمانی ترپنوئیدها ممکن است ترکیبی از چندین ویژگی، از جمله اثرات آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، تقویت کننده ایمنی و تعدیل هورمونی باشد.

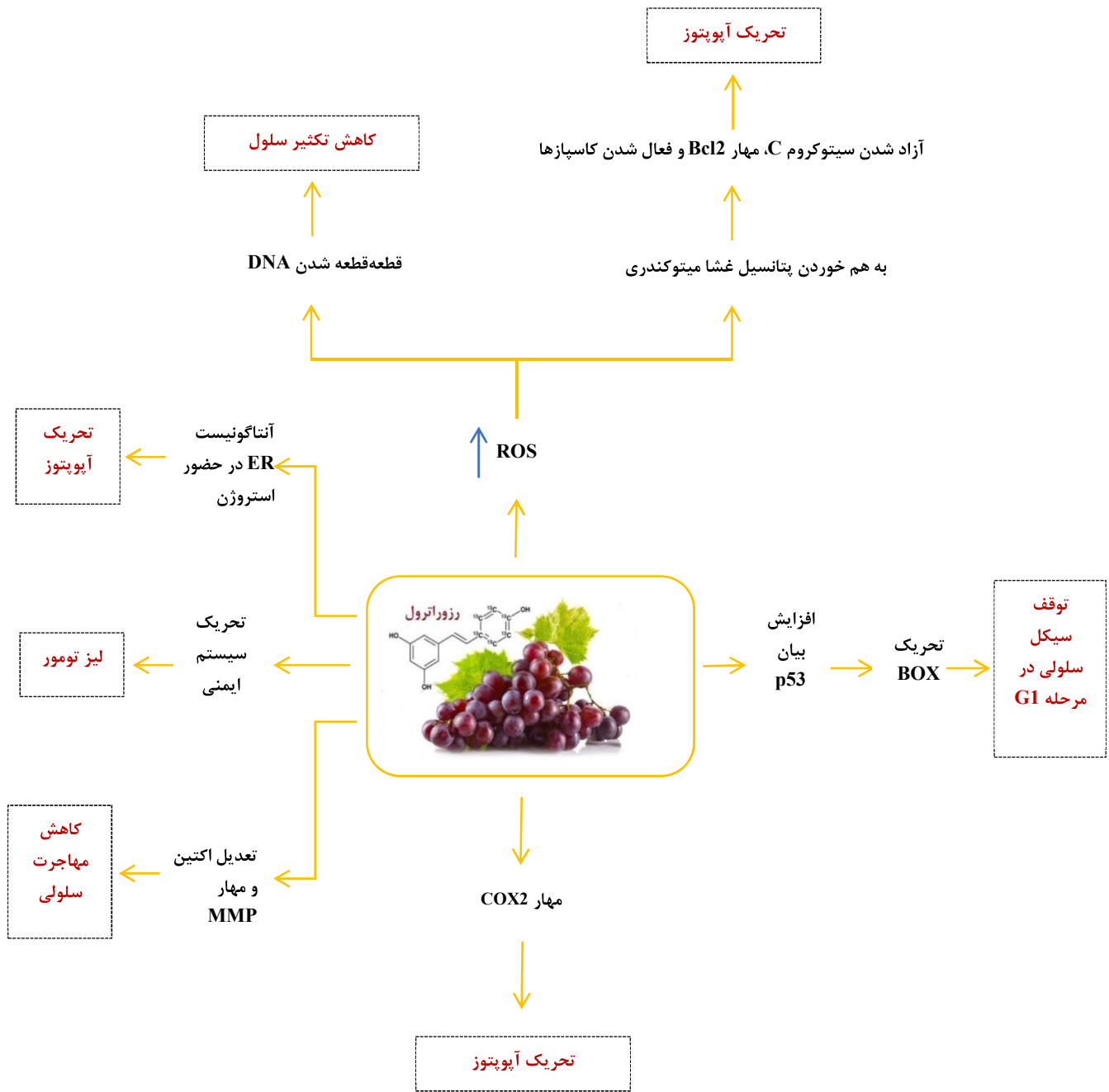
خارجی میتوکندری، شبکه آندوپلاسمی و غشای هسته واقع شده است و کل غشاها را حفظ می کند (۲۰). این پروتئین در شکل گیری مقاومت درمانی در سرطان حائز اهمیت است (۲۱). RSV از طریق مسیر میتوکندریایی که توسط Bcl2 کنترل می شود، با مهار بیان بیش از حد مولکول Bcl2، سبب تحریک فعال شدن قابل توجه کاسپازهای شماره ۲، ۳ و ۶، القا تشکیل ROS و تکه تکه شدن DNA و در نهایت، القاء آپوپتوز سلول های سرطانی می شود. علاوه بر این، آسیب به DNA که با عملکرد ROS مرتبط است، منجر به افزایش بیان و فعال سازی فاکتور رونویسی p53 می شود. فاکتور P53، سبب تحریک بیان ژن های مربوط به پروتئین های پرو آپوپتوزی همچون BAX و در نتیجه کاهش نسبت BCL2/BAX می شود (۲۲).

۳-۱- مهار فعالیت سیکلواکسیژناز-۲ (COX2):

COX آنزیمی کلیدی در تبدیل آراشیدونیک اسید به پروستاگلاندین ها است. این مولکول دارای دو ایزوزیم COX1 و COX2 است. COX2 با اعمال پاتولوژیکی مانند آلزایمر، درد، التهاب، رگ زایی، سرطان و آپوپتوز ارتباط دارد؛ بنابراین، COX2 ممکن است هدفی برای پیشگیری یا درمان سرطان باشد (۲۳، ۲۴). به عنوان مثال، تیمار سلول های اپیتلیال پستانی با فوربول استر (PMA) باعث القای COX-2 از طریق افزایش ۶ برابری فعالیت پروموتور COX-2 و در نتیجه افزایش قابل توجهی در تولید پروستاگلاندین (PGE2) می شود که این اثرات توسط RSV مهار می شود. همچنین، رزوراترول مستقیماً فعالیت COX-2 را مهار می کند (۲۴). این داده ها احتمالاً برای درک خواص ضد سرطانی و ضد التهابی RSV مهم هستند (۲۵).

۳-۴-۱. تحریک سلول های ایمنی: اخیراً RSV به عنوان

یک داروی تعدیل کننده ایمنی مطرح است که قادر به تحریک سلول های ایمنی در محیط تومور یا حساس کردن سلول های تومور به سمیت سلولی سلول های ایمنی است. ثابت شده است که RSV باعث افزایش



شکل ۱: خلاصه‌ای از عملکردهای ضد سرطان رزوراترول. ER: گیرنده استروژن، MMP: ماتریس متالوپروتئیناز، COX2: سیکلواکسیژناز - ۲

(ضد تومور)، β -فلاندرن (ضد تومور، عملکرد آپوپتوزی و سیتوتوکسیک)، تربنیل استات (ضد تکثیر)، d-لیمونن (ضد سرطان، آنتی‌اکسیدان، ضد تکثیر و ضد جهش)، لینالول (سیتوتوکسیک، ضد تکثیر و آنتی‌اکسیدان)، ژرانیول (فعالیت شیمیایی پیشگیری‌کننده و ضد جهش)، سیترونلول (سیتوتوکسیک و ضد جهش)، بورنئول

این عمل هم‌افزایی، آنزیم‌های متابولیزه‌کننده دارو را قادر می‌سازد چرخه سلولی و تمایز سلولی را تحت تأثیر قرار دهند و باعث القای آپوپتوز، سرکوب تکثیر و مهار رگ‌زایی شوند که در مراحل شروع و اصلاح ثانویه رشد نئوپلاستیک مهم است (۳۱). از معروف‌ترین ترکیبات انگور (*Vitis vinifera* L.) می‌توان به β -Myrcene

فعال سازی کاسپاز ۸ و قطعه قطعه شدن DNA است (-۳۴) ۳۷). این نتایج نشان می دهد که OA می تواند به عنوان یک عامل شیمی درمانی در سرطان پستان انسان عمل کند و می تواند از تکثیر سلول های سرطانی پستان بسیار مهاجم جلوگیری کند.

۴- تچین ها و پروآنتوسیانیدین ها

کاتچین ها، اپی کاتچین ها و پروآنتوسیانیدین ها به طور طبیعی فلاوان-۳-اول های (flavan-3-ols) هستند که معمولاً در چای، کاکائو و انگور (Muscadine) یافت می شوند (۳۷). پروآنتوسیانیدین ها که به عنوان تانن های متراکم نیز شناخته می شوند، ترکیبات فنلی و الیگومر های کاتچین هستند؛ و اساس مکمل غذایی عصاره هسته انگور را تشکیل می دهند (۳۸). فعالیت های بیولوژیکی این ۳ پلی فنول که بر سرطان پستان تأثیر می گذارند، از مطالعات مختلف *in vitro* و *in vivo* به دست آمده اند. فعالیت شیمیایی پیشگیری کننده پروآنتوسیانیدین میوه انگور در یک مدل حیوانی سرطان پستان نشان داده شده است. موش های بالغی که عصاره انگور (حاوی ۸۶٪ پروآنتوسیانیدین) دریافت کردند، ۴۴٪ کاهش در تعداد تومورهای پستانی داشتند (۳۸).

کاتچین ایزوله باعث کاهش زنده ماندن سلولی، مهار آنژیوژنز و کاهش تکثیر سلول های سرطان پستان است (۳۹، ۴۰). الشاتوی و همکاران (۲۰۱۰) نشان داد که کاتچین به روشی وابسته به زمان و وابسته به دوز، آپوپتوز را به طور مؤثر در سلول های سرطانی پستان MCF-7 انسان از طریق افزایش سطح بیان ژن های پرو آپوپتوز مانند کاسپازهای ۳-، ۸-، ۹- و p53 القا می کند (۴۱). ترکیبات فعال زیستی کاتچین مونومر و پروآنتوسیانیدین ها نیز ممکن است آروماتاز را مهار کنند (۴۲). آروماتاز آنزیمی است که آندروژن را به استروژن تبدیل می کند. تصور می شود که آروماتاز رشد تومور سرطان پستان را به صورت اتوکراین و پاراکراین تحریک می کند. نمونه ای از استراتژی های درمانی در سرطان پستان، از بین بردن تشکیل استروژن درجا با مهارکننده های آروماتاز است.

(آنتی اکسیدان و ضد جهش)، اوژنول (ضد سرطان و آنتی اکسیدان)، پرلیل الکل (فعالیت شیمیایی پیشگیری کننده و آنتی اکسیدان)، β -یونون (فعالیت شیمیایی پیشگیری کننده، ضد تکثیر و سیتوتوکسیک)، بتا بیزابولن (آنتی اکسیدان، سیتوتوکسیک و ضد تومور)، بتا کاربوفیلن (ضد سرطان، آنتی اکسیدان و محافظ سلولی)، β -فارنسن (ضد تکثیر)، نرولیدول (ضد سرطان)، α -بیزابولول (سیتوتوکسیک و ضد جهش) و ۱،۸-سینئول (ضد نئوپلاستی) اشاره کرد (۳۲).

۳- اسید اولئانولیک

اسید اولئانولیک (OA) یکی از مواد تشکیل دهنده پوست میوه های مختلف از جمله انگور است که اهمیت زیادی در کشف داروهای ضد سرطان دارد. برخی محققان، فعالیت های ضد توموری و ضد سرطانی اسید اولئانولیک در برابر رشد تومور در مدل های مختلف *in vitro* و *in vivo* را گزارش کرده اند. به عنوان مثال، OA از رشد تومور پیوندی در موش ها و تکثیر سلول های کبدی جلوگیری می کند (۳۳). نتایج تحقیقات سانچز-کوئسادا و همکاران (۲۰۱۵) ضمن مطالعه بر روی ۲ رده سلول MCF7 و MDA-MB-231 اپیتلیوم پستان ثابت کرد OA به طور قابل توجهی سمیت سلولی را در سلول های MCF7 افزایش نمی دهد و نمی تواند رشد سلول های MCF7 را به شدت مهار کند. در سلول های MDA-MB-231، اثرات ضد تکثیری OA از طریق جلوگیری از تکثیر از طریق توقف چرخه سلولی، مهار رگ زایی، القاء آپوپتوز و افزایش استرس اکسیداتیو سلول های بسیار مهاجم تأیید شده است (۳۴). پیشنهاد شده که فعالیت ضد توموری OA از طریق تنظیم مثبت مولکول P53؛ با واسطه فعال شدن مسیر آپوپتوز میتوکندری و توقف چرخه سلولی است (۳۳). از دیگر مکانیسم های نسبت داده شده به عملکرد OA در کنترل سرطان می توان به توقف چرخه سلولی در مرحله G1 چرخه سلولی، محرک تولید ROS، از دست دادن پتانسیل غشای میتوکندری و آپوپتوز متعاقب آن، افزایش نسبت Bax/Bcl-2، القای مرگ سلولی به واسطه

یکی از مکانیسم‌های پیشنهادی سرطان‌زایی، تشکیل ترکیب‌های اضافی DNA سرطان‌زا در بافت‌های هدف است که برای شروع سرطان پستان ناشی از مواد شیمیایی ضروری است. سینگلتری و همکاران (۲۰۰۷) ظرفیت عصاره غنی از آنتوسیانین انگور در مهار تشکیل ترکیب اضافی DNA در محیط سرطان‌زای بنزوپیرن (BP) بر روی رده سلولی اپیتلیال پستان غیرسرطانی انسان (MCF-10F) را بررسی کردند، این محققان مشاهده کردند عصاره انگور از طریق افزایش فعالیت آنزیم‌های متابولیزه کننده و سرکوب کننده ترکیبات فعال زیستی واکنشی، تشکیل ترکیب‌های اضافی BP-DNA را مهار می‌کند (۴۹). سید و همکاران (۲۰۰۸) نشان دادند که دلفینیدین، رایج‌ترین مونومر آنتوسیانیدین، می‌تواند از رشد تومور و پیشرفت سرطان بدخیم پستان جلوگیری کند. فاکتور رشد هپاتوسیت (HGF) عمدتاً توسط سلول‌های مزانشیمی تولید می‌شود و از طریق تنها گیرنده خود؛ یعنی c-Met عمل می‌کند. انواع پاسخ‌های سلولی توسط سیگنال‌دهی c-Met/HGF فعال می‌شوند و فرآیندهای فیزیولوژیکی حیاتی برای رشد تومور و متاستاز در سرطان‌های انسانی؛ از جمله رگ‌زایی، تهاجم سلولی و تمایز مورفوژنیک را وساطت می‌کنند. سید و همکاران نشان دادند درمان با دلفینیدین باعث مهار رشد انواعی از سلول‌های سرطانی پستان می‌شوند که HGF را بیان می‌کنند؛ که نشان می‌دهد این ترکیب می‌تواند از فعال‌سازی مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با سرطان پستان با واسطه HGF جلوگیری کند (۵۰). همچنین نشان داده شده است که دلفینیدین باعث القای آپوپتوز و اتوفازی در رده‌های سلولی MDA-MB-453 (غلظت ۲۰، ۴۰ و ۸۰ میکرومولار) و BT474 (غلظت ۶۰، ۱۰۰ و ۱۴۰ میکرومولار) می‌شوند (۵۱). در این مطالعه، مهارکننده‌های اتوفازی، ۳-متیل آدنین یا بافیلومایسین، آپوپتوز ناشی از دلفینیدین را در هر دو رده سلولی سرطان پستان افزایش دادند که نشان می‌دهد اتوفازی ممکن است یک اثر محافظتی در این مدل تجربی اعمال کند.

علاوه بر این، سرکوب آروماتاز در زنان یائسه به‌عنوان یک روش پیشگیری‌کننده شیمیایی بالقوه در برابر سرطان پستان مورد ارزیابی قرار می‌گیرد (۴۳).

۵- آنتوسیانین‌ها و آنتوسیانیدین‌ها

آنتوسیانین‌ها فراوان‌ترین رنگ‌دانه‌های فلاونوئیدی انگور قرمز (*Vitis vinifera* L. Cabernet Sauvignon, Cabernet Gernischt and Merlot)؛ و مسئول رنگ قرمز پررنگ آن هستند (۴۴). رایج‌ترین آنتوسیانیدین‌ها شامل آگلیکون آنتوسیانین‌ها، سیانیدین، پلارگونیدین، دلفینیدین، پئونیدین، پتونیدین و مالویدین هستند (۴۵). آنتوسیانین‌ها طیف وسیعی فعالیت ضد توموری را در شرایط آزمایشگاهی و درون تنی؛ از پیشگیری از شیمی‌درمانی گرفته تا شیمی‌درمانی نشان می‌دهند. اثرات ضد توموری بالقوه آن‌ها شامل فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، اثرات ضدالتهابی، ضد جهش‌زایی، القای تمایز و توقف چرخه سلولی، تحریک آپوپتوز، مهار آنژیوژنز، تعدیل فعالیت اتوفازی، ضد متاستاز و افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی به شیمی‌درمانی است (۴۶، ۴۷).

آنتوسیانیدین‌ها می‌توانند بلافاصله توسط باکتری‌های روده به‌راحتی از آنتوسیانین‌ها ایجاد شوند. اولین گزارش از فعالیت مهارتی تکثیر سلول‌های تومور آنتوسیانیدین‌ها از پوست میوه انگور (Cabernet sauvignon) توسط Zhang و همکاران (۲۰۰۵) منتشر شد. آن‌ها فعالیت مهارتی تکثیر سلولی پنج نوع آنتوسیانیدین (سیانیدین، دلفینیدین، پلارگونیدین، پتونیدین و مالویدین) و چهار نوع آنتوسیانین (سیانیدین-۳-گلوکوزید، سیانیدین-۳-گالاکتوزید، دلفینیدین-۳-گالاکتوزید و پلارگ) را آزمایش کردند. اگرچه آنتوسیانین‌ها حتی در بالاترین غلظت (۲۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) از تکثیر سلول‌های آزمایش‌شده جلوگیری نکردند، اما آنتوسیانیدین‌ها از تکثیر سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کنند. مالویدین و پلارگونیدین امیدوارکننده‌ترین ترکیبات هستند، زیرا سلول‌های سرطانی مختلف را هم‌زمان تحت تأثیر قرار می‌دهند (۴۸).

۶- کاروتنوئیدها

کاروتنوئیدها (β -کاروتن، کانتاکسانتین و لیکوپن) خانواده‌ای متشکل از تقریباً ۶۰۰ رنگ‌دانه گیاهی محلول در چربی هستند که مورد توجه قرار گرفته‌اند (۵۲). با توجه به خواص بیولوژیکی کاروتنوئیدها، مدت‌هاست که به‌دلیل خواص آنتی‌اکسیدانی‌شان شناخته‌شده‌اند و علاقه فزاینده‌ای به خواص ضد سرطانی آن‌ها؛ یعنی تأثیر آن‌ها بر تنظیم رشد سلولی، مهار آنژیوژنز و تعدیل بیان ژن و احتمالاً پاسخ ایمنی وجود دارد. مطالعات اپیدمیولوژیک و حیوانی شواهدی را ارائه می‌دهند که بتا کاروتن (جزء غالب کاروتنوئیدها) و همچنین سایر کاروتنوئیدها، خطر ابتلا به انواع مختلفی از سرطان را کاهش می‌دهند. این شواهد همچنین توسط همبستگی بین سطوح سرمی بتا کاروتن و کاهش خطر سرطان پستانی می‌شود (۵۳)، (۵۴). در مطالعات قبلی، سلول‌های سرطانی پستان MCF-7 و MDA-MB-231 تیمار شده با بتا کاروتن کاهش قابل توجهی در رشد نشان دادند. در سلول‌های سرطانی MCF-7، بتا کاروتن آپوپتوز را القا می‌کند، بیان گیرنده‌های فعال‌کننده تکثیر پروکسی‌زومها (PPAR) را تنظیم می‌کند؛ همچنین تولید ROS را افزایش می‌دهد. به نظر می‌رسد تراکم سلولی اولیه در تعیین اثرات کاروتنوئیدها بر تکثیر سلولی از اهمیت بالایی برخوردار باشد. سلول‌ها باید دارای تراکم مناسب باشند تا به تیمار با کاروتنوئیدها حساس باشند. در گزارشی، هنگامی که تعداد سلول‌های اولیه MCF-7 به ۱۵۰۰۰ سلول در سانتی‌متر مربع افزایش یافت، β -کاروتن رشد سلول‌ها را مهار نکرد. با این حال، مهار رشد قابل توجهی با استفاده از همان سطوح این ترکیب، زمانی که تعداد سلول‌های اولیه، به تقریباً یک‌سوم کاهش یافتند، حاصل شد (۵۵). در تحقیقی دیگر، لیکوپن و بتاکاروتن باعث مهار تکثیر سلولی، توقف چرخه سلولی در مراحل مختلف و افزایش آپوپتوز در سرطان پستان انسان شدند. هنگامی که سلول‌های سرطانی پستان با کاروتنوئیدها تیمار شدند، افزایش آپوپتوز در رده‌های سلولی مشاهده شد (۵۶). این یافته‌ها نشان

می‌دهد که این کاروتنوئیدها عوامل بالقوه‌ای برای تداخل بیولوژیکی با سرطان پستان هستند.

۷- فلاونول‌ها

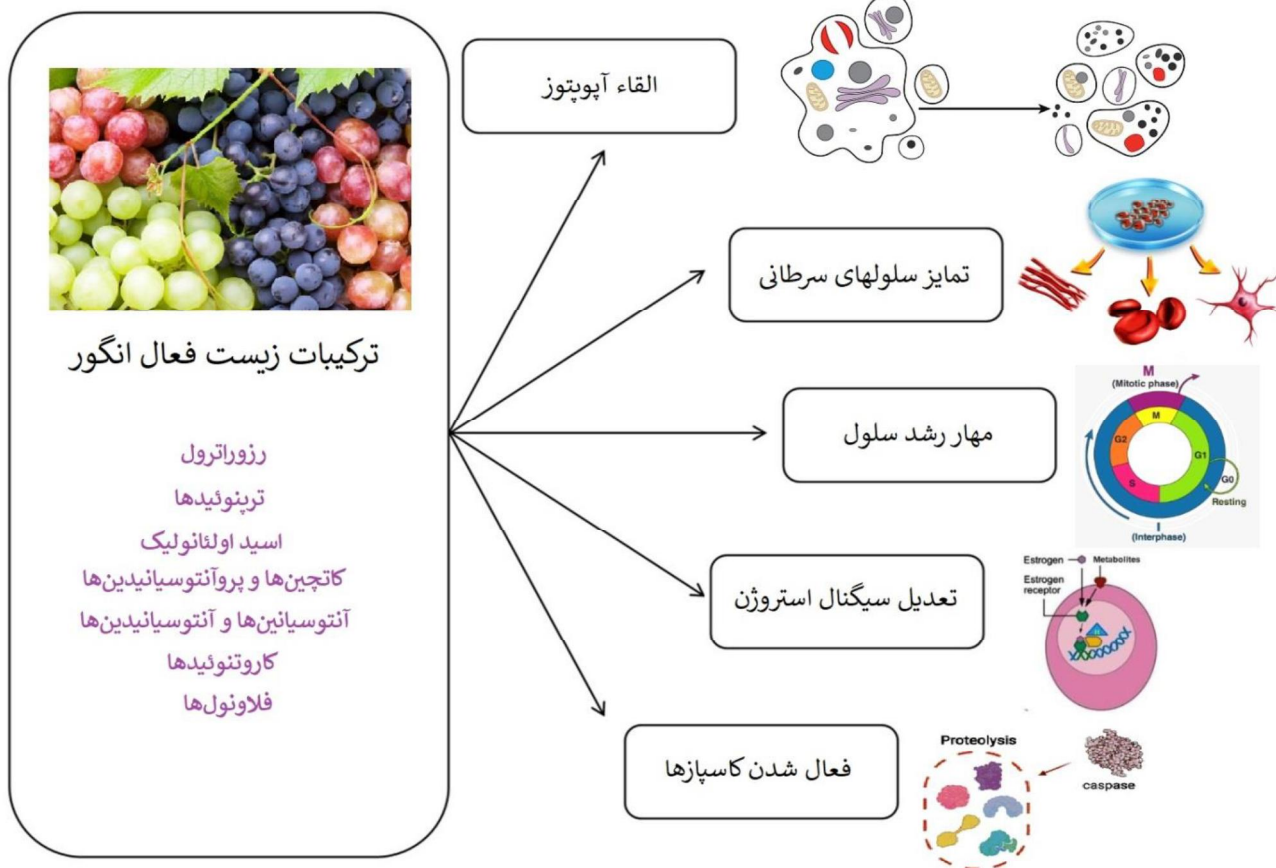
فلاونول‌ها زیر گروهی از گروه فلاونوئیدها هستند. فراوان‌ترین فلاونول‌های موجود در میوه انگور (Vitis Rotundifolia) عبارت‌اند از کورستین، کامفرول، میریستین، ایزورهمنتین و روتین (مشتق گلوکوزید کورستین). به نظر می‌رسد غلظت فلاونول با درجه قرار گرفتن گیاه انگور در معرض نور خورشید مرتبط باشد. علاوه بر این، محتوای فلاونول به‌طور چشمگیری در طول پردازش انگور، تولید شیره انگور و ذخیره‌سازی تغییر می‌کند (۵۷).

اثرات خاص کوئرستین و کامفرول بر سرطان پستان شامل هر دو پیشگیری از شیمی‌درمانی و درمان است. به‌طور کلی، فعالیت‌های ضدسرطانی این دو فلاونول در سرطان پستان را می‌توان در سه گروه القای آپوپتوز، مهار رشد (توقف چرخه سلولی) و مهار رفتار متاستاتیک (تهاجم، مهاجرت) سازمان داد. کامفرول و کوئرستین رشد سلول‌های MCF-7 و MDA-MB-231 را با غلظت‌های میکرومولاری کاهش می‌دهند. با این حال، به نظر می‌رسد رده سلولی MCF-7 نسبت به MDA-MB-231 حساسیت بیشتری به کوئرستین داشته باشد. همین امر برای کامفرول در مدل سه‌بعدی MCF-7، در ارتباط با سیگنالینگ ERK که مسئول مرگ آپوپتوز و توقف چرخه سلولی در فاز زیر G1 است مشاهده شده است (۵۸-۶۰). همچنین، کامفرول مسیرهای سیگنالینگ RhoA و RacA که منجر به مهاجرت سلولی و مهار تهاجم در سلول‌های سرطانی پستان می‌شوند را مهار می‌کند (۶۱). این ترکیب باعث افزایش عملکرد برش PARP برای القای آپوپتوز از طریق کاهش القای سیگنالینگ BAX می‌شود (۶۲).

کوئرستین به‌طور گسترده‌ای به دلیل فعالیت آن در برابر رده‌های سلولی سرطان پستان مورد توجه است. مکانیسم اثر آن شامل القای آپوپتوز از طریق مسیرهای مختلف؛

متالوپروتئینازها است (۶۵). از سوی دیگر، شباهت ساختاری استرادیول و فلاون‌ها به آن‌ها امکان دخالت در رشد و توسعه تومور، از طریق تعامل با ERS و آروماتاز را می‌دهد که البته این موضوع وابسته به غلظت است (۶۶). جدول ۱ ویژگی‌ها و فعالیت‌های ضد سرطان پستان گزارش شده در مورد برخی ترکیبات فعال زیستی انگور را معرفی می‌کند. همچنین، شکل ۲، طرح شماتیک از کلیات عملکرد متابولیت‌های انگور را نشان می‌دهد.

مانند فعال شدن کاسپاز از طریق مسیر میتوکندری، مهار مسیرهای سیگنالینگ Akt و توقف چرخه سلولی است (۵۸). کوئرتستین با افزایش بیان BAX و مهار Bcl-2 باعث نکروز می‌شود (۶۳). نشان داده شد است که ایزورامنتین، ترکیب فعال زیستی اصلی کوئرتستین در پستانداران، در ترکیب با کلرامفنیکل، موجب شکافت میتوکندری، فعال‌سازی محور BAX-کاسپاز ۳ و القاء آپوپتوز از طریق ROS می‌شود (۶۴). پتانسیل ضد متاستاتیک این ترکیبات شامل توانایی آن‌ها در مهار بیان



شکل ۲: طرح شماتیک از عملکرد ترکیبات فعال زیستی انگور

عملکردهای بیولوژیکی برخی ترکیبات فعال زیستی کلیدی ...

منبع	بافت هدف	اثرات حفاظتی در برابر سرطان پستان	سمیت	فراهمی زیستی	نوع انگور یا بیشترین تجمع ترکیب مورد نظر	فراوانی در گیاه انگور	ترکیبات و سایر اشکال	مناوبیت	ردیف
۸۲)	رده‌های سلولی	مهار آپوپتوز، مهار آروماتاز، مهار آنژیوژنز، کاهش تکثیر سلول‌ها، اقاء آپوپتوز، افزایش بیان ژن‌های پرو آپوپتوز مانند کاسپازهای ۳-، ۸-، ۹- و p53	فعالیت سیتوتوکسیک انتخابی علیه سلول- های سرطانی پستان	عملاً نامحلول در آب. فراهمی زیستی آن‌ها تا بیشتر تحت اثر درجه پنجمیزاسیون است (مونومرها یا جذب پایین، و دایمرها بیشترین جذب	Muscadine grape (نوعی انگور سیاه)	۳۵.۳ میلی گرم در گرم دانه در مطالعه‌ای دیگر 5-80 میکروگرم در میلی لیتر	پروآنتوسیانیدین‌ها به کاتچین‌ها و مشتقات کاتچین متابولیزه می‌شوند.	پروآنتوسیانیدین‌ها	۵
۴۸)	رده سلولی-MDA	آنتی‌اکسیدان، ضدالتهاب، اقای تمایز و توقف چرخه سلولی، تحریک آپوپتوز، مهار آنژیوژنز، تعدیل آنوفازی و افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی به شیمی‌درمانی.	فعالیت سیتوتوکسیک انتخابی علیه سلول- های سرطانی پستان	فراهمی زیستی ضعیف (کمتر از ۱-۲٪)، اما متابولیت‌های تولیدشده و محصولات کونژوگه فراهمی زیستی بسیار بالاتری دارند	Tinta Barroca grape Tinta Amarella grape Muscadine Grapes انگورهای قرمز و سیاه	آنتوسیانین‌ها عمدتاً در پوست انگورها، جایی که در غلظت‌های ۲۰۰ تا ۵۰۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم انگور تازه یافت می‌شوند، وجود دارند.	آنتوسیانین‌ها، سیانیدین، پلازگونیدین، دلفینیدین، بتونیدین و مالویدین	آنتوسیانین‌ها	۶
۳۲)	رده‌های سلولی	مهار آنژیوژنز، اقاء آپوپتوز، تعدیل بیان ژن، تعدیل پاسخ ایمنی، افزایش استرس اکسیداتیو و توقف چرخه سلولی	فعالیت سیتوتوکسیک انتخابی علیه سلول- های سرطانی پستان	فراهمی زیستی کاروتنوئیدها با آنژیوژن‌ها رابطه معکوس دارد آسانگراژینین β-کاروتن-کیکوپین	Flame و Vitis vinifera L Seedless	بین ۵۹۰-۱۳۷۰ میکروگرم بر کیلوگرم بسته به نوع انگور	بتا کاروتن، آلفا کاروتن، لیکوپن، لوتین و زانتوفیل	کاروتنوئیدها	۷
۹۴)	رده‌های سلولی	اقاء آپوپتوز با فعال کردن کاسپازها، توقف چرخه سلولی، مهار رفتار متاستاتیک (تهاجم و مهاجرت و افزایش استرس اکسیداتیو	سمیت متوسط ۳.۸۸٪ روی سلول‌های سرطانی، بدون اثر بر سلول‌های طبیعی	فراهمی زیستی فلاونوئیدها به‌طور کلی کم است.	Red grapes, muscadine grape و Concord grapes (انگورهای قرمز و سیاه)	انگور حاوی ۳۰۰ میلی گرم پلی فنول در هر ۱۰۰ گرم وزن تازه است.	آزالتانین، گالاتین، مورین، گوسپیدین، کامفرید و ...	فلاونول‌ها	۸
۹۶)	MDA-MB-231 و MDA-MB-468 سرطانی پستان انسان								

Michigan Cancer Foundation-7 :MCF-7 ;Cyclooxygenase-2 :Cox-2 ;Matrix Metalloproteinase :MMP

بحث

سرطان مشکل اساسی برای سلامتی است که به سرعت در حال رشد است. یکی از بزرگترین چالش‌های محققان و متخصصان پزشکی، راهبردهای مختلف پیشگیری و درمانی سرطان است (۹۷-۱۰۱). دریافت رژیم غذایی غنی از سبزی و میوه؛ از جمله انگور (*Vitis vinifera L.*)، خطر بروز سرطان پستان را کاهش می‌دهد (۳،۳۴،۳۸،۴۹). پیشگیری از شیمی‌درمانی سرطان با استفاده از عوامل طبیعی که پیشرفت سلول‌های سرطانی/یا بدخیم را به سمت سرطان مهاجم معکوس، سرکوب یا متوقف می‌کند، تعریف می‌شود. ترکیبات فعال زیستی به دست آمده از انگور مانند روزوراترول، تربنوتیوها، کاروتنوئیدها، فلاونوئیدها، ترکیبات فنلی و سایر ترکیبات فعال زیستی این گیاه در سرکوب سرطان پستان امیدوارکننده بوده‌اند (۱۹، ۳۸، ۴۹). مطالعات اخیر نشان داده‌اند که مکانیسم‌های زیربنای عملکرد شیمی‌پیشگیرانه ممکن است شامل ترکیبی از اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهایی، تقویت‌کننده سیستم ایمنی، ضد هورمونی (مانند تعدیل سیگنال سلولی استروژن)، اصلاح آنزیم‌های متابولیزه کننده دارو، مهار رشد سلولی، القای آپوپتوز، سرکوب رفتار متاستاتیک، سرکوب تکثیر و رگ‌زایی (که در شروع و اصلاح ثانویه نئوپلاستیک نقش دارند)، تأثیر بر چرخه سلولی و تمایز باشند (۱۸، ۳۸). با توجه به این که از انگور به مدت طولانی به عنوان منبع جایگزین شیمی‌درمانی سرطان پستان استفاده می‌شده است، باید در مطالعات بالینی، همراه با پیشرفت‌های بیوتکنولوژی لازم برای کاربردشان، بیشتر مورد بررسی قرار گیرند. طبیعتاً، این بررسی اثرات بیولوژیکی ترکیبات فعال زیستی میوه انگور؛ به عنوان عاملی پیشگیری‌کننده از سرطان‌زایی پستان را برجسته می‌کند. با این وجود، بهره‌گیری از برخی از ترکیبات فعال زیستی؛ خصوصاً آنتی‌اکسیدان‌ها به دلیل ریسک بالا رفتن احتمال تحمل در پاسخ ایمنی؛ خصوصاً در بیماران مبتلابه سرطان با چالش شمشیر دو لبه مواجه است. همان‌گونه که در متن مقاله اشاره شد، آنتی‌اکسیدان‌های گیاهی

می‌توانند از آسیب DNA ناشی از رادیکال‌های آزاد جلوگیری به عمل آورند؛ که به نوبه خود خطر ابتلا به سرطان را کاهش می‌دهد. از سوی دیگر، مصرف بیش از حد ترکیبات آنتی‌اکسیدان؛ خصوصاً پلی فنول‌ها و برخی ویتامین‌های لیپوفیل مانند بتا کاروتن، به جای اثرات مفید، با افزایش بروز برخی سرطان‌ها مرتبط هستند (۱۰۲). همچنین، مصرف بیش از حد برخی ترکیبات انگور مانند شراب قرمز، خطر ابتلا به سرطان پستان را افزایش می‌دهد؛ زیرا الکل محرک تومور است (۱۰۳). بنابراین، دانستن برخی اطلاعات پایه‌ای مانند مقدار ترکیب مورد نظر در انگور؛ نوع انگور؛ با بیشترین فراوانی، فراهمی زیستی و سمیت آن ترکیب می‌تواند در اتخاذ تصمیم‌های بعدی در استفاده‌های بهینه‌تر از انگور و تجاری‌سازی ترکیبات فعال زیستی کنترل‌کننده سرطان مناسب باشد؛ که از جمله می‌توان به موارد زیر اشاره کرد:

روزوراترول به شکل ایزومرهای گلیکوزیدی پیسید (Picied)؛ و دو ایزومر سیس و ترانس یافت می‌شود. ایزومر ترانس، فرم غالب آن است. پیسید نیز با مقادیر نسبتاً بالا در انگور تجمع می‌یابد و عمدتاً در پوست انگور با غلظت ۵۰ تا ۱۰۰ میکروگرم بر گرم یافت می‌شود. سیر نزولی تجمع روزوراترول از زمان شروع رشد و نمو میوه تا رسیدن نهایی ادامه دارد. همچنین، تنش‌های بیولوژیک مانند تابش اشعه ماوراءبنفش و ازن‌زنی در هر زمان از رشد، اثر محرک در سنتز آن دارند. تنوع میزان روزوراترول در انواع انگورهای سیاه، قرمز و سفید (*Gros Manseng*، *Vitis rotundifolia* و *Vitis riparia*) گزارش شده است؛ به طوری که مقادیر زیاد آن در انگور رجبی سفید شیراز و مقادیر کمتر در انگور کشمش قرمز وجود دارد (۱۵، ۲۵، ۶۸-۷۵، ۱۰۴). یکی از محدودیت‌های رسوراترول در درمان سرطان، فراهمی زیستی پایین و حلالیت آبی کم آن است. پتروستیلین شکل متوکسیله طبیعی رسوراترول است که در انگور یافت می‌شود. چربی‌دوستی بیشتر پتروستیلین نسبت به رسوراترول سبب افزایش فراهمی زیستی آن و عملکرد ضد سرطانی قوی‌تر است. جالب

اینکه، فراهمی زیستی رزوراترول در صورت مصرف در صبح، بیشتر است یکی دیگر از دلایل غلظت کم رزوراترول در سلول‌ها، تجزیه سریع آن توسط عوامل سیستم گوارش و تخریب اکسیداتیو است. فرم گلیکوزیده رزوراترول در برابر تخریب پایدارتر است. حامل‌های نانو بارگذاری شده با رزوراترول استخراج شده از منابع گیاهی مانند انگور نیز برای تحویل موضعی و افزایش قدرت عمل رزوراترول در درمان سرطان پستان مؤثر بوده‌اند. در مطالعه‌ای، در مقایسه با گروه رزوراترول، گروه رزوراترول-لیپوزوم به صورت وابسته به دوز، کارایی رزوراترول در کاهش حجم تومور را با افزایش زیست سازگاری و بهبود حلالیت آبی، پایداری و میزان رهاسازی و تحویل سلولی، ۳ برابر افزایش داد (۱۰۵). همچنین، علاقم عدم گزارش اثرات سمی ترکیبات فعال زیستی معرفی شده در مقاله حاضر بر روی سلول‌های طبیعی بدن (جدول ۱)، دیده شده است که دوزهای بالای رزوراترول به دلیل شباهت ساختاری به فیتواستروژن‌ها و همچنین توانایی آن در کند کردن بالقوه رشد رگ‌های خونی، دارای خواص سیتوتوکسیک نسبت به سلول‌های سرطان پستان هستند. این موضوع ممکن است منجر به تأخیر در بهبودی شود (۱۵، ۲۵، ۶۸-۷۵).

در مورد تربنوتیدها نیز با توجه به تکامل سریع مقاومت دارویی، درمان‌های مؤثر برای سرطان‌های پیشرفته پستان که به شیمی‌درمانی سیتوتوکسیک نیاز دارند، نشان‌دهنده نیاز بالینی برآورده نشده مرتبط با این ترکیبات است (۷۹). همچنین، با توجه سمیت سلولی ۱۰ تا ۲۰۰ تربنوتیدهای دایمر در مقایسه با منومرهای آن بر روی سلول‌های سرطانی، بایستی احتیاط بیشتری برای سلول‌های طبیعی بدن در مورد گونه‌هایی از انگور که نسبت بالاتری از دایمرهای این ترکیب را دارند، در نظر گرفت و توجه خاص به اختصاصی کردن اثر بر روی سلول‌های سرطانی داشت.

اسید اولئانولیک (OA) معمولاً در حلال‌های آلی محلول؛ اما در آب نامحلول است. به دلیل حلالیت و فراهمی زیستی ضعیف، پس از استخراج از انگور (*Vitis labrusca*)

؛ خصوصاً از پوست میوه، به‌عنوان لیپوزوم تجویز می‌شود. سمیت سلولی انتخابی برای سلول‌های سرطانی پستان مزیت مهم این اسید است، به طوری که تحقیقات برون‌تنی نشان داده‌اند که اسید اولئانولیک در دوزهای ۱۰ و ۱۰۰ میکرومولار باعث مرگ سلول‌های رده سرطانی می‌شود (مشاهده سمیت سلولی در ۱۰۰ میکرومولار). در غلظت‌های پایین، OA ترکیبی طبیعی است که به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان عمل می‌کند و از آسیب اکسیداتیو DNA در سلول‌های اپیتلیال پستان انسان جلوگیری می‌کند. علاوه بر این، دارای اثرات ضد تکثیری در سلول‌های سرطانی بسیار تهاجمی است. این ترکیب می‌تواند به‌عنوان عاملی کمکی در درمان‌های اکسیداتیو سرطان سینه استفاده شود، جایی که می‌تواند اثرات شیمی‌درمانی را به حداکثر برساند و درعین حال از سلول‌های اپیتلیال پستان انسان در برابر اثرات اکسیداتیو درمان سرطان محافظت کند (۳۴، ۸۰، ۸۱).

برخلاف اسید اولئانولیک، غلظت کاتچین‌ها در پوست انگور کمتر از دانه انگور (*Muscadine*) است. مطالعات نشان داده فعالیت‌های مهارکننده رادیکال‌های پراکسید فنولیک‌های موجود در دانه یا پوست انگور در مورد رسوراترول بیشتر از کاتچین است. همچنین، فراهمی زیستی کاتچین و مشتقات آن بسته به شکلی که در آن یافت می‌شود، به طور قابل توجهی متفاوت است؛ به طوری که در وضعیت استری شده با اسید گالیک، جذب بسیار کندتر از بقیه اشکال است و دفع کلیوی آن‌ها بسیار سریع است. اپی گالوکاتچین گالات تنها فلاونولی است که به شکل قابل توجهی (۴۸-۵۵٪) در پلاسما وجود دارد، نیمه‌عمر نسبتاً بیشتری دارد (حدود ۵ ساعت) و می‌تواند اثر مفید کاتچین را افزایش دهد (۸۲، ۸۴). فعالیت شیمیایی پیشگیری‌کننده دانه انگور در یک مدل حیوانی سرطان سینه نشان داد موش‌های بالغی که ۵٪ عصاره دانه انگور (*Muscadine grape*) (۸۶٪ پروآنتوسیانیدین) دریافت کردند، ۴۴٪ کاهش در تعداد تومورهای پستانی را نشان می‌دهند. از سوی دیگر، جیره‌های حاوی ۰/۱، ۰/۵ و

۱/۰ درصد پروآنتوسیانیدین‌های هسته انگور (۳/۸ درصد کاتچین و اپی‌کاتچین؛ ۹۶/۲ درصد الیگومر و پلیمر) در کاهش سرطان‌زایی پستان موش‌های صحرایی مؤثر نیستند. در پژوهشی دیگر، درمان سلول‌های سرطانی با دانه‌های انگور (۱۰-۸۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) منجر به کاهش قابل‌توجهی در زنده ماندن سلول به روشی وابسته به غلظت شد. این اثر همچنین وابسته به زمان بود؛ با کاهش ۱۰-۶۲٪ بعد از ۲۴ ساعت، ۲۰-۷۵٪ کاهش پس از ۴۸ ساعت و ۳۷-۹۰٪ پس از ۷۲ ساعت. این نتایج نشان‌دهنده فعالیت سیتوتوکسیک پروآنتوسیانین دانه‌های انگورها در برابر سلول‌های سرطان سینه با قابلیت متاستاز بالا است. نویسنندگان نتایج را به جذب ضعیف این ترکیبات و بنابراین، مقادیر ناکافی موجود در غده پستانی برای تعدیل تومورزایی نسبت داده‌اند. (۸۲، ۸۶-۸۸).

پروسیانیدین‌های دایمر، تریمری، الیگومر یا پلیمر بیشترین ظرفیت آنتی‌اکسیدانی دانه انگور (Tinta Barroca grape, Tinta Amarela grape, Muscadine Grapes) را به خود اختصاص می‌دهند. وقتی پروسیانیدین‌ها تحت شرایط اکسایش قرار می‌گیرند، سیانیدین به وجود می‌آید (۸۵). محققان، فعالیت مهاری تکثیر سلولی پنج نوع آنتوسیانیدین (سیانیدین، دلفینیدین، پلارگونیدین، پتونیدین و مالویدین) و چهار آنتوسیانین (سیانیدین-۳-گلوکوزید، سیانیدین-۳-گالاکتوزید، دلفینیدین-۳-گالاکتوزید و پلارگ) را آزمایش کردند. اگرچه آنتوسیانین‌ها از تکثیر هیچ‌یک از رده‌های سلولی آزمایش‌شده، حتی در بالاترین غلظت (۲۰۰ میکروگرم در میلی‌لیتر) جلوگیری نکردند، آنتوسیانیدین توانستند از تکثیر سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند که بیانگر ظرفیت قوی‌تر آن‌ها در مبارزه با سرطان است (۸۷).

وجود کاروتنوئیدها در انگور (*Vitis vinifera* L) و Flame Seedless) به‌خوبی مستند شده است. نشان داده‌شده است که بتا کاروتن و برخی گزانتوفیل‌ها قبل از رسیدن میوه انگور به‌وفور وجود دارند و در مراحل بعدی

به‌طور چشمگیری کاهش می‌یابند (از حدود mg/kg ۵۹۰-۱۳۷۰ به mg/kg ۰/۸-۲/۵). سه گزانتوفیل دیگر، ویولاگزانتین، لوتئوکسانتین و ۵/۶-اپوکسی لوتئین، زمانی که غلظت قند انگور تقریباً به ۱۶۰ گرم در لیتر می‌رسد، ظاهر می‌شوند. غلظت کاروتنوئیدها در انگور به نوع انگور، منطقه کشت انگور، قرار گرفتن در معرض نور خورشید و مرحله رسیدن بستگی دارد. در شرایط آزمایشگاهی، مطالعات اپیدمیولوژیک و حیوانی شواهدی را ارائه می‌دهند که بتا کاروتن و همچنین سایر کاروتنوئیدها، خطر ابتلا به انواع مختلفی از سرطان را کاهش می‌دهند. این شواهد توسط همبستگی بین سطوح سرمی بتا کاروتن و کاهش خطر سرطان پشتیبانی می‌شوند (۳۲، ۹۱-۹۳).

درحالی‌که اکثر فلاونوئیدها و فنول‌ها برای سلول‌های طبیعی بدن بی‌خطر در نظر گرفته می‌شوند، اما با ایجاد سمیت میتوکندری که آغازکننده آپوپتوز میتوکندریایی است، از رشد تومور جلوگیری کنند. با این وجود، سمیت این ترکیبات علیه سلول‌های سرطانی در مقایسه با بقیه ترکیبات فعال زیستی معرفی‌شده در این مقاله کمتر است؛ حتی بعد از ۴۸ ساعت این سمیت به کمتر از ۰/۵٪ کاهش می‌یابد. برخی محققان فعال شدن کاسپازها و اثر بر روی چرخه سلولی را برای اثرات این گروه ترکیبات محتمل‌تر از اثرات سمی بر روی سلول‌های سرطانی در نظر می‌گیرند (۹۴-۹۶).

بر اساس توضیحات فوق، ترکیبات فعال زیستی یا متابولیت‌های ثانویه آن‌ها در گیاه انگور برای مطالعات مختلف درون تنی و محیط خارج بدن؛ به‌منظور پیشگیری یا درمان سرطان پستان استفاده می‌شوند. این ترکیبات در همه انواع انگور کم و بیش وجود دارند؛ ولی در انواع قرمز و سیاه با فراوانی بیشتری یافت می‌شوند. همچنین، نتایج این پژوهش نشان داد که تنوع بسیار خوبی از دوزهای مورد‌استفاده یا یافت شده وجود دارد و می‌توان تغییرات زیادی را در کیفیت و کمیت آن‌ها مشاهده کرد. فراهمی زیستی این ترکیبات موضوع مهم دیگری است که برای بهبود اثرات بیولوژیکی موضعی انگور باید موردتوجه قرار

حذف رادیکال‌های آزاد و مهار التهاب را دارند. هدف قرار دادن هم‌زمان چندین یا همه این جنبه‌ها/ در مراحل اولیه یا پیشرفت سرطان پستان، از جمله مزایای مهم گیاه انگور در پیشگیری و درمان سرطان پستان است. باین‌حال، خطرات جانبی ناشی از مصرف بیش از حد این ترکیبات؛ خصوصاً در مشروبات الکلی تولید شده از انگور را نباید نادیده گرفت. درنهایت، درصد ترکیبات فعال زیستی گونه‌های مختلف انگور یکسان نیست و بررسی‌های دقیق‌تر جهت تعیین نسبت‌های مؤثر و محل دقیق آنها در انواع گیاه انگور ضروری است.

تشکر و قدردانی

از کلیه پژوهشگرانی که مقالات آنها در این مطالعه استفاده شده است، تشکر می‌گردد.

گردد. مهم است به این نکته اشاره کنیم که اثرات ایجادشده توسط اشکال گلیکوزیدی و آگلیکون‌ها ممکن است به مسیرهای مختلف جذب و یا متابولیسم منتهی شود که برخی محدودیت‌های ترکیبات معرفی شده در انگور را از بین ببرند و باید در مطالعات بالینی، همراه با پیشرفت‌های بیوتکنولوژیکی تدابیر لازم برای کاربرد مؤثرتر آنها مورد بررسی قرار گیرند.

نتیجه‌گیری

مطالعه حاضر نشان داد که ترکیبات فعال زیستی انگور مانند رزوراترول، تربنوئیدها، اسید اولئانولیک، کاتچین‌ها، پروآنتوسیانیدین‌ها، آنتوسیانین‌ها و آنتوسیانیدین‌ها در سلول‌ها/تومورهای مختلف سرطان پستان، در شرایط آزمایشگاهی و درون تنی فعالیت ضد توموری قوی به واسطه مهار آنژیوژنز، توقف چرخه سلولی، القای آپوپتوز،

References

1. Manouchehri E, Taghipour A, Ebadi A, Homaei Shandiz F, Latifnejad Roudsari R. Understanding breast cancer risk factors: is there any mismatch between laywomen perceptions and expert opinions. *BMC cancer*. 2022; 22(1): 1-11.
2. Whitsett Jr TG, Lamartiniere CA. Genistein and resveratrol: mammary cancer chemoprevention and mechanisms of action in the rat. *Expert review of anticancer therapy*. 2006; 6(12): 1699-706.
3. Iriti M, Faoro F. Bioactive chemicals and health benefits of grapevine products. *Bioactive Foods in Promoting Health*: Elsevier. 2010; 581-620.
4. Georgiev V, Ananga A, Tsolova V. Recent advances and uses of grape flavonoids as nutraceuticals. *Nutrients*. 2014; 6(1): 391-415.
5. Dwibedi V, Jain S, Singhal D, Mittal A, Rath SK, Saxena S. Inhibitory activities of grape bioactive compounds against enzymes linked with human diseases. *Applied Microbiology and Biotechnology*. 2022;106(4):1399-417. doi:10.1007/s00253-022-11801-9
6. King RE, Bomser JA, Min DB. Bioactivity of resveratrol. *Comprehensive reviews in food science and food safety*. 2006; 5(3): 65-70.
7. Esmeeta A, Adhikary S, Dharshnaa V, Swarnamughi P, Maqsummiya ZU, Banerjee A, et al. Plant-derived bioactive compounds in colon cancer treatment: An updated review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2022; 153: 113384.
8. Amor S, Châlons P, Aires V, Delmas D. Polyphenol extracts from red wine and grapevine: Potential effects on cancers. *Diseases*. 2018; (4):106.
9. Cantos E, Espin JC, Tomás-Barberán FA. Varietal differences among the polyphenol profiles of seven table grape cultivars studied by LC- DAD- MS- MS. *Journal of*

- Agricultural and Food Chemistry. 2002; 50(20): 5691-6.
10. Hudson TS, Hartle DK, Hursting SD, Nunez NP, Wang TT, Young HA, et al. Inhibition of prostate cancer growth by muscadine grape skin extract and resveratrol through distinct mechanisms. *Cancer research*. 2007; 67(17): 8396-405.
 11. Lazze MC, Pizzala R, Gutiérrez Pecharrómán FJ, Gatón Garnica P, Antolin Rodríguez JM, Fabris N, et al. Grape waste extract obtained by supercritical fluid extraction contains bioactive antioxidant molecules and induces antiproliferative effects in human colon adenocarcinoma cells. *Journal of medicinal food*. 2009;12(3):561-8.
 12. Collard M, Gallagher PE, Tallant EA. A polyphenol-rich extract from muscadine grapes inhibits triple-negative breast tumor growth. *Integrative cancer therapies*. 2020; 19:1534735420917444.
 13. Singletary KW, Stansbury MJ, Giusti M, Van Breemen RB, Wallig M, Rimando A. Inhibition of rat mammary tumorigenesis by concord grape juice constituents. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2003; 51(25): 7280-6.
 14. Chen S. Modulation of aromatase activity and expression by environmental chemicals. *Frontiers in Bioscience-Landmark*. 2002; 7(4): 1712-9.
 15. Lu R, Serrero G. Resveratrol, a natural product derived from grape, exhibits antiestrogenic activity and inhibits the growth of human breast cancer cells. *Journal of cellular physiology*. 1999; 179(3):297-304.
 16. Provinciali M, Re F, Donnini A, Orlando F, Bartozzi B, Di Stasio G, et al. Effect of resveratrol on the development of spontaneous mammary tumors in HER-2/neu transgenic mice. *International Journal of Cancer*. 2005; 115(1): 36-45.
 17. Nakagawa H, Kiyozuka Y, Uemura Y, Senzaki H, Shikata N, Hioki K, et al. Resveratrol inhibits human breast cancer cell growth and may mitigate the effect of linoleic acid, a potent breast cancer cell stimulator. *Journal of cancer research and clinical oncology*. 2001;127(4): 258-64.
 18. Azios NG, Krishnamoorthy L, Harris M, Cubano LA, Cammer M, Dharmawardhane SF. Estrogen and resveratrol regulate Rac and Cdc42 signaling to the actin cytoskeleton of metastatic breast cancer cells. *Neoplasia*. 2007; 9(2):147-58.
 19. Quarta A, Gaballo A, Pradhan B, Patra S, Jena M, Ragusa A. Beneficial oxidative stress-related trans-resveratrol effects in the treatment and prevention of breast cancer. *Applied Sciences*. 2021; 11(22):11401.
 20. Aghajanzpour M. Role of BAX, BCL-2, and MICAL-2 genes in esophageal cancer. *Research in Medicine*. 2019;43(3):170-6.
 21. García-Aranda M, Pérez-Ruiz E, Redondo M. Bcl-2 inhibition to overcome resistance to chemo-and immunotherapy. *International journal of molecular sciences*. 2018; 19(12): 3950.
 22. Tinhofer I, Bernhard D, Senfter M, Anether G, Loeffler M, Kroemer G, et al. Resveratrol, a tumor-suppressive compound from grapes, induces apoptosis via a novel mitochondrial pathway controlled by Bcl-2. *The FASEB Journal*. 2001;15(9):5-1613.
 23. Zha S, Yegnasubramanian V, Nelson WG, Isaacs WB, De Marzo AM. Cyclooxygenases in cancer: progress and perspective. *Cancer letters*. 2004; 215(1): 1-20.
 24. Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. Cyclooxygenase 2: a molecular target for cancer prevention and treatment. *Trends in pharmacological sciences*. 2003; 24(2):96-102.
 25. Subbaramaiah K, Chung WJ, Mchaluart P, Telang N, Tanabe T, Inoue H, et al. Resveratrol inhibits cyclooxygenase- α transcription and activity in phorbol ester-treated human mammary epithelial cells. *Journal of Biological Chemistry*. 1998; 273(34): 21875-82.
 26. Malaguarnera L. Influence of resveratrol on the immune response. *Nutrients*. 2019; 11(5): 946.
 27. Iivari N, Sharma S, Ventä-Olkkonen L. Digital transformation of everyday life—How COVID-19 pandemic transformed the basic education of the young generation and why information management research should care? *International Journal of Information Management*. 2020; 55:102183.
 28. Lu CC, Lai HC, Hsieh SC, Chen JK. Resveratrol ameliorates Serratia marcescens-induced acute pneumonia in rats. *Wiley Online Library*; 2008.
 29. Filardo S, Di Pietro M, Mastromarino P, Sessa R. Therapeutic potential of resveratrol against emerging respiratory viral infections. *Pharmacology & therapeutics*. 2020; 214: 107613.
 30. González-Barreiro C, Rial-Otero R, Cancho-Grande B, Simal-Gándara J. Wine aroma compounds in grapes: A critical review. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2015;55(2):202-18.
 31. Rabi T, Gupta S. Dietary terpenoids and prostate cancer chemoprevention. *Frontiers in*

- bioscience: a journal and virtual library. 2008; 13: 3457.
32. Perestrelo R, Silva C, Pereira J, Câmara JS. Healthy effects of bioactive metabolites from *Vitis vinifera* L. grapes: A review. *Grapes: Production, phenolic composition and potential biomedical effects*. 2014; 38.
 33. Ayeleso TB, Matumba MG, Mukwevho E. Oleanolic acid and its derivatives: biological activities and therapeutic potential in chronic diseases. *Molecules*. 2017; 22(11):1915.
 34. Sánchez-Quesada C, López-Biedma A, Gaforio JJ. Oleanolic acid, a compound present in grapes and olives, protects against genotoxicity in human mammary epithelial cells. *Molecules*. 2015; 20(8): 13670-88.
 35. Liese J, Abhari BA, Fulda S. Smac mimetic and oleanolic acid synergize to induce cell death in human hepatocellular carcinoma cells. *Cancer Letters*. 2015; 365(1):47-56.
 36. Chakravarti B, Maurya R, Siddiqui JA, Bid HK, Rajendran S, Yadav PP, et al. In vitro anti-breast cancer activity of ethanolic extract of *Wrightia tomentosa*: role of pro-apoptotic effects of oleanolic acid and urosolic acid. *Journal of ethnopharmacology*. 2012; 142(1); 9-72.
 37. Pastrana-Bonilla E, Akoh CC, Sellappan S, Krewer G. Phenolic content and antioxidant capacity of muscadine grapes. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2003; 51(18): 5497-503.
 38. Kim H, Hall P, Smith M, Kirk M, Prasain JK, Barnes S, et al. Chemoprevention by grape seed extract and genistein in carcinogen-induced mammary cancer in rats is diet dependent. *The Journal of nutrition*. 2004; 134(12): 3445-52.
 39. Faria A, Calhau C, de Freitas V, Mateus N. Procyanidins as antioxidants and tumor cell growth modulators. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2006; 54(6); 2392-7.
 40. Gu J-W, Makey KL, Tucker KB, Chinchar E, Mao X, Pei I, et al. EGCG, a major green tea catechin suppresses breast tumor angiogenesis and growth via inhibiting the activation of HIF-1 α and NF κ B, and VEGF expression. *Vascular cell*. 2013; 5(1):1-10.
 41. Alshatwi AA. Catechin hydrate suppresses MCF-7 proliferation through TP53/Caspase-mediated apoptosis. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2010, 29(1):1-9.
 42. Pelissero C, Lenczowski M, Chinzi D, Davail-Cuisset B, Sumpter J, Fostier A. Effects of flavonoids on aromatase activity, an in vitro study. *The Journal of steroid biochemistry and molecular biology*. 1996; 57(43):215-23.
 43. Chen S, Zhou D, Okubo T, KAO YC, Eng ET, Grube B, et al. Prevention and treatment of breast cancer by suppressing aromatase activity and expression. *Annals of the New York Academy of Sciences*. 2002; 963(1): 229-38.
 44. Tang K, Liu T, Han Y, Xu Y, Li J. The importance of monomeric anthocyanins in the definition of wine colour properties. *South African Journal of Enology and Viticulture*. 2017; 38(1):1-10.
 45. Khoo HE, Azlan A, Tang ST, Lim SM. Anthocyanidins and anthocyanins: Colored pigments as food, pharmaceutical ingredients, and the potential health benefits. *Food & nutrition research*. 2017; 61(1):1361779.
 46. Lin BW, Gong CC, Song HF, Cui YY. Effects of anthocyanins on the prevention and treatment of cancer. *British journal of pharmacology*. 2017; 174(11):1226-43.
 47. Hui C, Bin Y, Xiaoping Y, Long Y, Chunye C, Mantian M, et al. Anticancer activities of an anthocyanin-rich extract from black rice against breast cancer cells in vitro and in vivo. *Nutrition and cancer*. 2010; 62(8):1128-36.
 48. Zhang Y, Vareed SK, Nair MG. Human tumor cell growth inhibition by nontoxic anthocyanidins, the pigments in fruits and vegetables. *Life sciences*. 2005; 76(13):1465-72.
 49. Singletary KW, Jung K-J, Giusti M. Anthocyanin-rich grape extract blocks breast cell DNA damage. *Journal of medicinal food*. 2007; 10(2):244-51.
 50. Syed DN, Afaq F, Sarfaraz S, Khan N, Kedlaya R, Setaluri V, et al. Delphinidin inhibits cell proliferation and invasion via modulation of Met receptor phosphorylation. *Toxicology and applied pharmacology*. 2008; 231(1): 52-60.
 51. Chen J, Zhu Y, Zhang W, Peng X, Zhou J, Li F, et al. Delphinidin induced protective autophagy via mTOR pathway suppression and AMPK pathway activation in HER-2 positive breast cancer cells. *BMC cancer*. 2018; 18(1):1-13.
 52. Stahl W, Sies H. Antioxidant activity of carotenoids. *Molecular aspects of medicine*. 2003; 24(6) :345-51.
 53. Mayne ST. Beta-carotene, carotenoids, and disease prevention in humans. *The FASEB Journal*. 1996;10(7): 690-701.
 54. Metibemu DS, Akinloye OA, Akamo AJ, Okoye JO, Ojo DA, Morifi E, et al. VEGFR- γ kinase domain inhibition as a scaffold for anti-angiogenesis: Validation of the anti-angiogenic effects of carotenoids from *Spondias mombin* in DMBA model of breast

- carcinoma in Wistar rats. *Toxicology reports*. 2021; 8:489-98.
55. Prakash P, Russell RM, Krinsky NI. In vitro inhibition of proliferation of estrogen-dependent and estrogen-independent human breast cancer cells treated with carotenoids or retinoids. *The Journal of nutrition*. 2001; 131(5): 1574-80.
 56. Gloria NF, Soares N, Brand C, Oliveira FL, Borojevic R, Teodoro AJ. Lycopene and beta-carotene induce cell-cycle arrest and apoptosis in human breast cancer cell lines. *Anticancer research*. 2014; 34(3):1377-86.
 57. Makris DP, Kallithraka S, Kefalas P. Flavonols in grapes, grape products and wines: Burden, profile and influential parameters. *Journal of Food Composition and Analysis*. 2006; 19(5):396-404.
 58. Hashemzaei M, Delarami Far A, Yari A, Heravi RE, Tabrizian K, Taghdisi SM, et al. Anticancer and apoptosis-inducing effects of quercetin in vitro and in vivo. *Oncology reports*. 2017; 38(2):819-28.
 59. Imran M, Salehi B, Sharifi-Rad J, Aslam Gondal T, Saeed F, Imran A, et al. Kaempferol: A key emphasis to its anticancer potential. *Molecules*. 2019; 24(12):2277.
 60. Kim B-W, Lee E-R, Min H-M, Jeong H-S, Ahn J-Y, Kim J-H, et al. Sustained ERK activation is involved in the kaempferol-induced apoptosis of breast cancer cells and is more evident under 3-D culture condition. *Cancer Biology & Therapy*. 2008;7(7):1080-9.
 61. Li S, Yan T, Deng R, Jiang X, Xiong H, Wang Y, et al. Low dose of kaempferol suppresses the migration and invasion of triple-negative breast cancer cells by downregulating the activities of RhoA and Rac1. *OncoTargets and therapy*. 2017;10:4809.
 62. Yi X, Zuo J, Tan C, Xian S, Luo C, Chen S, et al. Kaempferol, a flavonoid compound from *Gynura medica* induced apoptosis and growth inhibition in mcf-7 breast cancer cell. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*. 2016;13(4):210-5.
 63. Khorsandi L, Orazizadeh M, Niazvand F, Abbaspour M, Mansouri E, Khodadadi A. Quercetin induces apoptosis and necroptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Bratislava Medical Journal*. 2017;118(2):123-8.
 64. Hu J, Zhang Y, Jiang X, Zhang H, Gao Z, Li Y, et al. ROS-mediated activation and mitochondrial translocation of CaMKII contributes to Drp¹-dependent mitochondrial fission and apoptosis in triple-negative breast cancer cells by isorhamnetin and chloroquine. *Journal of Experimental & Clinical Cancer Research*. 2019;38(1):1-16.
 65. Li C, Yang D, Zhao Y, Qiu Y, Cao X, Yu Y, et al. Inhibitory effects of isorhamnetin on the invasion of human breast carcinoma cells by downregulating the expression and activity of matrix metalloproteinase-9/2. *Nutrition and cancer*. 2015; 67(7):1191-200.
 66. Puranik NV, Srivastava P, Bhatt G, John Mary DJS, Limaye AM, Sivaraman J. Determination and analysis of agonist and antagonist potential of naturally occurring flavonoids for estrogen receptor (ER α) by various parameters and molecular modelling approach. *Scientific reports*. 2019; 9(1):1-11.
 67. Park YJ, Choo WH, Kim HR, Chung KH, Oh SM. Inhibitory aromatase effects of flavonoids from ginkgo biloba extracts on estrogen biosynthesis. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015;16(15):6317-25.
 68. Mahmoodi Pour A, Esna-Ashari M, Karami O, Hesari M. Effect of Methyl Jasmonate on Resveratrol Production in Leaf and Fruit of Two Iranian Grape (*Vitis vinifera* L.) Cultivars. *Journal of Water and Soil Science*. 2008; 12(45):571-9.
 69. Somkuwar R, Bhange M, Oulkar D, Sharma A, Ahammed Shabeer T. Estimation of polyphenols by using HPLC–DAD in red and white wine grape varieties grown under tropical conditions of India. *Journal of food science and technology*. 2018; 55(12):4994-2005-4994.
 70. Scalzo RL, Iannocari T, Summa C. The relationship between the composition of different table grape (*Vitis vinifera* L.) extracts and three methods of measuring their free radical scavenging properties *Italian journal of food science*. 2007;19(3):329-341.
 71. Nazari F, Maleki M, Rasooli M. study of changes the antioxidant properties and free radical scavenging in Fakhri and Shahani cultivars (*Vitis vinifera* L.) under salicylic acid treatment. *Journal of Plant Research (Iranian Journal of Biology)*. 2018;31(3):694-708.
 72. Li X, Wu B, Wang L, Li S. Extractable amounts of trans-resveratrol in seed and berry skin in *Vitis* evaluated at the germplasm level. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2006; 54(23):8804-11.
 73. Kaffashielahi R. Protective effects of Resveratrol against chemotherapy drug Cisplatin induced hepatotoxicity in the rat. *Veterinary Clinical Pathology The Quarterly Scientific Journal*. 2014;7 (28):286-99.
 74. Gakh AA, Anisimova NY, Kiselevsky MV, Sadovnikov SV, Stankov IN, Yudin MV, et al. Dihydro-resveratrol-A potent dietary

- polyphenol. *Bioorganic & medicinal chemistry letters*. 2010; 20(20):6149-51.
75. Garvin S, Öllinger K, Dabrosin C. Resveratrol induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human breast cancer xenografts in vivo. *Cancer letters*. 2006;231(1):113-22.
 76. Zhang P, Fuentes S, Siebert T, Krstic M, Herderich M, Barlow EWR, et al. Comparison data of common and abundant terpenes at different grape development stages in Shiraz wine grapes. *Data in brief*. 2016;8:1127-36.
 77. Carrau FM, Boido E, Dellacassa E. Terpenoids in grapes and wines: origin and micrometabolism during the vinification process. *Natural Product Communications*. 2008; 3(4):19345.
 78. Techera AG, Jubany S, De León IP, Boido E, Dellacassa E, Carrau F, et al. Molecular diversity within clones of cv. Tannat (*Vitis vinifera*). *VITIS-Journal of Grapevine Research*. 2015; 43(4):179.
 79. Ateba SB, Mvondo MA, Ngeu ST, Tchoumtchoua J, Awounfack CF, Njamen D, et al. Natural terpenoids against female breast cancer: a 5-year recent research. *Current medicinal chemistry*. 2018; 25(27): 3162-213.
 80. Castellano JM, Ramos-Romero S, Perona JS. Oleanolic Acid: Extraction, Characterization and Biological Activity. *Nutrients*. 2022; 14(3): 623.
 81. İlkey K, TEKGÜLER B, TÜRKYILMAZ B. Bioactive Properties of Different Parts of *Vitis labrusca* L. Fruit. *Commagene Journal of Biology*. 2021; 5(2):193-8.
 82. Ferraz da Costa DC, Pereira Rangel L, Quarti J, Santos RA, Silva JL, Fialho E. Bioactive compounds and metabolites from grapes and red wine in breast cancer chemoprevention and therapy. *Molecules*. 2020; 25(15):3531.
 83. Leone A, Longo C, Gerardi C, Trosko JE. Pro-apoptotic effect of grape seed extract on MCF-7 involves transient increase of gap junction intercellular communication and Cx43 up-regulation: A mechanism of chemoprevention. *International journal of molecular sciences*. 2019; 20(13):3244.
 84. Coşarcă S, Tanase C, Muntean DL. Therapeutic aspects of catechin and its derivatives-an update. *Acta Biologica Marisiensis*. 2019; 2(1):21-9.
 85. Yilmaz Y, Toledo RT. Major flavonoids in grape seeds and skins: antioxidant capacity of catechin, epicatechin, and gallic acid. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2004; 52(2): 255-60.
 86. Luan Y-Y, Liu Z-M, Zhong J-Y, Yao R-Y, Yu H-S. Effect of grape seed proanthocyanidins on tumor vasculogenic mimicry in human triple-negative breast cancer cells. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 2015; 16(2): 531-5.
 87. Mantena SK, Baliga MS, Katiyar SK. Grape seed proanthocyanidins induce apoptosis and inhibit metastasis of highly metastatic breast carcinoma cells. *Carcinogenesis*. 2006; 27(8): 1682.
 88. Rodríguez-Pérez C, García-Villanova B, Guerra-Hernández E, Verardo V. Grape seeds proanthocyanidins: An overview of in vivo bioactivity in animal models. *Nutrients*. 2019; 11(10): 2435.
 89. Bars-Cortina D, Sakhawat A, Piñol-Felis C, Motilva M-J, editors. Chemopreventive effects of anthocyanins on colorectal and breast cancer: A review. *Seminars in Cancer Biology*; 2021: Elsevier.
 90. Fang J. Bioavailability of anthocyanins. *Drug metabolism reviews*. 2014; 46(4):508-20.
 91. Bunea C-I, Pop N, Babeş AC, Matea C, Dulf FV, Bunea A. Carotenoids, total polyphenols and antioxidant activity of grapes (*Vitis vinifera*) cultivated in organic and conventional systems. *Chemistry Central Journal*. 2012;6(1):1-9.
 92. Derradji-Benmeziane F, Djamai R, Cadot Y. Antioxidant capacity, total phenolic, carotenoid, and vitamin C contents of five table grape varieties from Algeria and their correlations. *OENO One*. 2014; 48(2):153-62.
 93. García-Solís P, Yahia EM, Morales-Tlalpan V, Díaz-Muñoz M. Screening of antiproliferative effect of aqueous extracts of plant foods consumed in Mexico on the breast cancer cell line MCF-7. *International journal of food sciences and nutrition*. 2009; 60(sup6): 32-46.
 94. Ghouila Z, Laurent S, Boutry S, Vander Elst L, Nateche F, Muller R, et al. Antioxidant, antibacterial and cell toxicity effects of polyphenols Fromahmeur bouamer grape seed extracts. *Journal of Fundamental and Applied Sciences*. 2017; 9(1): 392-420.
 95. Selvakumar P, Badgeley A, Murphy P, Anwar H, Sharma U, Lawrence K, et al. Flavonoids and other polyphenols act as epigenetic modifiers in breast cancer. *Nutrients*. 2020; 12(3): 761.
 96. Mendonca P, Darwish AG, Tsolova V, El-Sharkawy I, Soliman KF. The anticancer and antioxidant effects of muscadine grape extracts on racially different triple-negative breast cancer cells. *Anticancer research*. 2019; 39(8): 4043-53.
 97. Ghasemi S, Alavian F. A review of fertility preservation strategies for cancer patients in

- common treatments. *The Iranian Journal of Obstetrics, Gynecology and Infertility*. 2018; 21:19-28.
98. Alavian F, Ghasemi S. The Effectiveness of Nanoparticles on Gene Therapy for Glioblastoma Cells Apoptosis: A Systematic Review. *Current Gene Therapy*. 2021; 21(3): 230-45.
99. Payez A, Deldadeh N, Ghasvand S. Evaluation and Comparison of Antimicrobial and Anticancer Effects of Aqueous and Ethanolic Extracts of *Viola Odorata*. 2022.
100. Hosseini MM, Karimi A, Behroozaghdam M, Javidi MA, Ghasvand S, Bereimipour A, et al. Cytotoxic and apoptogenic effects of cyanidin-3-glucoside on the glioblastoma cell line. *World neurosurgery*. 2017; 108:94-100.
101. Ghasvand S, Javidi MA, Mohammadian A, Mousavi SA, Shahriari F, Alavian F. Transcriptome analysis evinces anti-neoplastic mechanisms of hypericin: A study on U87 glioblastoma cell line. *Life Sciences*. 2021; 266:118874.
102. Brambilla D, Mancuso C, Scuderi MR, Bosco P, Cantarella G, Lempereur L, et al. The role of antioxidant supplement in immune system, neoplastic, and neurodegenerative disorders: a point of view for an assessment of the risk/benefit profile. *Nutrition journal*. 2008; 7(1): 1-9.
103. Hirvonen T, Mennen LI, De Bree A, Castetbon K, Galan P, Bertrais S, et al. Consumption of antioxidant-rich beverages and risk for breast cancer in French women. *Annals of epidemiology*. 2006;16(7): 503-8.
104. Salehi L, Eshghi S, Gareghani A. Antioxidant activity and its correlation with phenol and anthocyanin contents in some grape cultivars grown in Fars province. *Isfahan University of Technology-Journal of Crop Production and Processing*. 2013; 3(7): 111-21.
105. Zhao Y, Cao Y, Sun J, Liang Z, Wu Q, Cui S, et al. Anti-breast cancer activity of resveratrol encapsulated in liposomes. *Journal of Materials Chemistry B*. 2020; 8(1): 27-37.