



Cytotoxic effect of *Rishbaba* grape (*Vitis vinifera*) seed extract on human breast cancer cell line (MCF-7) and its interaction with the anticancer drug doxorubicin

Seyedeh Fatemeh Hamadani¹, Shahram Pourseyedi¹, Saeed Esmaeili-Mahani^{2*}

1. Dept. of Biotechnology, Faculty of Agriculture, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

2. Dept. of Biology, Faculty of Sciences, Shahid Bahonar University of Kerman, Kerman, Iran

Received: 13 Jan 2014

Accepted: 21 Jun 2014

Abstract

Introduction: Cancer is a leading cause of death second only to cardiovascular diseases. Breast cancer is common in women and is the second cause of death by cancer after lung cancer. In recent years, researchers have focused on dietary herbal medicines for the prevention and treatment of certain types of cancer.

Methods: In this study, the cytotoxic properties of *Rishbaba* grape (*Vitis vinifera*) seed extract against MCF-7 human breast cancer cells were determined by MTT assay. Doxorubicin, an anti-cancer control drug, was used with the extract in combination therapy.

Results: The data showed that incubation of cells with grape seed extract significantly reduced cell viability. Furthermore, concomitant treatment of cells with extract and doxorubicin produced a significant cytotoxic effect as compared to the extract or doxorubicin alone.

Conclusion: Seeded grapes (*vs* seedless forms) probably have beneficial effects for the prevention and treatment of human breast cancer. In addition, their combination with chemotherapeutic agent doxorubicin may effectively induce cell death and could be a potent modality to treat this type of cancer with reduced side effects.

Key words: *Rishbaba* Grape (*Vitis vinifera*) seed extract, Breast Cancer, MCF-7 cell line, Doxorubicin

* Corresponding author e-mail: semahani@yahoo.com
Available online at: www.phypha.ir/ppj

بررسی اثر سیتوتوکسیک عصاره آبی هسته انگور ریش بابا بر سلول‌های سرطانی پستان رده MCF-7 و برهمکنش آن با داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین

سیده فاطمه همدانی^۱، شهرام پورسیدی^۱، سعید اسماعیلی ماهانی^{۲*}
۱. گروه بیوتکنولوژی، دانشکده کشاورزی، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان
۲. گروه زیست‌شناسی، دانشکده علوم، دانشگاه شهید باهنر کرمان، کرمان
پذیرش: ۳۱ خرداد ۹۳ دریافت: ۲۳ دی ۹۲

چکیده

مقدمه: سرطان یکی از مهلک‌ترین بیماری‌ها و دومین عامل مرگ و میر پس از بیماری‌های قلبی و عروقی است. سرطان پستان که شایع‌ترین سرطان در میان زنان است و دومین علت مرگ ناشی از سرطان پس از سرطان ریه شناخته شده است. در سال‌های اخیر دانشمندان بر روی پیش‌گیری و درمان سرطان بر اساس رژیم غذایی و طب گیاهی احتمال ورزیده‌اند.

روش‌ها: در این مطالعه، با روش سنجش ماندگاری سلولی تأثیر عصاره آبی هسته انگور رقم محلی ریش بابا را بر سلول‌های آدنوکارسینومای پستان MCF-7 بررسی کردیم. اثر هم‌افزایی عصاره با داروی ضد سرطان دوکسوروبیسین نیز مورد مطالعه قرار گرفت.

یافته‌ها: نتایج نشان داد که عصاره مذکور میزان بقاء سلول‌ها را به طور معنی‌داری کاهش می‌دهد. همچنین ترکیب دوزهای کم عصاره و داروی دوکسوروبیسین دارای خاصیت سیتوتوکسیک قوی‌تری نسبت به عصاره یا دوکسوروبیسین به تنهایی دارد.

نتیجه‌گیری: عصاره انگورهای هسته دار احتمالاً دارای خواص مفید در پیش‌گیری و درمان سرطان می‌باشد. همچنین استفاده همزمان از این عصاره به همراه داروهای معمول شیمی‌درمانی همچون دوکسوروبیسین، می‌تواند بطور موثری سبب مرگ سلول‌های سرطانی گردد و دوز مصرفی دارو و عوارض جانبی آن‌ها را کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: هسته انگور ریش بابا، سرطان پستان، رده سلولی MCF-7، دوکسوروبیسین

مقدمه

مختلفی را مانند موقعیت جغرافیایی، جنس، سن و مهاجرت را بررسی می‌کند، نشان داده‌اند که نحوه زندگی یکی از فاکتورهای مهم و موثر در بروز سرطان است [۴، ۱۵، ۲۱]. سایر فاکتورهای موثر شامل عوامل محیطی مانند آلاینده‌های محیطی، تشعشعات UV، کارسینوژن‌ها و موتاژن‌ها، عفونت‌های باکتریایی و ویروسی و همچنین حساسیت ژنتیکی اند [۱۹، ۲۰]. نحوه زندگی به معنی داشتن ریسک‌های متغیر مانند رژیم غذایی غیر سالم، مصرف سیگار و الکل، فعالیت فیزیکی کم و وزن نا مناسب بدن است. به طور کلی

سرطان یک بیماری مهلک با مرگ و میر بالاست که درگیری‌های روانی و اقتصادی زیادی به دنبال دارد. درمان و پیشگیری از سرطان یک چالش بزرگ در جوامع بشری در سراسر دنیاست. مطالعات اپیدمیولوژیک که پارامترهای

semahani@yahoo.com
www.phypha.ir/ppj

* نویسنده مسئول مکاتبات:
وبگاه مجله:

پروآنتوسیانین های هسته انگور در پیشگیری و درمان سرطان می باشد [۱۲].

Zhao و همکاران خاصیت ضد سرطانی عصاره هسته انگور را بر سرطان پوست گزارش کرده اند [۳۶]. خاصیت ضد سرطانی عصاره هسته انگور بر سرطان کولورکتال، که سومین سرطان از لحاظ شیوع هم در زنان و هم مردان است و منجر به ۹٪ مرگ حاصل از سرطان می شود نیز توسط انجمن سرطان امریکا گزارش شده است [۱، ۱۱]. اثر ضد سرطانی عصاره هسته انگور بر سرطان پستان گزارش شده است [۳، ۳۰]. اما جزئیات انگور آنها از نظر وارسته (رقم) گزارش نشده یا با آنچه که در کشور ما وجود دارد متفاوت می باشد.

لذا در این مطالعه خاصیت ضد سرطانی و اثر سیتوتوکسیک انگور محلی ریش بابا (*Vitis cv Rishbaba*) *vinifera* از ارقام هسته دار و بومی ایران که به میزان وسیعی نیز توسط مردم مصرف می شود بر رده سلولی سرطان پستان MCF-7 مورد ارزیابی قرار گرفته است.

مواد و روش ها

تهیه عصاره آبی هسته انگور: هسته انگور پس از جمع آوری ضد عفونی و در مجاورت هوا به مدت ۲۴ ساعت خشک گردید. سپس تبدیل به پودر گردید و ۱۰ گرم از پودر حاصل به روش جوشاندن با آب دو بار تقطیر استریل، در دمای 100°C به مدت ۵۵ دقیقه بر شیکر انکوباتور مغناطیسی، عصاره گیری شد. عصاره حاصل پس از سانتریفیوژ و فیلتر شدن جهت نگه داری به یخچال منتقل گردید.

کشت سلول: سلول های سرطانی رده MCF-7 در محیط کشت کامل (حاوی ۱۰٪ FBS، ۱٪ آنتی بیوتیک، ۸۹٪ محیط کشت (DMEM high glucose) کشت داده شدند و در انکوباتور ۵٪ CO_2 و دمای 37°C انکوبه شدند. MCF-7 رده سلولی سرطان پستان می باشد که در سال ۱۹۷۰ از یک زن ۶۹ ساله قفقازی گرفته شده است. این سلول ها برای مطالعات آزمایشگاهی در مورد سرطان پستان مناسب می باشد زیرا دارای چندین خصوصیت مختص بافت اپیتلیال سلول های پستانداران از جمله تولید استروژن از طریق دارا بودن گیرنده استروژن می باشد و وقتی در محیط

فعالیت فیزیکی بیشتر و وزن کمتر بدن، عدم استفاده از سیگار و الکل، رژیم غذایی کم کلسترول و کم کالری غالباً برای سلامت بدن و نیز عوامل مثبت در کاهش خطر ابتلا به سرطان پیشنهاد شده اند [۱۵، ۱۸]. بر این اساس انجمن های علمی سرطان راهکارهایی در جهت پیشگیری از سرطان با مصرف میوه و سبزیجات بیشتر، محدود کردن استفاده از گوشت قرمز و رژیم های پر چربی و در نهایت متعادل نگه داشتن وزن بدن با رعایت رژیم غذایی و با افزایش فعالیت بدنی پیشنهاد می کنند [۱۷]. میوه ها و سبزی ها منابع غنی از فیتوکمیکال ها با ساختارهای شیمیایی مختلف هستند که توانایی بسیاری از آنها به عنوان عوامل ضد سرطان و مهار کننده شیمیایی مطالعه شده است [۱۶، ۲۹، ۳۴]. میوه ها و سبزیجات نه تنها منابع طبیعی مهار کننده هستند، بلکه غنی از ویتامین، مواد معدنی و فیبر می باشند. عامل مهار کننده شیمیایی می تواند در هر یک از مراحل شروع، ادامه و گسترش سرطان موثر واقع شود [۹، ۲۸، ۳۱]. مطالعات گسترده ای تأثیر مهار کننده شیمیایی را که به طور معمول در رژیم های غذایی توسط جوامع در دوره های طولانی مدت مصرف می شوند، مربوط به دسته ای از فیتوکمیکال ها مانند فنول ها (تانن، لیگنین، فلاونوئید)، گلیکوزینولات ها، ترپنوییدها، کاروتنوئیدها و فیتو استروژن ها می داند [۱۴، ۲۳]. این عوامل در میوه ها، سبزیجات، دانه ها، عصاره های گیاهی و دم کرده هایی که مصرف معمول دارند، مانند چای و قهوه، یافت می شوند [۱۰، ۲۷]. این عوامل از لحاظ سمیت انتخابی بر سلول های سرطانی یا پیش سرطانی ایده آل هستند [۷].

انگور (*Vitis vinifera*) از خانواده انگورسانان میوه ای با خواص درمانی شناخته شده است که از دیر باز استفاده می شود. اندام های مختلف انگور در درمان و پیشگیری از بیماری ها استفاده شده است. بعضی از خواص درمانی این میوه مربوط به فیتو کمیکال های گیاهی به ویژه پلی فنول هاست. یکی از فنول های موجود در هسته انگور، پروآنتوسیانین است که یک آنتی اکسیدان بسیار قوی است که می تواند جلوی تخریب سلولی در اثر فعالیت مولکول های رادیکال آزاد را بگیرد. اثرات آنتی اکسیدانی پروآنتوسیانین بیشتر از آنتی اکسیدان های شناخته شده مانند ویتامین C و E است [۲]. مطالعات متعدد *in vitro* و کلینیکال حاکی از اثرات بالقوه

MTT یا اصطلاحاً diphenyltetrazolium bromide اضافه و ظرف حاوی سلول‌ها به مدت ۴ ساعت انکوبه گردید. سپس محتوای چاهک‌ها تخلیه و با ۱۰۰ میکرولیتر DMSO جایگزین گردید. DMSO با نفوذپذیر کردن غشای سلولی و انحلال فورمازان در خود باعث می‌شود رنگ ارغوانی آن در محیط چاهک‌ها پخش گردد. در نهایت دانسیته رنگ ایجاد شده توسط دستگاه اسپکتروفتومتر و در طول موج ۴۹۰ نانومتر خوانده شد.

آنالیز آماری داده‌ها: نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد بیان شده‌اند. اختلاف بین میانگین داده‌های آزمون MTT در گروه‌های مورد مطالعه با کمک آزمون یک طرفه ANOVA و به دنبال آن آزمون Tukey برآورد شد. $P < 0.05$ به عنوان حداقل سطح معنی‌داری در نظر گرفته شد.

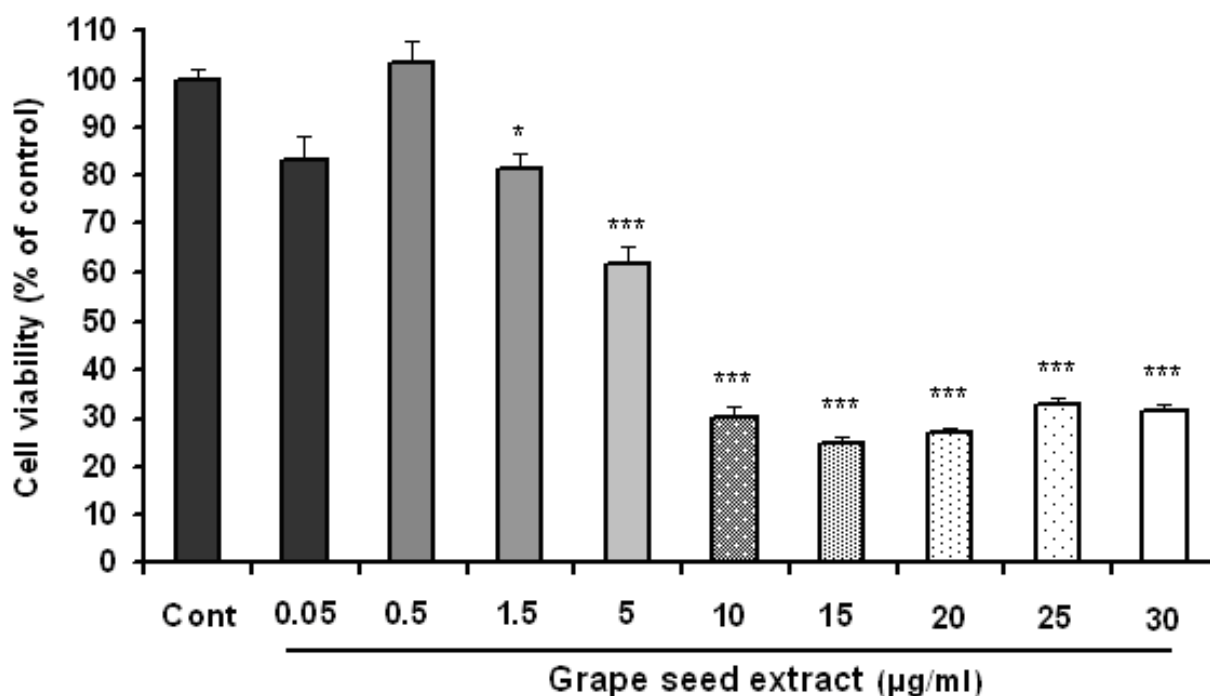
یافته‌ها

بررسی تأثیرات غلظت‌های مختلف هسته انگور بر بقای سلولی رده سلولی سرطان پستان MCF-7: یافته‌ها نشان دادند که عصاره بسته به غلظت آن دارای اثر

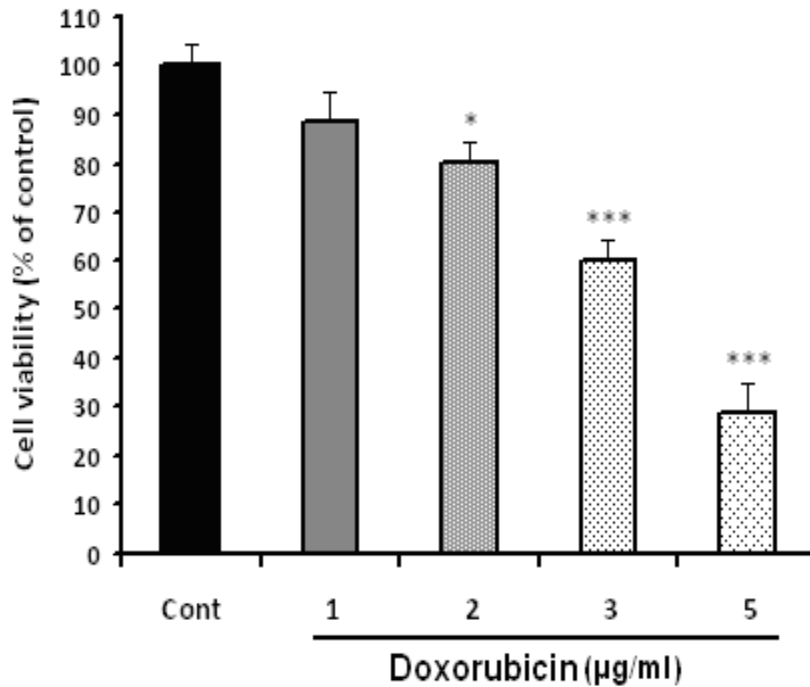
آزمایشگاه کشت می‌یابند شبیه به سلول‌های اپیتلیال به صورت یک لایه رشد می‌کند. چسبنده می‌باشند و پس از گذشت بیش از ۲۴ ساعت تقسیم می‌شوند و در این رده سلولی انکوژن WNT7B بیان می‌شود [۲۶].

تیمار سلول‌های سرطانی با عصاره هسته انگور و دوکسوروبیسین: ۲۴ ساعت پس کشت سلول‌ها در ظروف ۹۶ چاهکی، در یک طرح تصادفی تکرار دار، پس از تعویض محیط کشت، سلول‌ها با دوز های ۰/۱ تا ۶۰ میکرولیتر عصاره (۱۰٪ وزنی) تیمار و به مدت ۲۴ ساعت انکوبه شدند. به عبارت دیگر دوزهای مصرفی عصاره ۰/۰۵ تا ۳۰ میکروگرم بر میلی لیتر می‌باشند. در آزمایش دیگری سلول‌ها با دوز های مختلف (۱ تا ۵ میکروگرم بر میلی لیتر) دوکسوروبیسین تیمار شدند. در آزمایش سوم دوزهای کم عصاره و دوکسوروبیسین به منظور نشان دادن اثر هم افزایی به سلول‌ها اضافه شدند.

سنجش بقای سلول‌ها به روش MTT: ۲۴ ساعت پس از تیمار سلول‌ها توسط عصاره و دارو، محیط کشت سلول‌ها خارج و محیط جدید اضافه گردید. سپس به منظور سنجش بقای سلولی به هر چاهک ۲- (4,5-dimethylthiazol-2-yl)-2,5- داده



شکل ۱- اثر غلظت‌های مختلف عصاره هسته انگور (Grape seed extract) بر بقای سلول‌های MCF-7 با استفاده از تست MTT. نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد نشان داده شده‌اند. $P < 0.05$ * و $P < 0.001$ *** اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل می‌باشند.



شکل ۲- اثر غلظت‌های مختلف دوکسوروبیسین (Doxorubicin) بر بقای سلول‌های MCF-7 با استفاده از تست MTT. نتایج به صورت میانگین \pm خطای استاندارد نشان داده شده‌اند. $P < 0.05$ * و $P < 0.001$ *** اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل می‌باشند.

۱/۵ میکروگرم بر میلی لیتر) عصاره انتخاب و به همراه دوز های کم دوکسوروبیسین (۲ میکروگرم بر میلی لیتر) مورد استفاده قرار گرفتند. نمودارهای شماره ۳A و ۳B نشان می‌دهند که ترکیب غلظت کم عصاره با داروی دوکسوروبیسین دارای اثر هم افزایی است و بقای سلولی را به میزان بیشتری کاهش می‌دهد.

بحث

در این مطالعه هدف ما بررسی اثر ضد سرطانی و سیتوتوکسیک هسته انگور محلی ریش بابا (*Vitis vinifera* cv Rishbaba) از ارقام هسته دار و بومی ایران بود و نتایج نشان از اثر بالقوه عصاره بر رده سلولی سرطان پستان MCF-7 دارد.

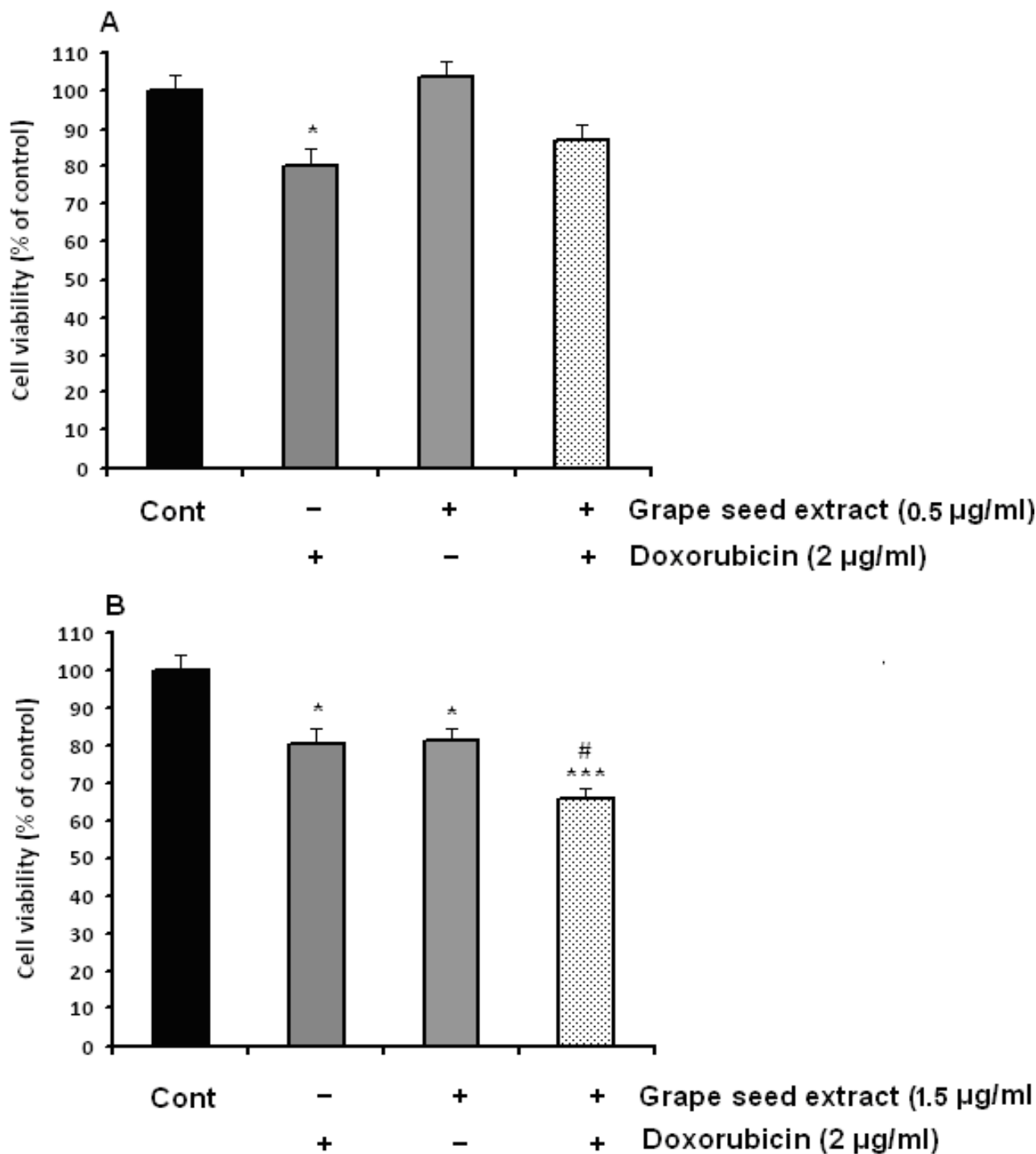
خواص درمانی هسته انگور مربوط به فیتو کیمیکال های گیاهی به ویژه پلی فنول های آن است. یکی از فنول های موجود در هسته انگور، پروآنتوسیانین است که یک آنتی اکسیدان بسیار قوی است [۲]. پروسیانیدین موجود در عصاره هسته انگور دارای اثرات ضد آرتروز و ضد حساسیت شناخته شده است. جلوگیری از پیری سلول، مخرب رادیکال های آزاد

کشندگی بوده و بقای سلولی را کاهش می‌دهد. بکار بردن عصاره در دوزهای ۰/۰۵ و ۰/۵ میکروگرم بر میلی لیتر اثر توکسیک قابل ملاحظه ای از خود نشان نداد، ولی اثرات توکسیک قابل ملاحظه از دوزهای ۱/۵ تا ۱۰ میکروگرم بر میلی لیتر بصورت وابسته به دوز و از دوزهای ۱۰ تا ۳۰ میکروگرم بر میلی لیتر اثرات سیتوتوکسیک بطور یکسان دیده شد (نمودار ۱).

بررسی اثر غلظت‌های مختلف دوکسوروبیسین بر بقاء سلولی رده سلولی سرطان پستان MCF-7:

داروی دوکسوروبیسین اثر توکسیک قابل ملاحظه ای در غلظت ۱ میکروگرم بر میلی لیتر از خود نشان نمی‌دهد. اثرات توکسیک خفیف ولی معنی دار ($p < 0.05$ *) در غلظت ۲ میکروگرم بر میلی لیتر دیده شد. غلظت‌های ۳ و ۵ اثر کشندگی سلولی قابل ملاحظه ای ($p < 0.001$ ***) را اعمال کردند (نمودار ۲).

بررسی تأثیرات غلظت‌های کم عصاره هسته انگور به همراه داروی دوکسوروبیسین بر بقای سلولی رده سلولی سرطان پستان MCF-7: پس از بررسی تأثیرات غلظت‌های متفاوت عصاره هسته انگور بر بقای سلول‌ها با استفاده از تست MTT، دوز های کم (۰/۵ و



شکل ۳- بررسی اثر غلظت‌های کم عصاره هسته انگور (Grape seed extract) به همراه داروی دوکسوروبیسین (Doxorubicin) بر بقای سلول‌های MCF-7 با استفاده از تست MTT. نتایج به صورت میانگین ± خطای استاندارد نشان داده شده‌اند. *P<0.05 و *** P<0.001 اختلاف معنی دار نسبت به گروه کنترل می‌باشند. # P<0.05 اختلاف معنی دار نسبت به گروه دریافت کننده عصاره و دارو به تنهایی.

ضد سرطانی بوده و احتمالاً پلی فنول‌ها و پروسیانیدین موجود در هسته انگور می‌تواند یک عامل ضد کارسینوژن و ضد رشد تومور باشد. پلی فنول‌های شناخته شده موجود در هسته انگور شامل کاتچین، اپی کاتچین، پروسیانیدین B1-B5 و C1 و

اکسیژن و نیز جلوگیری از فعالیت تشعشعات UV که القا کننده پراکسیداسیون می‌باشند، نیز از اثرات شناخته شده عصاره هسته انگور است [۲۲]. این مطالعه پیشنهاد می‌کند که عصاره هسته انگور نوع ریش بابای ایرانی نیز دارای خاصیت

اشتراک اینکه عصاره طبیعی هسته انگور رقم ایرانی نیز دارای خاصیت ضد سرطانی شبیه رقم های دیگر می باشد.

خاصیت آنتی اکسیدانی عصاره هسته انگور در مطالعات متعددی گزارش شده است [۵، ۸، ۳۳]. آنتی اکسیدان های طبیعی با حذف رادیکال های آزاد می توانند در مقابل بسیاری از بیماری ها همچون سرطان نقش محافظتی داشته باشند [۲۵]. به منظور بررسی فعالیت پلی فنل ها در محافظت شیمیایی در برابر بیماری های ناشی از استرس اکسیداتیو انجام تحقیقات گسترده تری نیاز است.

پروتئین cyclin D1 یکی از سویچ های بیوشیمیایی مهم چرخه سلولی است [۳۵]. این پروتئین به طور قابل ملاحظه ای در سلول های سرطانی افزایش می یابد [۳۵]. مطالعات گسترده نشان می دهد که فیتوکمیکال های گیاهی قادر به کاهش پروتئین cyclin D1 می باشند. احتمالاً عصاره هسته انگور از این طریق توانسته باشد جلوی رشد سلول های سرطانی را بگیرد. هر چند قطعیت این مطلب نیاز به مطالعات مولکولی در آینده دارد.

با توجه به اثرات جانبی داروهای شیمی درمانی استفاده از این داروها علی رغم فعالیت ضد توموری قابل توجه باید محدود شود. یکی از این داروها دوکسوروبیسین است که اثرات ضد توموری خود را از مسیرهای متنوعی اعمال می کند که می توان به تغییر در تکثیر DNA، تغییر در متابولیسم کلسیم و پروستاگلندین ها و تولید رادیکال های آزاد اشاره کرد [۳۲] که این رادیکال های آزاد علاوه بر آثار ضد توموری، عوارضی مانند آسیب به سیستم ایمنی و آسیب های قلبی دارد [۲۴].

سرطان پستان شایع ترین بدخیمی زنان در کل دنیا بوده و شیوع ابتلا به این بدخیمی در اکثر کشور های دنیا از جمله ایران رو به افزایش می باشد. از جمله علل مرتبط با شیب صعودی ابتلا به سرطان می توان به عوامل محیطی از جمله آلودگی هوا، استرس، الگوی زندگی و رژیم غذایی افراد اشاره کرد. مشخص شده است که مصرف مواد غذایی که دارای خاصیت آنتی اکسیدانی می باشند، در پیشگیری و کاهش ابتلا به سرطان نقش موثر دارد. از طرفی دیگر علی رغم استفاده از راهکارهای درمانی از جمله جراحی، شیمی درمانی و پرتو درمانی هم چنان میزان مرگ و میر در بیماران مبتلا به

پروسیانیدین B5-3 گالات هستند که خاصیت آنتی اکسیدانی بعضی از این ترکیبات شناخته شده است [۳۶]. پروآنتوسیانین های هسته انگور در پیشگیری و درمان سرطان بسیار موثر می باشد [۱۲].

از طرفی آروماتاز آنزیمی است که بیان آن در سلول های سرطان سینه نسبت به سلول های سالم سینه بالا می رود. از آنجا که عمل این آنزیم کاتالیز تبدیل اندروژن به استروژن است، عصاره هسته انگور دارای درجات بالایی از دیمرها پروسیانیدین است که جلوی اثر آروماتاز را به صورت وابسته به غلظت می گیرند [۱۳]. تیمار سلول های سرطانی پستان رده MCF-7 با عصاره آبی هسته انگور نشان داد که این عصاره به علت دارا بودن بیوفلاونوئیدها به ویژه پلی فنول هایی نظیر پرو آنتوسیانین، خاصیت ضد سرطانی دارد و با افزایش دوز مصرفی عصاره، تعداد سلول های تیمار شده در مقایسه با گروه کنترل کاهش می یابد.

در مطالعه ای Sharma و همکاران در سال ۲۰۰۴ با استفاده از پودر تجاری عصاره هسته انگور پی به خاصیت سیتوتوکسیک آن بر سلول های MCF-7 بردند [۳۰]. بایستی گفت که مطالعه ما دقیقاً مشابه کار آنان نیست و تفاوت های عمده ای وجود دارد. ما از هسته انگور رقم ریش بابای ایرانی استفاده کرده ایم ولی در مطالعه آنها ذکر از رقم آن نشده است که قاعدتاً مربوط به امریکا است. عصاره ما آبی بوده و حلال های مورد استفاده آب و PBS بوده ولی عصاره آنها با حلال آلی DMSO بکار برده شده است. برای سنجش بقاء سلولی تست ما MTT assay در حالیکه آنها از تریپان بلو استفاده کرده اند. در این مطالعه از دوزهای ۰/۱ تا ۶۰ میکرو لیتر از عصاره حاوی ده درصد وزن در چاهک های دویست میکرولیتری استفاده شد. به عبارتی دوزهای بکار رفته در مطالعه ما ۰/۰۵ تا ۳۰ میکروگرم بر میلی لیتر بودند در حالیکه مقاله مذکور از دوزهای ۲۵ تا ۲۰۰ میکروگرم در میلی استفاده کرده اند. این مقایسه نشان می دهد که اثر عصاره هسته انگور رقم ریش بابا هشت برابر قوی تر از عصاره هسته انگور مورد استفاده در مطالعه Sharma و همکاران بوده است. آنها پودر تجاری را در دوزهای بکار برده عامل ۱۵ تا ۶۹ درصد مهار رشد سلولی معرفی کرده اند. در حالیکه عصاره ما با دوزهای کمتر عامل مهار کننده رشد (۲۵ تا ۸۰ درصد) بوده است. نکته

جهت شناسایی خواص درمانی این میوه به ویژه انواع دانه دار و بومی آن می‌تواند یکی از راهکارهایی جهت کمک به اقتصاد کشور و کاهش بار مالی ناشی از درمان سرطان باشد.

سیاسگزاری

این مطالعه با حمایت مالی معاونت پژوهشی دانشگاه شهید باهنر کرمان و در قالب بخشی از پایان نامه کارشناسی ارشد خانم سیده فاطمه همدانی انجام شده است.

سرطان بالا می‌باشد که خود حکایت از نا کارآمدی این راهکارهای درمانی دارد. به علاوه، تأثیر مخرب شیمی درمانی و پرتو درمانی بر سلول‌های طبیعی در حال تقسیم نیز از معایب دیگر مرتبط با این پروسه‌های درمانی محسوب می‌شود.

با توجه به افزایش شیوع و مرگ و میر ناشی از سرطان‌های مختلف و نقصان روش‌های شیمی درمانی و پرتو درمانی در فرم‌های پیشرفته سرطان، نیاز به شیوه‌های جدیدی برای درمان سرطان احساس می‌شود. با توجه به این که ایران یکی از ۱۰ کشور برتر دنیا در تولید انگور است [۶]، تلاش در

References

- [1] American Cancer Society. Cancer facts and figures. 2013: Atlanta, GA. Available from: http://www.cancer.org/downloads/STT/2008CAFFinals_eured.pdf.
- [2] Bagchi D, Garg A, Krohn RL, Bagchi M, Tran MX, Stohs SJ, Oxygen free radical scavenging abilities of vitamins C and E, and a grape seed proanthocyanidin extract in vitro. *Res Commun Mol Pathol Pharmacol* 95 (1997) 179-189.
- [3] Chen C, Liu C, Zhang J, Yang Q, Teng F, Grape seed extract inhibit proliferation of breast cancer cell MCF-7 and decrease the gene expression of survivin. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi* 34 (2009) 433-437.
- [4] Dossus L, Kaaks R, Nutrition, metabolic factors and cancer risk. *Best Pract Res Clin Endocrinol Metab* 22 (2008) 551-571.
- [5] Enginar H, Cemek M, Karaca T, Unak P, Effect of grape seed extract on lipid peroxidation, antioxidant activity and peripheral blood lymphocytes in rats exposed to x-radiation. *Phytother Res* 21 (2007) 1029-1035.
- [6] Food and Agricultural Organization of United Nations: Economic and Social Department: The Statistical Division. Available from: <http://faostat.fao.org/site/567/DesktopDefault.aspx?PageID=567#ancor>.
- [7] Galati G, O'Brien PJ, Potential toxicity of flavonoids and other dietary phenolics: significance for their chemopreventive and anticancer properties. *Free Radic Biol Med* 37 (2004) 287-303.
- [8] Gibis M, Weiss J. Antioxidant capacity and inhibitory effect of grape seed and rosemary extract in marinades on the formation of heterocyclic amines in fried beef patties. *Food Chem* 134 (2012) 766-774.
- [9] Guilford JM, Pezzuto JM, Natural products as inhibitors of carcinogenesis. *Expert Opin Investig Drugs* 17 (2008) 1341-1352.
- [10] Hertog MG, Hollman PC, Katan MB, Kromhout D, Intake of potentially anticarcinogenic flavonoids and their determinants in adults in The Netherlands. *Nutr Cancer* 20 (1993) 21-29.
- [11] Huang S, Yang N, Liu Y, Gao J, Huang T, Hu L, Zhao J, Li Y, Li C, Zhang X, Grape seed proanthocyanidins inhibit colon cancer-induced angiogenesis through suppressing the expression of VEGF and Ang1. *Int J Mol Med* 30 (2012) 1410-1416.
- [12] Katiyar SK, Athar M, Grape seeds: ripe for cancer chemoprevention. *Cancer Prev Res (Phila)* 6 (2013) 617-621.
- [13] Kijima I, Phung S, Hur G, Kwok SL, Chen S, Grape Seed extract Is an Aromatase Inhibitor and a Suppressor of Aromatase Expression. *Cancer Res* 66 (2006) 5960-5976.
- [14] King A, Young G. Characteristics and occurrence of phenolic phytochemicals. *J Am Diet Assoc* 99 (1999) 213-218.
- [15] Kruk J, Lifetime physical activity and the risk of breast cancer: a case-control study. *Cancer Detect Prev* 31

- (2007) 18-28.
- [16] Kurahashi N, Inoue M, Iwasaki M, Tanaka Y, Mizokami M, Tsugane S, JPHC Study Group. Vegetable, fruit and antioxidant nutrient consumption and subsequent risk of hepatocellular carcinoma: a prospective cohort study in Japan. *Br J Cancer* 100 (2009) 181-184.
- [17] Kushi LH, Byers T, Doyle C, Bandera EV, McCullough M, McTiernan A, Gansler T, Andrews KS, Thun MJ, American Cancer Society Guidelines on Nutrition and Physical Activity for cancer prevention: reducing the risk of cancer with healthy food choices and physical activity. *CA Cancer J Clin* 56 (2006) 254-281.
- [18] Lin OS, Acquired risk factors for colorectal cancer. *Methods Mol Biol* 472 (2009) 361-372.
- [19] Lyman GH, Risk factors for cancer. *Prim Care* 19 (1992) 465-479.
- [20] Montesano R, Hall J, Environmental causes of human cancers. *Eur J Cancer* 37 (2001) 67-87.
- [21] Moyad MA, Carroll PR, Lifestyle recommendations to prevent prostate cancer, part II: time to redirect our attention? *Urol Clin North Am* 31 (2004) 301-311.
- [22] Nassiri-Asl M, Hosseinzadeh H, Review of the pharmacological effects of *Vitis vinifera* (Grape) and its bioactive compounds. *Phytother Res* 23 (2009) 1197-1204.
- [23] Nichenametla SN, Taruscio TG, Barney DL, Exon JH, A review of the effects and mechanisms of polyphenolics in cancer. *Crit Rev Food Sci Nutr* 46 (2006) 161-183.
- [24] Nie D, Tang K, Szekeres K, Trikha M, Honn K, The role of eicosanoids in tumor growth and metastasis. *Adv Eicosanoid Res* 31 (2000) 201-217.
- [25] Niture SK, Rao US, Srivenugopal KS, Chemopreventative strategies targeting the MGMT repair protein: augmented expression in human lymphocytes and tumor cells by ethanolic and aqueous extracts of several Indian medicinal plants. *Int J Oncol* 29 (2006) 1269-1278.
- [26] Osborne CK, Hobbs K, Trent JM, Biological differences among MCF-7 human breast cancer cell lines from different laboratories. *Breast Cancer Res Treat* 9 (1987) 111-121.
- [27] Pierpoint WS, Flavonoids in the human diet. *Prog Clin Biol Res* 213 (1986) 125-140.
- [28] Pitot HC, The molecular biology of carcinogenesis. *Cancer* 72 (1993) 962-970.
- [29] Ramos S, Cancer chemoprevention and chemotherapy: dietary polyphenols and signaling pathways. *Mol Nutr Food Res* 52 (2008) 507-526.
- [30] Sharma G, Tyagi AK, Singh RP, Chan DC, Agarwal R, Synergistic anti-cancer effects of grape seed extract and conventional cytotoxic agent doxorubicin against human breast carcinoma cells. *Breast Cancer Res Treat* 85 (2004) 1-12.
- [31] Shureiqi I, Reddy P, Brenner DE, Chemoprevention: general perspective. *Crit Rev Oncol Hematol* 33 (2000) 157-167.
- [32] Singal P, Li T, Kumar D, Danelisen I, Iliskovic N, Adrimycin -induced heat failure: mechanisms and modulation. *Mol Cel Biochem* 207 (2000) 77-86.
- [33] Wang ML, Suo X, Gu JH, Zhang WW, Fang Q, Wang X, Influence of grape seed proanthocyanidin extract in broiler chickens: effect on chicken coccidiosis and antioxidant status. *Poult Sci* 87 (2008) 2273-2280.
- [34] Wu H, Dai Q, Shrubsole MJ, Ness RM, Schlundt D, Smalley WE, Chen H, Li M, Shyr Y, Zheng W, Fruit and vegetable intakes are associated with lower risk of colorectal adenomas. *J Nutr* 139 (2009) 340-344.
- [35] Yu Y, Kovacevic Z, Richardson DR, Tuning cell cycle regulation with an iron key. *Cell Cycle* 6 (2007) 1982-1994.
- [36] Zhao J, Wang J, Chen Y, Agarwal R, Anti-tumor-promoting activity of a polyphenolic fraction isolated from grape seeds in the mouse skin twostage initiation-promotion protocol and identification of procyanidin B5-39-gallate as the most effective antioxidant constituent. *Carcinogenesis* 20 (1999) 1737-1745.