Iranian Journal of Breast Diseases. 2022; 15(3):29-44.

Original Article

Evaluation of anticancer effect of Zingiber officinale and Allium sativum extract on breast cancer in Balb/c mice

Katayoon Sheybatzadeh[1], Seyed Ali Asghar Moshtaghie[2], Kahin Shahanipour [3], Fereshteh Golab [4]

[1]Ph.D, Department of Biochemistry, Falavarjan branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.
[2]Professor, Department of Biochemistry, Falavarjan branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.
[3]Assistant professor, Department of Biochemistry, Falavarjan branch, Islamic Azad University, Isfahan, Iran.
[4]Associated professor, Cellular and Molecular Research Center, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Receive: 2021/10/9
Accepted: 2022/07/19

***Corresponding Author:**
fgolab520@gmail.com

Ethics Approval:
1399.80

Abstract

Introduction: Breast cancer is the most common type of cancer in women. Garlic and ginger have been widely studied as antioxidant agents. In this study, we investigated the combined effect of garlic and ginger on BALB/c mice with breast cancer.

Materials and Methods: Breast tumor–bearing female mice were divided into 7 groups: 1 group receiving normal saline, 2 groups receiving different doses of ginger extract (100 and 500 mg/kg), 2 groups receiving garlic extract (50 and 100 mg/kg), 1 group receiving tamoxifen (10 mg/kg), and 1 group receiving garlic (100 mg/kg) and ginger (500 mg/kg) together. The treatments were administered intraperitoneally for 3 weeks. After this period, the size of tumor, glutathione transferase levels, and expression of *ABCG2* and *SPARC* genes were measured.

Results: Tumor size significantly decreased in all groups. The level of glutathione transferase increased in all groups, and this increase was significant except in the groups receiving garlic and ginger at a dose of 100 mg/kg. The expression of *SPARC*, a biomarker for cancer, was significantly reduced in all groups. The expression of *ABCG2*, encoding the breast cancer resistance protein, decreased in all groups, and this decrease was significant in groups receiving garlic at 50 mg/kg and tamoxifen.

Conclusion: Garlic and ginger can be useful in the treatment of cancer. This anticancer action is probably mediated through the antioxidant mechanism and inhibition of the expression of genes responsible for drug resistance in cancer. The simultaneous use of garlic and ginger did not produce a synergistic effect. Therefore, further studies are needed to determine the required doses as well as the mechanisms of this action.

Keywords: Breast Cancer, Garlic, Ginger

[Downloaded from ijbd.ir on 2023-12-23]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]

[Downloaded from ijbd.ir on 2020-12-23]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]

[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]

Introduction

Breast cancer is the most common type of cancer in women. Many plants have been investigated in the treatment of cancer, including garlic and ginger. Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) is commonly used to treat several common ailments (1). In recent years, it has been found that it has anticancer activities. For example, the methanol extract of ginger has shown an inhibitory effect on proliferation and colony formation in MDA-MB-231 cells (2).

Garlic (*Allium sativum* L.) is one of the oldest and most important medicinal plants used in the treatment of several common diseases such as colds, flu, and high blood pressure. Garlic is also effective in preventing cancer (3). Many studies have been conducted on the effect of garlic and ginger in the treatment of breast cancer. Since the simultaneous use of garlic and ginger can have a synergistic effect in the treatment of the disease, we used a combination of the extracts of these plants in the treatment of breast cancer and investigated its signaling pathways.

Materials & Methods

Aqueous extracts of garlic and ginger were prepared. Fifty-six female BALB/c mice with breast cancer were divided into 7 groups including 1 group receiving normal saline, 2 groups receiving different doses of ginger (100 and 500 mg/kg), 2 groups receiving garlic (50 and 100 mg/kg), 1 group receiving tamoxifen (10 mg/kg), and 1 group receiving a mixture of garlic (100 mg/kg) and ginger (500 mg/kg). The treatments were administered intraperitoneally for 3 weeks. After this period, the size of tumor, glutathione transferase levels, and expression of *ABCG2* and *SPARC* genes were measured.

Results

Tumor size significantly decreased in all groups. The level of glutathione transferase, as an antioxidant, increased in all groups, and this increase was significant except in the groups receiving garlic and ginger at a dose of 100 mg/kg. The expression of *SPARC*, a biomarker for cancer, was significantly reduced in all groups. The expression of *ABCG2*, encoding the breast cancer resistance protein, decreased in all groups, and this decrease was significant in groups receiving garlic at 50 mg/kg and tamoxifen.

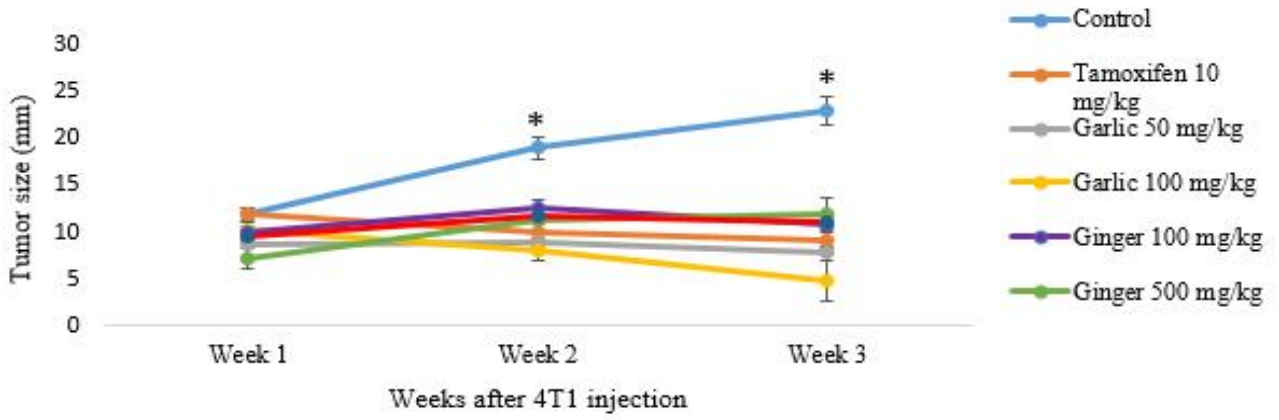


Figure 1: Tumor size in all groups

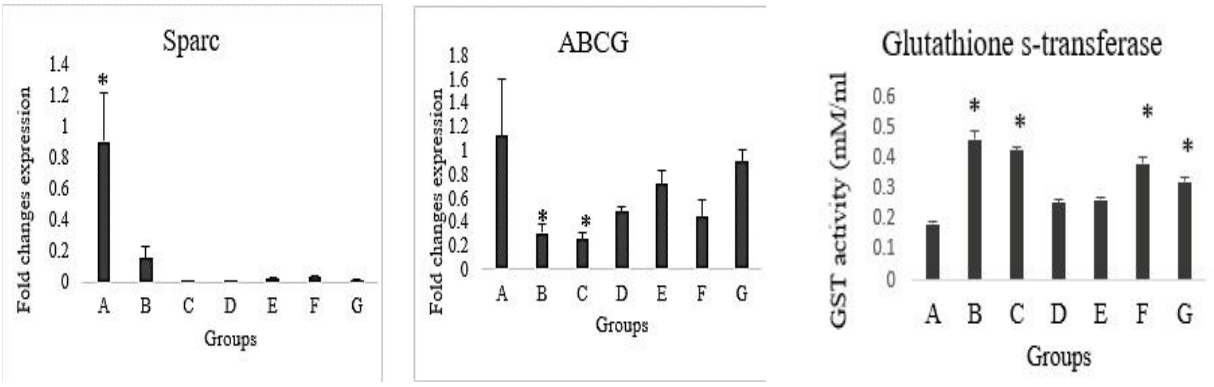


Figure 2: Sparc and ABCG gene expression and GST level in all groups

Discussion

Natural compounds mediate anticancer effects through multiple pathways. Garlic extract has also been reported to increase the anticancer effect of tamoxifen in mice (4). There are also reports on the therapeutic properties of ginger, including anti-inflammatory, antioxidant, antidiabetic, anti-arthritis, anticancer, and antineurodegenerative properties (5). Synergistic actions by two or more dietary chemicals are defined as therapeutic effects that are greater than what would be expected from the simple addition of either chemical (6).

In the present study, ginger, garlic, and their combination caused a significant reduction in tumor size, with the group receiving garlic at 100 mg/kg showing a greater decrease than the rest of the groups. Capasso et al. (7) showed that garlic prevented oxidative damage by limiting the effect of free radicals. In our study, the administration of garlic at 50 mg/kg increased the amount of this enzyme. There are also reports of ginger's antioxidant and anticancer properties. It has been reported that patients who continuously consumed ginger extract had an increase in the level of antioxidant enzymes and a decrease in the level of oxidative stress in the blood (8). In our study, ginger at 500 mg/kg increased the amount of this enzyme. The combined administration of garlic and ginger did not increase this enzyme further. Maybe different dosing is needed for eliciting this synergistic effect, which needs more investigation.

SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) is a glycoprotein. The *SPARC* gene overexpression correlates with poor tumor prognosis. In our study, the expression level of this gene showed a significant decrease in all treatment groups compared with the control group.

ATP-binding cassette (ABC) sub-family G member 2 (ABCG2) is known as the breast cancer resistance protein (9). Our study showed decreases in the expression *ABCG2*, which was significant only in the group receiving garlic at 50 mg/kg and tamoxifen. Maybe more studies are needed to examine different doses of these factors.

Conclusion

The use of garlic and ginger can be useful in the treatment of cancer. Our study showed that the administration of garlic and ginger reduces tumor size, which is probably through the antioxidant mechanism and the inhibition of the expression of genes responsible for drug resistance in cancer. The simultaneous use

[Downloaded from ijbd.ir on 2020-12-23]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]

of garlic and ginger did not cause greater changes. Therefore, more studies are needed to determine the necessary and effective doses of these extracts, as well as the mechanisms of action involved.

References

1. Nile SH, Park SWJIC, Products. Chromatographic analysis, antioxidant, anti-inflammatory, and xanthine oxidase inhibitory activities of ginger extracts and its reference compounds. 2015; 70:238-44.
2. Rahman K. Historical perspective on garlic and cardiovascular disease. J Nutr. 2001; 131(3s): 977S-9S.
3. Cabello CM, Bair 3rd WB, Wondrak GTJCoiid. Experimental therapeutics: targeting the redox Achilles heel of cancer. 2007; 8(12):1022-37.
4. Haagenson KK, Tait L, Wang J, Shekhar MP, Polin L, Chen W, et al. Cullin-3 protein expression levels correlate with breast cancer progression. Cancer Biol Ther. 2012; 13(11): 1042-6.
5. Banerjee SK, Dinda AK, Manchanda SC, Maulik SKJBp. Chronic garlic administration protects rat heart against oxidative stress induced by ischemic reperfusion injury. 2002; 2(1):1-9.
6. Gomar A, Hosseini A, Mirazi N, Gomar MJICNJ. Effect of Zingiber Officinale (ginger rhizomes) hydroethanolic extract on hyoscine-induced memory impairment in adult male rats. 2015; 2(3):105-10.
7. Suddek GM. Allicin enhances chemotherapeutic response and ameliorates tamoxifen-induced liver injury in experimental animals. Pharm Biol. 2014; 52(8):1009-14.
8. Wu CC, Chu YL, Sheen LY. Allicin modulates the antioxidation and detoxification capabilities of primary rat hepatocytes. J Tradit Complement Med. 2012; 2(4):323-30.

[Downloaded from ijbd.ir on 2020-12-23]

[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]

[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]

فصلنامه بیماری های پستان ایران
۱۴۰۱؛ ۱۵(۳): ۲۹-۴۴

مقاله پژوهشی

بررسی اثر ضد سرطانی عصاره زنجبیل (Zingiber officinale) و سیر(Allium sativum) بر مهار رشد تومور در سرطان پستان در موش Balb/c

کتایون شیبت زاده [۱]، سید علی اصغر مشتاقی [۲*]، کهین شاهانی پور [۳]، فرشته گلاب [۴*]

[۱] گروه بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران
[۲] گروه بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران
[۳] گروه بیوشیمی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد فلاورجان، اصفهان، ایران
[۴] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران

تاریخ ارسال: ۱۴۰۰/۰۷/۱۷
تاریخ پذیرش: ۱۴۰۱/۰۴/۲۸

* **نویسنده مسئول:**
moshtaghie_a@iaufala.ac.ir
Fgolab520@gmail.com

چکیده

مقدمه: سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان در زنان است. سیر و زنجبیل به‌عنوان عوامل ضدالتهاب و آنتی‌اکسیدان شناخته شده‌اند. همچنین در بعضی از انواع سرطان نیز بررسی شده اند. در این مطالعه ما اثر سیر و زنجبیل را به‌طور همزمان بر سرطان پستان موش سوری BALB/c بررسی کردیم.

مواد و روش‌ها: در این تحقیق موش‌های ماده با وزن ۲۰-۱۸ گرم در ۷ گروه تقسیم شدند. شامل گروه سرطانی دریافت کننده نرمال سالین، گروه‌های سرطانی دریافت کننده دوزهای مختلف عصاره زنجبیل (۱۰۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، سیر (۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، تاموکسیفن (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و گروه سرطانی دریافت کننده همزمان سیر (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زنجبیل (۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) که به مدت سه هفته به‌صورت درون صفاقی دریافت کردند. بعد ازاین مدت موش‌ها را بیهوش نموده تومور را جدا کرده و اندازه آن را تعیین کردیم. میزان آنزیم گلوتاتون ترانسفراز و بیان ژن‌های ABCG2 و SPARC اندازه گیری شدند.

نتایج: یافته‌ها نشان دادند که اندازه تومور در تمامی گروهها شامل دوزهای مختلف عصاره زنجبیل (۱۰۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، سیر (۵۰ و ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم)، تاموکسیفن (۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و گروه سرطانی دریافت کننده سیر (۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) و زنجبیل (۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم) کاهش معنی داری نشان داد. میزان آنزیم گلوتاتیون ترانسفراز به عنوان آنتی اکسیدان در تمامی گروهها افزایش نشان داد و این افزایش در تمامی گروه‌ها بجز گروه سیر و گروه زنجبیل در دوز ۱۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم معنی دار بود. بیان ژن SPARC به عنوان نشانگر زیستی برای سرطان در تمامی گروه‌ها کاهش معنی دار یافت. بیان ژن ABCG2 به عنوان عامل مقاوم به سرطان در تمامی گروه‌ها کاهش یافت و این کاهش در گروه سیر ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و تاموکسیفن معنی دار بود.

بحث و نتیجه گیری: استفاده سیر و زنجبیل در درمان سرطان می‌تواند مفید باشد. این عمل احتمالا از طریق مکانیسم آنتی اکسیدانی و مهار بیان ژنهای مقاوم به سرطان می‌باشد. استفاده همزمان سیر و زنجبیل باعث تغییرات بیشتری در این زمینه نشد. بنابراین بررسی‌های بیشتری جهت تعیین میزان دوزهای لازم و همچنین مکانیسم این امر لازم می‌باشد.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، سیر، زنجبیل

[Downloaded from ijbd.ir on 2023-12-23]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]

مقدمه

شایع‌ترین سرطان‌ها مانند سینه، ریه، روده بزرگ و پروستات، ۴۵٪ از کل مرگ و میرها را تشکیل می‌دهند. سرطان پستان شایع ترین نوع سرطان در زنان بوده و دومین علت مرگ و میر در آنها شناخته می‌شود (۱۰). سرطان پستان ۳۰٪ از کل تشخیص‌های جدید سرطان را در زنان آمریکایی تشکیل می‌دهد (۱۱). گزینه‌های درمانی در برابر سرطان شامل جراحی، پرتودرمانی، شیمی درمانی و ژن درمانی است که در حال حاضر اغلب با سمیت شدید و عوارض جانبی همراه است (۱۲). درمان‌های دارویی مانند تاموکسیفن، پس از استفاده طولانی مدت منجر به افزایش خطر مقاومت، عوارض ترومبوآمبولیک وهایپرپلازی آندومتر می‌شوند (۱۳). در نتیجه، محققان به دنبال راه حل‌های درمانی جدید هستند. در این راستا، متابولیت‌های گیاهان دارویی چشم انداز بزرگی را به عنوان منبع ترکیبات ضد سرطانی و پیشگیری کننده نشان داده اند (۱۴). گیاهان متعددی در درمان سرطان مورد بررسی قرار گرفته اند که از جمله آنها سیر و زنجبیل می‌باشند.

زنجبیل (Zingiber officinale Roscoe)، که متعلق به خانواده Zingiberaceae و Zingiber است، معمولاً به عنوان ادویه و داروی گیاهی برای مدت‌های طولانی مصرف می‌شده است (۱۵). ریشه زنجبیل برای درمان چندین بیماری شایع مانند سردرد، سرماخوردگی، تهوع و استفراغ استفاده می‌شود. بسیاری از ترکیبات فعال زیستی در زنجبیل مانند ترکیبات فنولیک و ترپنها شناسایی شده اند. ترکیبات فنلی عمدتاً جینجرول‌ها، شوگائول‌ها و پارادول‌ها هستند که انواع مختلفی هستند (۱۶). در سال‌های اخیر مشخص شده است که زنجبیل دارای فعالیت‌های بیولوژیکی آنتی اکسیدان (۱۷)، ضد التهاب (۱۸)، ضد میکروب (۱۹) و ضد سرطان (۲۰) می‌باشد. علاوه بر این، مطالعات نشان میدهد که زنجبیل باعث پیشگیری از ابتلا به بیماری‌هایی مانند بیماریهای عصبی (۲۱)، بیماریهای قلبی عروقی (۲۲)، چاقی (۲۳)، دیابت شیرین (۲۴)، تهوع و استفراغ ناشی از شیمی درمانی (۲۵) و اختلالات تنفسی می‌شود (۲۰). در تحقیقات اخیر زنجبیل اثر ضد سرطان پستان را نیز نشان داده است (۲۶). به عنوان مثال، عصاره متانولی زنجبیل اثر مهاری بر تکثیر و تشکیل کلونی در سلول‌های MDA-MB-231 نشان داده است. همچنین عصاره زنجبیل از طریق افزایش Bax و کاهش Bcl-2 ، NF-κB، و survivin باعث آپوپتوز در سلولهای MCF-7 و MDA-MB-231 شده است (۲۷).

سیر (Allium sativum L. (Family: Amaryllidaceae یک ادویه علفی معطر و یکی از قدیمی‌ترین گیاهان دارویی و مهم است که از زمان‌های قدیم در طب سنتی استفاده می‌شده است (۲۸). سیر در درمان چندین بیماری رایج مانند سرماخوردگی، آنفولانزا، و فشار خون بالا کاربرد دارد. خطر ابتلا به دیابت و بیماری‌های قلبی عروقی را کاهش می‌دهد. با فعال‌سازی سیستم ایمنی بدن را در برابر عفونت‌ها محافظت می‌کند. مطالعات اپیدمیولوژیک بر روی انسان نشان می‌دهد که سیر دارای خواص ضد میکروبی، ضد قارچی، ضد پیری و همچنین ضد سرطانی می‌باشد (۲). سیر یک غذای گیاهی سنتی در پیشگیری از سرطان است و علاقه به اثر درمانی سیر ریشه در دوران باستان دارد. متون باستانی پزشکی مصر، یونان، روم، چین و هند هریک کاربردهای پزشکی سیر را بیان کرده اند (۲۹). شواهد برای اثرات ضد سرطانی سیر خام نیز نشان می‌دهد که ممکن است با تعدیل بسیاری از مسیرها از جمله تغییر در آنزیم‌های متابولیزه سرطان زا، توقف چرخه سلولی و القاء مرگ سلولی آپوپتوز و سرکوب مسیرهای انتقال سیگنال سرطان زا، سلول‌های سرطانی را تحت تأثیر قرار دهد (۳۰). مطالعات زیادی در زمینه تاثیر سیر و زنجبیل در درمان سرطان پستان صورت گرفته است. از آنجایی که استفاده همزمان دو دارو میتواند اثر هم افزایی در روند درمان بیماری داشته باشد ما از ترکیب دو داروی سیر و زنجبیل در درمان سرطان پستان استفاده کردیم و مسیرهای سیگنالینگ آنرا مورد بررسی قرار دادیم.

مواد و روش‌ها

به منظور عصاره‌گیری گیاه زنجبیل، دانه گیاه تازه ضدعفونی شده از شرکت پاکان بذر اصفهان خریداری شده و عصاره آبی آن تهیه گردید. به این صورت که ۲ گرم از پودر زنجبیل به ۹۰µl آب مقطر گرم شده روی‌هاتپلیت اضافه گردید. پودر گیاه درون آب مقطر حل شد. بعد از خنک شدن، محلول عصاره حاصل با کمک قیف از تنظیف عبور داده شد. سپس به منظور رسوب کردن مواد ناخالص، محلول عصاره در دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۴۵۰۰ rpm قرار داده شد.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-12-23]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]

عصاره‌گیری آبی گیاه سیر به این صورت بود که در ابتدا ۳۵۰ گرم از سیر تازه له شده با ۲۵۰ میلی‌لیتر آب مقطر استریل به مدت ۴۸ ساعت در دمای آزمایشگاه قرار داده شد. پس از آن برای جداسازی ناخالصی‌های حاصل از گیاه له شده محلول به دست آمده با استفاده از قیف از تنظیف عبور داده شد. در ادامه، به منظور رسوب کردن مواد ناخالص، محلول عصاره را در دستگاه سانتریفیوژ به مدت ۱۵ دقیقه با دور ۴۵۰۰ rpm قرار دادیم. لازم به ذکر است که در این تحقیق، عصاره‌گیری به صورت روزانه انجام شده و پس از آن، تزریق انجام می‌شد. عصاره‌های آبی زنجبیل و سیر کروماتوگرافی شدند تا مواد موجود در عصاره و درصد آنها مشخص شود.

۵۶ عدد موش سوری ماده نژاد Balb/C با وزن ۲۰-۱۸ گرم از موسسه سرم سازی رازی کرج خریداری شده و در اتاق حیوانات دانشگاه علوم پزشکی ایران با رعایت شرایط حرارتی ۲۵ درجه سانتیگراد و شرایط نوری ۱۵ ساعت روشنایی و ۱۵ ساعت تاریکی در قفس‌های مخصوص نگهداری شدند .بعد از یک هفته قرنطینه، تزریق عصاره شروع شد. تزریقات در دوره زمانی سه هفته انجام شد. موش‌های ماده BALB/Cدر ۷ گروه تقسیم بندی شدند . در هر گروه حدود ۸ موش انتخاب شدند. موشها وزن شدند و دوز تزریقی بر اساس آن محاسبه گردید. دوزهای انتخابی ما بر اساس مطالعات قبلی بود (۵, ۶, ۳۱-۳۹). گروه بندی شامل:

- گروه ۱ (شاهد): گروه کنترل سرطان که در طی ۳ هفته تزریق، نرمال سالین دریافت کردند.
- گروه ۲ (تجربی): به مدت سه هفته، ۵۰mg/kg عصاره آبی سیر، دریافت کردند.
- گروه ۳ (تجربی): به مدت سه هفته، ۱۰۰mg/kg عصاره آبی سیر، دریافت کردند.
- گروه ۴ (تجربی): به مدت سه هفته، ۱۰۰mg/kg عصاره آبی زنجبیل، دریافت کردند.
- گروه ۵ (تجربی): به مدت سه هفته، ۵۰۰mg/kg عصاره آبی زنجبیل، دریافت کردند.
- گروه ۶ (تجربی): به مدت سه هفته، ۱۰mg/kg داروی تاموکسیفن دریافت کردند.
- گروه ۷ (تجربی): به مدت سه هفته، ۵۰۰mg/kg و ۱۰۰ عصاره آبی زنجبیل و سیر را (به ترتیب) دریافت کردند.

تزریق به صورت درون صفاقی (Intra Peritoneal; IP) بر روی موش‌ها انجام شد. پس از سه هفته خونگیری و تشریح موش‌ها انجام شد. موش‌ها با کلروفرم بیهوش شدند. بافت تومور خارج گردید. توسط نرمال سالین شست و شو داده شده و به دو قسمت تقسیم شد. یک قسمت جهت انجام آزمایشات PCR در محلول RNX و در میکروتیوب‌های RNase & DNase free قرار داده شده و در فریزر ۸۰- نگهداری گردید. یک قسمت دیگر برای انجام الایزا در میکروتیوب‌های استریل قرار داده شده و در فریزر ۸۰- نگهداری شد. همچنین به منظور تعیین میزان آسیب بافتی و بهبود پس از درمان، بافت‌ها جهت انجام بررسی‌های پاتولوژی در فرمالین ۱۰ درصد قرار گرفتند.

الایزا

به منظور بررسی اثر عصاره آبی سیر، زنجبیل و تاموکسیفن بر میزان آنزیم گلوتاتیون-S-ترانسفراز سرم از کیت تحقیقاتی idothyronine-Mouse ساخت کشور آمریکا از کمپانی EASTBIOPHARM استفاده شده و بر اساس روش کار موجود در کیت این روش انجام شد. در آخر نمونه‌ها در دستگاه ELISA reader قرار داده شده و جذب آنها در طول موج 450 nm قرائت شد.

بررسی بیان ژن

بیان ژن‌های ABCG2 و SPACR در بافت تومور بررسی شد. ابتدا برای استخراج RNA از کیت RNX Plus ساخت شرکت سیناکلون استفاده شد. از ۲۰ میلی‌گرم بافت تومور بر اساس دستورالعمل کیت RNA استخراج شده و در ۲۰ میکرولیتر آب عاری از RNase حل شد. سپس برای سنتز cDNA از کیت RevertAid First Strand cDNA Synthesis از شرکت Thermo Scientific استفاده شد. از نمونه‌های RNA به میزان ۱ میکروگرم (برای هر واکنش ۲۰ میکرولیتر حجم) استفاده شد. از cDNA سنتز شده برای Real-time-PCR مبتنی بر SYBR استفاده شد. به منظور انجام real-time از کیت SYBER Green PCR از کمپانی TAKARA استفاده شد. جفت پرایمرهای مورد استفاده در این مطالعه در جدول ۱ نشان داده شده‌اند.

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-12-23]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]

جدول ۱: سکانس پرایمرهای استفاده شده جهت انجام آزمایش Q-PCR

Name	Sequences	TM	product length
ABCG2-F	ATTCATCAGCCTCGGTATTCC	57.59	150
ABCG2-R	CGCAGGGTTGTTGTAGGG	58.02	
Sparc-F	TAGACAACGACAAGTACATTGC	56.76	134
Sparc-R	CACATCAGAGGGAGAGAGTTC	57.20	
bactin-F	TGAAGATCAAGATCATTGCTCCTC	58.63	170
bactin-R	TCAGTAACAGTCCGCCTAGAAG	59.25	

پارامترهای حرارتی عبارت بودند از: یک چرخه در ۹۵ درجه سانتیگراد برای ۲۰ ثانیه، و سپس ۴۰ چرخه در ۹۵ درجه سانتیگراد برای ۶۰ ثانیه و ۶۰ درجه سانتیگراد برای ۳۰ ثانیه. میزان بیان ژن با روش کمی نسبی ارزیابی شد. β-actin به عنوان کنترل داخلی جهت نرمال سازی میزان بیان ژن‌ها در نظر گرفته شد. تغییرات نسبی با استفاده از روش ΔΔCt نسبت به مقادیر بیان ژن برای موش‌های کنترل تعیین شد. این روش به شرح زیر است: میزان تکثیر در چرخه ای که بیان ژنها قابل ردیابی است تحت عنوان (Threshold Cycle; Ct) نامیده می‌شود. پس از به دست آوردن Ct ژن‌های مورد مطالعه در تمامی نمونه‌ها و محاسبه ΔCT (حاصل تفریق CT ژن‌های مورد بررسی از CT ژن بتا اکتین) برای تمام نمونه‌های گروه تجربی و گروه کنترل یا شاهد $2^{-\Delta\Delta ct}$ محاسبه می‌شود که به آن سطح بیان نسبی ژن (Relative Expression) می‌گویند. سپس Fold Change تمام نمونه‌ها نسبت به میانگین سطح بیان نسبی نمونه‌های کنترل محاسبه می‌شود.

$$2^{-\Delta\Delta ct} = 2^{-(\Delta ct_{sample} - \Delta ct_{control})} = \frac{2^{-(\Delta ct)_{sample}}}{2^{-(\Delta ct)_{control}}}$$

آنالیز آماری

نتایج آماری به دست آمده در این تحقیق به صورت میانگین± خطای استاندارد میانگین ارائه شد. از برنامه SPSS جهت آنالیز داده‌ها استفاده شد. با توجه به این نکته که داده‌های مورد نظر آماری در تحقیق حاضر از توزیع نرمال برخوردار بودند، آنالیز واریانس یکطرفه ANOVA برای مقایسه داده‌ها استفاده گردید و برای مقایسه بین گروه‌ها از پست تست دانکن (Dukan Test Post Hoc Test) استفاده شد. مقدار P کمتر از ۰،۰۵ معنی‌دار در نظر گرفته شد.

یافته ها

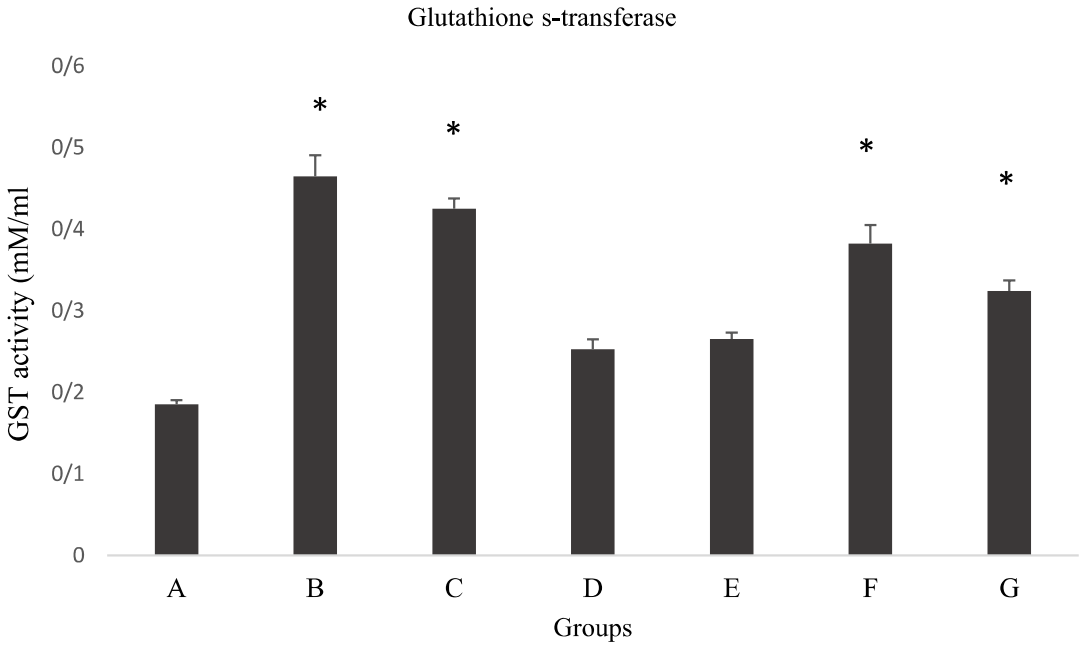
بررسی اثر عصاره زنجبیل و سیر بر اندازه تومور:

موش‌های ماده و سرطانی Balb/c در عرض ۳ هفته دوزهای مختلف سیر و زنجبیل را دریافت کردند. هر هفته اندازه تومور تعیین گردید. نمودارها نشان دهنده میانگین± انحراف معیار از میانگین (Mean±SEM) می‌باشند (n=8). موش‌های سرطانی در تمامی گروه‌های دریافت کننده سیر و زنجبیل در همه دوزها و در هفته دوم و سوم از نظر اندازه تومور نسبت به گروه سرطانی دریافت کننده سالین کاهش معنی‌دار نشان دادند. اندازه تومور در هفته اول در تمامی گروه‌ها به ترتیب (12±0.7, 11.91±0.71, 8.83±1.12, 10.21±0.82, 9.92±1, 7.22±1.13, 9.55±0.90 بود). اندازه تومور در هفته دوم در گروه‌ها به ترتیب (19±1.2, 9.98±0.71, 8.91±0.87, 8.1±1.18, 12.6±0.89, 11.31±1.09, 11.69±1.14) بود. اندازه تومور در هفته سوم در گروه‌ها به ترتیب (23±1.5, 9.24±1.10, 7.9±1.41, 4.75±2.15, 10.98±1.54, 12.03±1.67, 11.14±1.09) بود. (P<0.05) (نمودار ۱).

تغییرات میزان آنزیم GST با استفاده از روش الایزا

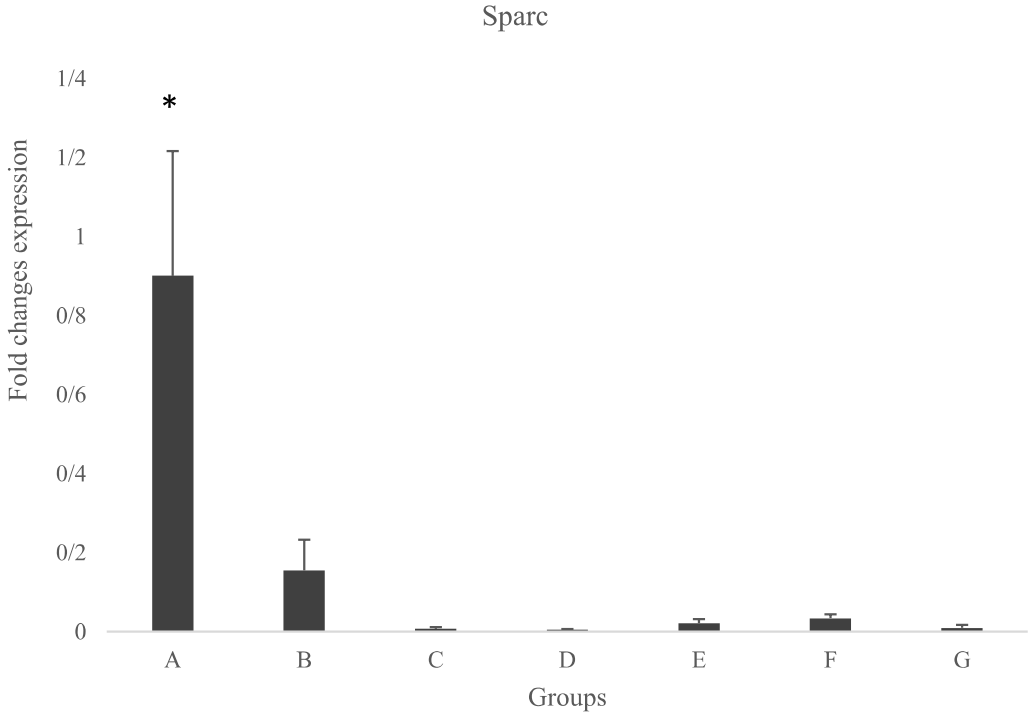
در مطالعه انجام شده تزریق عصاره آبی سیر و زنجبیل بر موش‌های سرطانی نشان داد که این آنزیم در تمامی گروه‌ها نسبت به گروه سرطانی دریافت کننده سالین افزایش نشان داد. این میزان در گروه‌های مختلف به ترتیب (0.1853±0.005, 0.46±0.02, 0.42±0.01, 0.25±0.01, 0.26±0.007, 0.38±0.02, 0.32±0.01) بود. این افزایش در همه گروه‌ها بجز گروه موش‌های سرطانی دریافت کننده دوز ۱۰۰ mg/kg سیر و ۱۰۰ mg/kg زنجبیل، معنی دار بود (P<0.05) (نمودار ۲).

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-12-23]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]



نمودار۲: میزان آنزیم GST در تمامی گروه‌ها با تکنیک الایزا تعیین شد.

این میزان در تمامی گروه‌ها بجز گروه موش‌های سرطانی دریافت کننده دوز ۱۰۰ mg/kg سیر و زنجبیل افزایش معنی دار نشان داد. $p<0.05$* تفاوت معنادار با گروه کنترل. A: کنترل، B: تاموکسیفن ۱۰mg/kg، C: سیر ۵۰mg/kg، D: سیر ۱۰۰ mg/kg E: زنجبیل ۱۰۰mg/kg، F: زنجبیل ۵۰۰mg/kg، G: سیر ۱۰۰ و زنجبیل ۵۰۰ mg/kg.



نمودار ۳: تغییرات بیان ژن Sparc در بافت تومور موش‌ها در تمام گروه‌های مورد مطالعه بررسی شد.

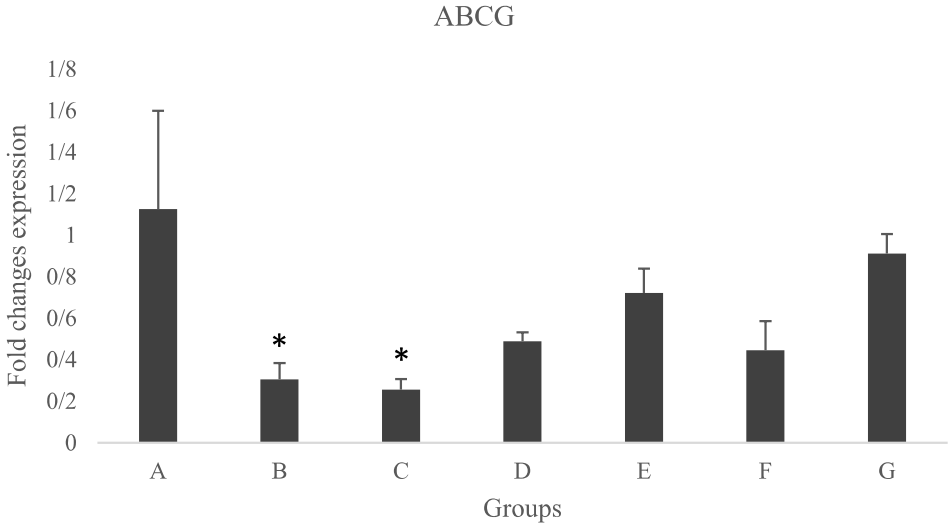
میزان بیان ژن SPARC در تمامی گروهها نسبت به گروه کنترل کاهش معنی داری را نشان داد. $p<0.05$* تفاوت معنادار با سایر گروهها. A: کنترل، B: تاموکسیفن ۱۰mg/kg، C: سیر ۵۰mg/kg، D: سیر ۱۰۰ mg/kg E: زنجبیل ۱۰۰mg/kg، F: زنجبیل ۵۰۰mg/kg، G: سیر ۱۰۰ و زنجبیل ۵۰۰ mg/kg.

[Downloaded from ijbd.ir on 2023-12-13]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]

بررسی تغییرات بیان ژن‌های ABCG2 و SPARC در بافت تومور موش‌ها

نتایج حاصل از بیان ژن SPARC در بافت تومور نشان داد که استفاده از عصاره سیر و زنجبیل به ترتیب با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ و ۱۰۰ و ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث کاهش بیان این ژن گردید. همچنین تاموکسیفن نیز با دوز ۱۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث کاهش بیان این ژن شد. تجویز توام سیر و زنجبیل نیز باعث کاهش بیان این ژن شد ولی نسبت به سایر گروه‌ها کاهش بیشتری نشان نداد. این میزان در گروه‌های مختلف به ترتیب (0.90±0.31, 0.15±0.07, 0.003, 0.005±0.001, 0.02±0.01, 0.007±0.03±0.01, 0.009±0.007) بود. (P<0.05) (نمودار ۳).

همچنین نتایج حاصل از بیان ژن ABCG2 در بافت تومور نشان داد که استفاده از عصاره سیر و زنجبیل به ترتیب با دوزهای ۵۰ و ۱۰۰ و ۱۰۰ و ۵۰۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم باعث کاهش بیان این ژن در همه گروه‌ها شد ولی معنی‌دار نبود تنها در گروه سیر ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و تاموکسیفن این کاهش معنی‌دار بود. این میزان در گروههای مختلف به ترتیب (1.12±0.47, 0.30±0.07, 0.25±0.05, 0.48±0.04, 0.72±0.11, 0.44±0.13, 0.91±0.09) بود. (نمودار۴).



نمودار ۴: تغییرات بیان ژن ABCG2 در بافت تومور موش‌ها در تمام گروه‌های مورد مطالعه بررسی شد.

میزان بیان ژن ABCG2 درگروه دریافت کننده دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم و تاموکسیفن نسبت به سایر گروه‌ها کاهش معنی داری را نشان داد. p<0.05* تفاوت معنادار با گروه کنترل. . A: کنترل، B: تاموکسیفن ۱۰mg/kg، C: سیر ۵۰mg/kg، D: سیر ۱۰۰ E mg/kg: زنجبیل ۱۰۰mg/kg، F: زنجبیل ۵۰۰mg/kg، G: سیر ۱۰۰ و زنجبیل ۵۰۰ mg/kg.

بحث

با وجود پیشرفت‌های وسیع انواع مختلف درمان، هنوز سرطان به عنوان یک بیماری چند عاملی، دومین علت مرگ و میر در جهان است (۴۰). ترکیبات طبیعی از طریق مسیرهای متعدد واسطه اثرات ضد سرطانی می‌شوند (۴۱). بسیاری از مواد گیاهی طبیعی دارای فعالیت ضد سرطانی هستند. برخی از آنها به خوبی مورد مطالعه قرار گرفته و به عنوان یک عامل ضد سرطان استفاده می‌شوند. اما اکثر آنها به دلیل نبودن فراهمی زیستی و در دسترس نبودن خواص فیزیکی و شیمیایی هنوز تحت بررسی هستند (۸).

سیر (Allium sativum) یک ادویه محبوب و رایج است که برای درمان انواع بیماریها و همچنین به عنوان یک آنتی بیوتیک، ضد ترومبوتیک و ضد نئوپلاستیک شناخته شده است. مطالعات اپیدمیولوژیک نشان داده است که مصرف سیر میزان بروز سرطان را در معده، روده بزرگ، سینه و دهانه رحم کاهش می‌دهد (۴۲). همچنین گزارش شده است عصاره سیر، اثر ضدسرطان تاموکسیفن را در موش‌ها افزایش می‌دهد (۴۳). گزارش‌هایی نیز از خواص زنجبیل (Ginger) وجود دارد که دارای خواص ضد التهابی (۹)، آنتی اکسیدانی، آنتی دیابتی، ضدآرتروز، ضد سرطان و ضد بیماریهای نورودژنراتیو است (۴۴). اقدامات هم افزایی

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-12-23]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]

توسط دو یا چند ماده شیمیایی رژیمی به عنوان اثرات درمانی تعریف شده است که بیشتر از آن چیزی است که از افزودن ساده هر یک از مواد شیمیایی انتظار می‌رود. اقدامات هم افزایی علیه سلول‌های سرطانی ممکن است اثرات مفیدی در سرطان سینه داشته باشد (۴۵). جاویر و همکاران فعالیت هم افزایی Tinospora cordifolia و زنجبیل را در سرطان پستان نشان دادند (۷).

در مطالعه حاضر، زنجبیل، سیر و ترکیب توام آنها با هم باعث کاهش قابل توجهی در اندازه تومور شد. البته دوز ۱۰۰ سیر کاهش بیشتری نسبت به مابقی گروهها نشان داد.

اثرات سیر عمدتاً به دلیل ترکیبات فعال زیستی است که شامل ترکیبات گوگردی مانند سولفیدهای آلی، ساپونین‌ها، ترکیبات فنولیک و پلی ساکاریدها است (۴۶). سیر حاوی ترکیبات بیولوژیکی فعال و سولفوریک مانند diallyl thiosulfonate آلیسین، E/Z-ajoene، S-allyl-cysteine (SAC)، S-alill-cysteine sulfoxide (alliin)، β-resorcylic acid، pyrogallol، gallic acid و .....می باشد (۴۴). آلیسین، ماده اصلی فعال سیر، در حال حاضر به طور گسترده برای درمان تومور مورد بررسی قرار گرفته است (۴۷).

مکانیسم‌های متعددی برای توضیح توانایی سیر و ترکیبات مشتق شده از سیر برای سرکوب خطر ابتلا به سرطان سینه پیشنهاد شده است. که شامل مهار جهش زایی، مهار تولید گونه‌های فعال اکسیژن و تنظیم توقف چرخه سلولی و یا القاء آپوپتوز می‌باشد (۴۸). Capasso و همکاران بیان کردند سیر با محدود کردن اثر رادیکالهای آزاد از آسیب اکسیداتیو جلوگیری می‌کند (۴۹). رادیکال‌های آزاد، از جمله پراکسید هیدروژن، آنیون سوپراکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل، مواد سمی هستند که در مسیرهای انتقال الکترون در میتوکندری‌ها، به ویژه تحت تحریک نور ماوراء بنفش، تولید می‌شوند. مقادیر بیش از حد این رادیکال‌ها باعث آسیب به سلول‌ها، اسیدهای نوکلئیک، پروتئین‌ها و لیپیدها می‌شود (۴۶). گلوتاتیون-γ-L-Glutamyl-L-cysteinylglycine; (GSH)، به عنوان یک آنتی اکسیدان اصلی سلولی شناخته می‌شود که از سلول‌ها در اولین خط دفاعی در برابر استرس اکسیداتیو محافظت می‌کند (۴۷). گلوتاتیون یک مولکول محلول در آب است که به طور گسترده به صورت اکسید شده و احیا در یوکاریوت‌ها وجود دارد و باعث می‌شود تعادل حالتهای اکسیداسیون و احیا در سلول‌ها حفظ شود (۵۰).

گلوتاتیون-اس-ترانسفراز (Glutathione s-transferase; GST) یک دیمر است که تقریباً در همه یوکاریوت‌ها وجود دارد و در سم زدایی داخل سلول نقش دارد (۵۱). بستر طبیعی GST گلوتاتیون است (۵۲). گلوتاتیون اس ترانسفراز تعامل GSH را با بسیاری از انواع ترکیبات کاتالیز می‌کند (۵۳). GST نقش مهمی در خنثی سازی رادیکال‌ها ی آزاد، کاهش تجمع هیدرو پراکسیدهای اسید چرب و هیدروپراکسیدهای فسفولیپید و جلوگیری از تولید آلدئیدهای غیر اشباع در سلول‌ها دارد (۵۴). اخیراً مشخص شد که GST اثرات سمی ناشی از داروها، افزودنی‌های غذایی، مواد شیمیایی محیطی و سرطان زا را خنثی میکند (۵۰).Manupati و همکاران نقش مهار کننده GST را به عنوان یک استراتژی درمانی بالقوه برای جلوگیری از متاستاز سرطان و عود سرطان ناشی از شیمی درمانی نشان دادند (۵۵). در یک مطالعه دیده شد آلیسین به صورت انتخابی، ژن گلوتاتیون اس ترانسفراز (GST) را در دستگاه گوارش و کبد موش بافزایش می‌دهد (۵۶).WU و همکاران نشان دادند که سلولهای کبدی که به مدت ۲۴ ساعت در معرض ۱۰ یا ۳۰ میکرومولار آلیسین قرار گرفته بودند، گلوتاتیون اس ترانسفراز (GST) بیشتری را بیان کرده بودند. این بدان معناست که آلیسین به طور بالقوه قابلیت آنتی اکسیداسیون و سم زدایی را به صورت وابسته به دوز افزایش می‌دهد (۵۷).Liu و همکاران نشان دادند افزودن ۲۰ گرم/کیلوگرم پودر سیر به رژیم غذایی موش‌های تحت درمان با 7,12-dimethylbenz[α]anthracene (DMBA) باعث می‌شود که تعداد تومورها کاهش یافته و فعالیت گلوتاتیون اس ترانسفراز افزایش یابد (۵۸). در مطالعه ما تجویز سیر با دوز ۵۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث افزایش میزان این آنزیم گردید.

گزارش‌هایی از خواص آنتی اکسیدانی و در نتیجه ضد سرطانی زنجبیل نیز وجود دارد. گزارش شده است بیمارانی که به طور مداوم عصاره زنجبیل مصرف می‌کردند افزایش سطح آنزیم‌های آنتی اکسیدانی و کاهش سطح استرس اکسیداتیو در خون داشتند (۵۹). مطالعات نشان می‌دهند که عصاره زنجبیل به عنوان مکمل روزانه برای بیمارانی که شیمی‌درمانی دریافت می‌کنند، می‌تواند سطح آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در خون، از جمله فعالیت سوپر اکسید

[Downloaded from ijbd.ir on 2026-12-23]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]

دیسموتاز، کاتالاز و گلوتاتیون پراکسیداز را افزایش دهد (۶۰). زنجبیل به دلیل دارا بودن بیش از ۶۰ ترکیب فعال که به طور گسترده به ترکیبات فرار و غیر فرار تقسیم می‌شوند، مشهور است. اجزای فرار شامل هیدروکربن‌ها هستند، در حالی که زنجبیل حاوی ترکیبات فنلی تند غیر فرار مانند 6-gingerol، 6-shagol، 6-paradol و 6-zingerone هم می‌باشد (۶۱). Liu و همکاران نشان دادند ترپنوئیدهای موجود در بخار عصاره زنجبیل با افزایش بیان p53 و Bax و کاهش همزمان بیان Bcl-2 باعث آپوپتوز سلول‌های سرطانی آندومتر می‌شوند (۶۲).

در مطالعه ما زنجبیل با دوز ۵۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم باعث افزایش میزان این آنزیم گردید. تجویز توام سیر و زنجبیل باعث افزایش بیشتر این آنزیم نشد. شاید برای این امر نیاز به دوزهای متفاوت تری می‌باشد که نیاز به بررسی‌های بیشتری دارد.

SPARC (secreted protein acidic and rich in cysteine) گلیکوپروتئینی است که به آلبومین متصل می‌شود و توسط سلول‌ها ترشح می‌شود و بر واکنش‌های آنها با ماتریکس خارج سلولی تاثیر می‌گذارد. نقش مهمی در تنظیم عملکردهای سلولی مانند تکثیر و مهاجرت سلولی دارد. اگرچه SPARC یک پروتئین مخصوص تومور نیست، اما بیان بیش از حد آن با رشد تومور و متاستاز آن همراه است (۵۵). بیان بیش از حد SPARC با پیش آگهی ضعیف تومور ارتباط دارد. چندین مطالعه پیشنهاد کرده‌اند که بیان SPARC در TNBC بیشتر از سایر زیرگروه‌های سرطان سینه است (۶۳). در طی تعامل با فاکتورهای رشد مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی، فاکتور اصلی رشد فیبروبلاست، فاکتور رشد مشتق از پلاکت، فاکتور رشد β- (TGF-β) و اینتگرین، متالوپروتئازها و سایر اجزای ماتریکس خارج سلولی، SPARC می‌تواند تکثیر، شکل و چسبندگی سلول‌ها را تحت تأثیر قرار دهد، و در نتیجه تومورها را قادر سازد تا با سلولهای استرومایی و ماتریکس ارتباط داشته باشند. اخیرا SPARC را به عنوان نشانگر زیستی برای پاسخ درمانی مورد توجه قرار می‌دهند (۶۴). در مورد این پروتئین نظرات متناقضی وجود دارد. چندین مطالعه نشان داده اند که افزایش بیان SPARC با پیش آگهی ضعیف در رابطه با سرطان سینه همراه است. به عنوان مثال Alcaraz و همکاران بر این عقیده‌اند که این پروتئین در سرطان پستان تومورزایی دارد و با پیش آگهی بدتری همراه است (۶۵).

Hsiao و همکاران (۶۶) گزارش کردند که بیماران با بیان SPARC دو برابر بیشتر در معرض مرگ و میر بودند. با این حال Koblinski و همکاران (۶۷) نتیجه مخالفی را گزارش کردند که افزایش بیان درون زای SPARC ممکن است فعالیت تهاجمی سلول‌های سرطانی پستان را کاهش دهد. MA و همکاران نشان دادند که افزایش بیان SPARCدر سرطان سینه همراه با کاهش میزان متاستاز استخوان و کاهش فعالیت استئوکلاست‌ها همراه بود (۶۰). در مطالعه ما میزان بیان این ژن در تمامی گروه‌های مورد مطالعه نسبت گروه کنترل کاهش معنی داری نشان داد. این بدان معنی است که عصاره آبی سیر و زنجبیل و و تجویز توام آن‌ها همه به یک اندازه باعث کاهش بیان این ژن می‌شوند. و در مقایسه با تاموکسیفن تغییر معنی داری ندارند. مطالعه ما هم راستا با مطالعاتی است که نشان میدهند افزایش بیان SPARC با پیش آگهی ضعیف در رابطه با سرطان سینه همراه است.

ATP-binding cassette (ABC), sub-family G, isoform 2 protein; ABCG2 به عنوان یک پروتئین مقاوم در برابر سرطان سینه شناخته می‌شود. این پروتئین یک پمپ خروج دارو و یکی از اعضای مهم خانواده حمل کننده ABC است و در سال ۱۹۹۸ شناسایی شد. در بافت طبیعی، ABCG2 عملکردهای متعددی را انجام می‌دهد (۶۸). در سطوح بسیار بالایی در جفت بیان می‌شود و از جنین در حال رشد در برابر اندو و اگزوتوکسین‌ها محافظت می‌کند. همچنین هموستاز مواد مغذی و هورمون‌های خاص را تنظیم می‌کند. در دستگاه گوارش، در جذب مواد مغذی نقش دارد (۶۹). مطالعات نشان می‌دهد که این پروتئین نقش مهمی در مقاومت در برابر عوامل ضد سرطانی دارد (۶۲). از آنجا که ABCG2 برای اولین بار در سلول‌های سرطانی مقاوم به دارو شناسایی شد، این فرضیه مطرح شد که انواع عوامل سمیت سلولی بسترهای ABCG2 هستند و مقاومت در برابر این عوامل نتیجه خروج دارو توسط ABCG2 است (۶۳). Shigeta و همکاران نشان دادند که ABCG2 نقش مهمی در مقاومت بالینی تومورها در برابر داروهای ضد سرطان دارد (۶۴). یکی از راهکارهای امیدوارکننده برای غلبه بر مقاومت دارویی استفاده از مهار کننده‌های قوی ABCG2 است (۶۵). اولین مهارکننده

[Downloaded from ijbd.ir on 2023-12-23]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]

ABCG2 یک سم قارچی بنام (FTC)، بود که با وجود اختصاصیت نسبت به ABCG2 ، اثرات عصبی را نشان می‌داد (۶۶). از آن زمان کشف، چندین آنالوگ تتراسایکلی FTC با هدف افزایش قدرت مهار و کاهش عوارض جانبی مانند Ko143 سنتز شده است. با این حال، در داخل بدن ناپایدار است و نسبت به ABCG2 غیر اختصاصی است (۶۷). علاوه بر FTC و مشتقات آن، سایر ترکیبات طبیعی مانند فلاون‌ها و کورکومینوئیدها به عنوان مهار کننده ABCG2گزارش شده است (۶۸). کرومون‌ها به عنوان بخشی از فلاونوئیدها دارای به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته و به عنوان مهار کننده‌های قوی، انتخابی و غیر سمی ABCG2 شناخته شده است (۶۹). با وجود افزایش تعداد مطالعاتABCG2 ، هنوز هیچ مهار کننده‌ای برای استفاده بالینی در دسترس نیست.

مطالعه ما نشان داد عصاره آبی سیر و زنجبیل باعث کاهش بیان این ژن می‌شود که البته فقط در گروه سیر ۵۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم معنی‌دار بود. شاید نیاز به مطالعه و بررسی‌های بیشتری است که دوزهای متفاوت تری از این عوامل را بررسی کنیم. ضمناً تاموکسیفن نیز باعث کاهش بیان این ژن گردید.

نتیجه‌گیری

استفاده سیر و زنجبیل در درمان سرطان می‌تواند مفید باشد. مطالعه ما نشان داد تجویز سیر و زنجبیل باعث کاهش اندازه تومور در موش‌ها می‌گردد. این عمل احتمالا از طریق مکانیسم آنتی اکسیدانی و مهار بیان ژن‌های مقاوم به سرطان است. میزان آنزیم GST به‌عنوان یک آنتی اکسیدان در بعضی از گروه‌ها افزایش معنی‌دار نشان داد که این امر وابسته به دوز نبود. بیان ژن SPARC به عنوان نشانگر زیستی برای سرطان در تمامی گروه‌های مورد مطالعه کاهش نشان داد. بیان ژن ABCG2 به عنوان عامل مقاوم به سرطان فقط در دوز ۵۰ سیر کاهش معنی‌دار نشان داد. استفاده همزمان سیر و زنجبیل باعث تغییرات بیشتری در این زمینه نشد. بنابراین بررسی‌های بیشتری جهت تعیین میزان دوزهای لازم و موثر و همچنین مکانیسم‌ها دخیل در این امر لازم است.

تعارض منافع

هیچگونه تضاد منافع وجود ندارد. این پروژه با کد اخلاق "۱۳۹۹,۸۰" پذیرفته شده است.

References

1. Nile SH, Park SWJIC, Products. Chromatographic analysis, antioxidant, anti-inflammatory, and xanthine oxidase inhibitory activities of ginger extracts and its reference compounds. 2015; 70:238-44.
2. Rahman K. Historical perspective on garlic and cardiovascular disease. J Nutr. 2001; 131(3s): 977S-9S.
3. Cabello CM, Bair 3rd WB, Wondrak GTJCoiid. Experimental therapeutics: targeting the redox Achilles heel of cancer. 2007; 8(12):1022-37.
4. Haagenson KK, Tait L, Wang J, Shekhar MP, Polin L, Chen W, et al. Cullin-3 protein expression levels correlate with breast cancer progression. Cancer Biol Ther. 2012; 13(11): 1042-6.
5. Banerjee SK, Dinda AK, Manchanda SC, Maulik SKJBp. Chronic garlic administration protects rat heart against oxidative stress induced by ischemic reperfusion injury. 2002; 2(1):1-9.
6. Gomar A, Hosseini A, Mirazi N, Gomar MJICNJ. Effect of Zingiber Officinale (ginger rhizomes) hydroethanolic extract on hyoscine-induced memory impairment in adult male rats. 2015; 2(3):105-10.
7. Capasso A. Antioxidant action and therapeutic efficacy of Allium sativum L. Molecules. 2013; 18(1): 690-700.
8. Suddek GM. Allicin enhances chemotherapeutic response and ameliorates tamoxifen-induced liver injury in experimental animals. Pharm Biol. 2014; 52(8):1009-14.

[Downloaded from ijbd.ir on 2020-12-23]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]

9. Wu CC, Chu YL, Sheen LY. Allicin modulates the antioxidation and detoxification capabilities of primary rat hepatocytes. J Tradit Complement Med. 2012; 2(4):323-30.
10. Wang L, Zhai Q, Lu Q, Lee K, Zheng Q, Hong R, et al. Clinical genomic profiling to identify actionable alterations for very early relapsed triple-negative breast cancer patients in the Chinese population. Annals of Medicine. 2021; 53(1):1358-69.
11. Javir G, Joshi K. Evaluation of the combinatorial effect of Tinospora cordifolia and Zingiber officinale on human breast cancer cells. 3 Biotech. 2019; 9(11): 428.
12. Liang X-J, Chen C, Zhao Y, Wang PC. Circumventing tumor resistance to chemotherapy by nanotechnology. Multi-Drug Resistance in Cancer: Springer. 2010; 467-88.
13. Nounou MI, ElAmrawy F, Ahmed N, Abdelraouf K, Goda S, Syed-Sha-Qhattal H. Breast Cancer: Conventional Diagnosis and Treatment Modalities and Recent Patents and Technologies. Breast Cancer (Auckl). 2015; 9(2):17-34.
14. Seca AM, Pinto DCJIjoms. Plant secondary metabolites as anticancer agents: successes in clinical trials and therapeutic application. International journal of molecular sciences. 2018; 19(1):263.
15. Mao QQ, Xu XY, Cao SY, Gan RY, Corke H, Beta T, et al. Bioactive Compounds and Bioactivities of Ginger (Zingiber officinale Roscoe). Foods. 2019; 8(6):185.
16. Stoner GDJCPR. Ginger: is it ready for prime time? cancer prevention research. 2013; 6(4): 257-62.
17. Nile SH, Park SWJIC, Products. Chromatographic analysis, antioxidant, anti-inflammatory, and xanthine oxidase inhibitory activities of ginger extracts and its reference compounds. Industrial Crops and Products. 2015; 70: 238-44.
18. Zhang M, Viennois E, Prasad M, Zhang Y, Wang L, Zhang Z, et al. Edible ginger-derived nanoparticles: A novel therapeutic approach for the prevention and treatment of inflammatory bowel disease and colitis-associated cancer. Biomaterials. 2016; 101: 321-40.
19. Kumar NV, Murthy PS, Manjunatha JR, Bettadaiah BJFc. Synthesis and quorum sensing inhibitory activity of key phenolic compounds of ginger and their derivatives. Food chemistry. 2014; 159: 451-7.
20. Citronberg J, Bostick R, Ahearn T, Turgeon DK, Ruffin MT, Djuric Z, et al. Effects of ginger supplementation on cell-cycle biomarkers in the normal-appearing colonic mucosa of patients at increased risk for colorectal cancer: results from a pilot, randomized, and controlled trial. Cancer prevention research. 2013; 6(4):271-81.
21. Ho S-C, Chang K-S, Lin C-CJFc. Anti-neuroinflammatory capacity of fresh ginger is attributed mainly to 10-gingerol. Food chemistry. 2013; 141(3):3183-91.
22. Akinyemi AJ, Thome GR, Morsch VM, Stefanello N, Goularte JF, Belló-Klein A, et al. Effect of dietary supplementation of ginger and turmeric rhizomes on angiotensin-1 converting enzyme (ACE) and arginase activities in L-NAME induced hypertensive rats. Journal of Functional Foods. 2015; 17: 792-801.
23. Suk S, Kwon GT, Lee E, Jang WJ, Yang H, Kim JH, et al. Gingerenone A, a polyphenol present in ginger, suppresses obesity and adipose tissue inflammation in high-fat diet-fed mice. Mol Nutr Food Res. 2017; 61(10): 1700139.
24. Wei CK, Tsai YH, Korinek M, Hung PH, El-Shazly M, Cheng YB, et al. 6-Paradol and 6-Shogaol, the Pungent Compounds of Ginger, Promote Glucose Utilization in Adipocytes and Myotubes, and 6-Paradol Reduces Blood Glucose in High-Fat Diet-Fed Mice. Int J Mol Sci. 2017; 18(1):168.
25. Walstab J, Kruger D, Stark T, Hofmann T, Demir IE, Ceyhan GO, et al. Ginger and its pungent constituents non-competitively inhibit activation of human recombinant and native 5-HT3 receptors of enteric neurons. Neurogastroenterol Motil. 2013; 25(5): 439-47, e302.
26. Li Y, Li S, Meng X, Gan RY, Zhang JJ, Li HB. Dietary Natural Products for Prevention and Treatment of Breast Cancer. Nutrients. 2017; 9(7): 728.
27. Ansari JA, Ahmad MK, Khan AR, Fatima N, Khan HJ, Rastogi N, et al. Anticancer and Antioxidant activity of Zingiber officinale Roscoe rhizome. Indian J Exp Biol. 2016; 54(11): 767-73.
28. El-Saber Batiha G, Magdy Beshbishy A, L GW, Elewa YHA, A AA-S, Abd El-Hack ME, et al. Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (Allium sativum L.): A Review. Nutrients. 2020; 12(3): 872.
29. Miraghajani M, Rafie N, Hajianfar H, Larijani B, Azadbakht L. Aged Garlic and Cancer: A Systematic Review. Int J Prev Med. 2018; 9:84.
30. Karmakar S, Choudhury SR, Banik NL, Ray SK. Molecular mechanisms of anti-cancer action of garlic compounds in neuroblastoma. Anticancer Agents Med Chem. 2011; 11(4): 398-407.

[Downloaded from ijbd.ir on 2020-12-23]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]

31. Halbuda MEA, Khotimah H, Fahanani AF, editors. The effects of garlic (Allium sativum) extracts on the L-thyroxine-induced hyperthyroidism in male rats. AIP Conference Proceedings; 2021: AIP Publishing LLC.
32. .۳۲Ghalehkandi JGJAR. Garlic (Allium sativum) juice protects from semen oxidative stress in male rats exposed to chromium chloride. 2018; 11(4):526-32.
33. Abdulrazaq NB, Cho MM, Win NN, Zaman R, Rahman MTJBJoN. Beneficial effects of ginger (Zingiber officinale) on carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. 2012; 108(7):1194-201.
34. Asdaq SMB, Inamdar MNJE-BC, Medicine A. Pharmacodynamic and pharmacokinetic interactions of propranolol with garlic (Allium sativum) in rats. 2011; 2011.
35. Li Y, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BDJE-BC, Medicine A. Preventive and protective properties of Zingiber officinale (ginger) in diabetes mellitus, diabetic complications, and associated lipid and other metabolic disorders: a brief review. 2012; 2012.
36. EYDI A, EYDI M, Oryan S, ESMAEELI A. Effect of garlic (Allium sativum) extract on levels of urea and uric acid in normal and streptozotocin-diabetic rats. 2004.
37. Thomson M, Al-Qattan K, Al-Sawan S, Alnaqeeb M, Khan I, Ali MJP, leukotrienes, et al. The use of ginger (Zingiber officinale Rosc.) as a potential anti-inflammatory and antithrombotic agent. 8-475:(6)67;2002.
38. Shahrivar T, Mokhtari M, Alipour VJJoIUoMS. Effects of Ginger (Zingiber Officinale) Aqueous Extract on the Levels of Hepatic Enzymes, Biochemical Parameters, and Histological Changes in Male Wistar Strain Rats Following Treatment with Streptozotocin. 2018; 26(1): 73-84.
39. Shahrivar T, Mokhtari MJMSJoIAU-TMB. Effects of aqueous extract of Zingiber officinale on lipid profiles in rat subjected to streptozotocin. 2018; 28(3):230-8.
40. Zadorozhna M, Mangieri D. Mechanisms of Chemopreventive and Therapeutic Proprieties of Ginger Extracts in Cancer. Int J Mol Sci. 2021; 22(12):6599.
41. Su CC, Chen GW, Tan TW, Lin JG, Chung JG. Crude extract of garlic induced caspase-3 gene expression leading to apoptosis in human colon cancer cells. In Vivo. 2006; 20(1):85-90.
42. Funk JL, Frye JB, Oyarzo JN, Chen J, Zhang H, Timmermann BN. Anti-Inflammatory Effects of the Essential Oils of Ginger (Zingiber officinale Roscoe) in Experimental Rheumatoid Arthritis. PharmaNutrition. 2016; 4(3):123-31.
43. Tsubura A, Lai YC, Kuwata M, Uehara N, Yoshizawa K. Anticancer effects of garlic and garlic-derived compounds for breast cancer control. Anticancer Agents Med Chem. 2011; 11(3): 249-53.
44. Pérez-Torres I, Castrejón-Téllez V, Soto ME, Rubio-Ruiz ME, Manzano-Pech L, Guarner-Lans VJIJoMS. Oxidative stress, plant natural antioxidants, and obesity. Int J Mol Sci. 2021; 22(4): 1786.
45. Dong M, Yang G, Liu H, Liu X, Lin S, Sun D, et al. Aged black garlic extract inhibits HT29 colon cancer cell growth via the PI3K/Akt signaling pathway. Biomed Rep. 2014; 2(2): 250-4.
46. Kidd PMJAMR. Glutathione: systemic protectant against oxidative and free radical damage. Alt Med Rev. 1997; 2(3):155-76.
47. Borlinghaus J, Kappler U, Antelmann H, Noll U, Gruhlke MC, Slusarenko AJJM. Allicin, the odor of freshly crushed garlic: A review of recent progress in understanding allicin's effects on cells. molecules. 2021; 26(6):1505.
48. He S, Liao TT, Chen YT, Kuo HM, Lin YL. Glutathione- S- transferase enhances proliferation-migration and protects against shikonin-induced cell death in breast cancer cells. Kaohsiung J Med Sci. 2011; 27(11): 477-84.
49. Sharma R, Yang Y, Sharma A, Awasthi S, Awasthi YC. Antioxidant role of glutathione S-transferases: protection against oxidant toxicity and regulation of stress-mediated apoptosis. Antioxid Redox Signal. 2004; 6(2):289-300.
50. Andújar-Sánchez M, Smith AW, Clemente-Jimenez JM, Rodriguez-Vico F, Las Heras-Vazquez FJ, Jara-Pérez V, et al. Crystallographic and thermodynamic analysis of the binding of S-octylglutathione to the Tyr 7 to Phe mutant of glutathione S-transferase from Schistosoma japonicum. Biochemistry. 2005; 44(4):1174-83.
51. Manupati K, Debnath S, Goswami K, Bhoj PS, Chandak HS, Bahekar SP, et al. Glutathione S-transferase omega 1 inhibition activates JNK-mediated apoptotic response in breast cancer stem cells. FEBS J. 2019; 286(11):2167-92.
52. Andorfer JH, Tchaikovskaya T, Listowsky I. Selective expression of glutathione S-transferase genes in the murine gastrointestinal tract in response to dietary organosulfur compounds. Carcinogenesis. 2004; 25(3):359-67.
53. Liu J, Lin RI, Milner JA. Inhibition of 7, 12-dimethylbenz [a] anthracene- induced mammary tumors and DNA adducts by garlic powder. Carcinogenesis. 1992; 13(10):1847-51.

[Downloaded from ijbd.ir on 2020-12-23]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]

54. Sharma R, Yang Y, Sharma A, Awasthi S, Awasthi YCJA, Signaling R. Antioxidant role of glutathione S- transferases: protection against oxidant toxicity and regulation of stress-mediated apoptosis. 2004; 6(2):289-300.
55. Zhu A, Yuan P, Du F, Hong R, Ding X, Shi X, et al. SPARC overexpression in primary tumors correlates with disease recurrence and overall survival in patients with triple negative breast cancer. Oncotarget. 2016; 7(47): 76628.
56. Hsiao YH, Lien HC, Hwa HL, Kuo WH, Chang KJ, Hsieh FJ. SPARC (osteonectin) in breast tumors of different histologic types and its role in the outcome of invasive ductal carcinoma. Breast J. 2010; 16(3): 305-8.
57. Lindner JL, Loibl S, Denkert C, Ataseven B, Fasching PA, Pfitzner BM, et al. Expression of secreted protein acidic and rich in cysteine (SPARC) in breast cancer and response to neoadjuvant chemotherapy. Ann Oncol. 2015; 26(1):95-100.
58. Alcaraz LB, Mallavialle A, David T, Derocq D, Delolme F, Dieryckx C, et al. A 9-kDa matricellular SPARC fragment released by cathepsin D exhibits pro-tumor activity in the triple-negative breast cancer microenvironment. Theranostics. 2021; 11(13): 6173-92.
59. Koblinski JE, Kaplan-Singer BR, VanOsdol SJ, Wu M, Engbring JA, Wang S, et al. Endogenous osteonectin/ SPARC/ BM-40 expression inhibits MDA-MB-231 breast cancer cell metastasis. Cancer Res. 2005; 65(16):7370-7.
60. Ma J, Gao S, Xie X, Sun E, Zhang M, Zhou Q, et al. SPARC inhibits breast cancer bone metastasis and may be a clinical therapeutic target. Oncol Lett. 2017; 14(5):5876-82.
61. Westover D, Li F. New trends for overcoming ABCG2/ BCRP- mediated resistance to cancer therapies. J Exp Clin Cancer Res. 2015; 34(1):159.
62. Doyle LA, Yang W, Abruzzo LV, Krogmann T, Gao Y, Rishi AK, et al. A multidrug resistance transporter from human MCF-۷ breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA. 1998; 95(26):15665-70.
63. Miyake K, Mickley L, Litman T, Zhan Z, Robey R, Cristensen B, et al. Molecular cloning of cDNAs which are highly overexpressed in mitoxantrone-resistant cells: demonstration of homology to ABC transport genes. Cancer Res. 1999; 59(1):8-13.
64. Shigeta J, Katayama K, Mitsuhashi J, Noguchi K, Sugimoto YJCs. BCRP/ABCG2 confers anticancer drug resistance without covalent dimerization. Cancer Sci. 2010;101(8):1813-21.
65. Vesga LC, Kronenberger T, Tonduru AK, Kita DH, Zattoni IF, Bernal CC, et al. Tetrahydroquinoline/ 4, 5-Dihydroisoxazole Molecular Hybrids as Inhibitors of Breast Cancer Resistance Protein. ChemMedChem. 2021;16:1-10.
66. Rabindran SK, He H, Singh M, Brown E, Collins KI, Annable T, et al. Reversal of a novel multidrug resistance mechanism in human colon carcinoma cells by fumitremorgin C. Cancer Res. 1998; 58(24): 5850-8.
67. Weidner LD, Zoghbi SS, Lu S, Shukla S, Ambudkar SV, Pike VW, et al. The inhibitor Ko143 is not specific for ABCG2. J Pharmacol Exp Ther. 2015; 354(3): 384-93.
68. Chearwae W, Shukla S, Limtrakul P, Ambudkar SVJMct. Modulation of the function of the multidrug resistance-linked ATP-binding cassette transporter ABCG2 by the cancer chemopreventive agent curcumin. Mol Cancer Ther. 2006; 5(8): 1995-2006.
69. Roussel E, Moreno A, Altounian N, Philouze C, Peres B, Thomas A, et al. Chromones bearing amino acid residues: Easily accessible and potent inhibitors of the breast cancer resistance protein ABCG2. Eur J Med Chem. 2020; 202: 112503.

[Downloaded from ijbd.ir on 2020-12-23]
[DOR: 20.1001.1.17359406.1401.15.3.2.0]
[DOI: 10.30699/ijbd.15.3.29]