Journal of Ardabil University of Medical Sciences

Vol. 19, No. 2, Summer 2019, Pages 137-148

Preventive Effects of *Allium cepa* on Breast Cancer in BALB/c Mice

Kerishchi Khiabani P*, Bidaran S

Department of Biology, Faculty of Sciences, Shahr-e-Qods Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran
**** Corresponding author.*** Tel: +982146896000, Fax: +982146896000, E-mail: parisakerishchi@yahoo.com

Received: Feb 19, 2019 Accepted: May 20, 2019

ABSTRACT

Background & objectives: *Allium cepa* has anti-cancer, anti-oxidant and anti-inflammatory properties due to flavonoid compounds. *Allium cepa* can prevent the onset and progression of cancer by removing free radicals. In this study, the preventive effect of *Allium cepa* in preventing the proliferation of breast cancer cells in BALB/c mice was evaluated.

Methods: In the present study, Female BALB/c mice at 6–7 weeks of age were subjected to the abdominal mammary gland subcutaneous injection with 5×10^6 viable 4T1 cells. Eight mice were placed in 3 groups: healthy group, the patient without treatment and the experimental group. The experimental group received *Allium cepa* root juice, three weeks before induction of disease. Daily, each mouse in the experimental group received 0.1 ml / 100 g BW / day fresh *Allium cepa* root juice. Seven weeks after induction, the mice were exposed to deep anesthesia. During the test, the mice were weighed every other day and after the appearance of the tumor, by the end of the seventh week, the volume of the tumor was measured using digital caliper and the tumor mass was removed and weighed. The spleen was removed from the body and cultured in 1640-RPMI medium containing 10%, FBS, and ELISA test was used to measure IFN-γ and IL-4 levels. Data analysis was performed using SPSS software version 18. One-way variance analysis was used to assess the difference between the groups and, if it was significant, Tukey's post hoc test was employed to determine the differences between the groups. Also, p-value less than 0.05 were considered as the level of significance for examining the hypothesis test and deciding whether or not to reject the hypothesis.

Results: The weight of mice in all three groups increased and tumor weight and tumor volume decreased significantly in the experimental group compared to the patient group (sham) ($p<0.001$, $p<0.0001$ respectively). In the experimental group, compared with the patient group, the levels of IFN-γ ($p<0.001$) and IL-4 levels decreased significantly ($p<0.001$).

Conclusion: Based on the results of this study, the use of *Allium cepa* can prevent and reduce the growth and proliferation of cancer cells and disease progression in breast cancer mouse model.

Keywords: *Allium cepa*; Breast Cancer; BALB/c Mice; Interferon-Gamma (IFN-γ); Interleukin-4 (IL-4)

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-15]

[DOI: 10.29252/jarums.19.2.2]

اثرات پیشگیرانه *Allium cepa* بر سرطان پستان در موش مدل BALB/c

پریسا کریشچی خیابانی*، سایه بیداران

گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، واحد شهر قدس، دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

* نویسنده مسئول. تلفن: ۰۲۱۴۶۸۹۶۰۰۰ فاکس: ۰۲۱۴۶۸۹۶۰۰۰ پست الکترونیک: parisakerishchi@yahoo.com

چکیده

زمینه و هدف: *Allium cepa* به واسطه ترکیبات فلاونوئیدی علاوه بر خاصیت آنتی اکسیدانتی و ضدالتهابی، دارای خاصیت ضدسرطانی می‌باشند. *Allium cepa*با حذف رادیکال‌های آزاد از شروع و پیشرفت سرطان جلوگیری می‌کند. در این مطالعه اثر پیشگیرانه *Allium cepa* در جلوگیری از تکثیر سلول‌های سرطان پستان در موش ماده BALB/c مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش کار: در تحقیق حاضر از موش‌های BALB/c ماده(۷-۶ هفته‌ای) مبتلا به سرطان پستان بوسیله تزریق زیرجلدی رده سلولی موشی (4T1) به ناحیه غدد پستانی شکم استفاده شد. ۸ سر موش در سه گروه: سالم، بیمار بدون درمان و گروه تجربی پیشگیری قرار گرفتند. گروه پیشگیری سه هفته قبل از القاءِ بیماری آب ریشه *Allium cepa* را دریافت کردند. آب ریشه پیاز قرمز (*Allium cepa*) بصورت روزانه به هر سر موش در گروه تجربی پیشگیری به مقدار ml/100gBW/day ۰/۱ خورانده شد. ۷ هفته پس از القاءِ بیماری موش‌ها تحت بیهوشی عمیق قرار گرفتند. در طی مدت آزمایش به طور یک روز در میان موش‌ها توزین و به دنبال پیدایش تومور تا پایان هفته هفتم حجم تومور توسط کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری و وزن توده تومور نیز بعد از خروج از بدن توزین گردید. طحال نیز از بدن خارج و در محیط کشت RPMI -1640 حاوی ۱۰٪ FBS قرار داده شد و جهت اندازه‌گیری مقادیر IFN-γ و IL-4 آزمایش ELISA صورت گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-18 صورت گرفت. برای ارزیابی اختلاف بین گروه‌ها از تحلیل واریانس یک طرفه و در صورت معنادار بودن آن جهت تعیین اختلافات بین گروهی از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. همچنین برای بررسی آزمون فرضیه‌ها و تصمیم‌گیری در مورد پذیرش و یا رد فرضیه‌ها، سطح معنی‌داری $p<۰/۰۵$ در نظر گرفته شد.

یافته‌ها: وزن موش‌ها در هر سه گروه روند افزایشی داشت و وزن تومور و حجم تومور در گروه تجربی پیشگیری در مقایسه با گروه بیمار (شم) کاهش معنی‌داری یافت (به ترتیب $p<۰/۰۰۱$, $p<۰/۰۰۰۱$). در گروه تجربی پیشگیری در مقایسه با گروه بیمار مقادیر IFN-γ افزایش ($p<۰/۰۰۱$) و سطح IL-4 کاهش معنی‌داری ($p<۰/۰۰۱$) یافته است.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج حاصل از این تحقیق مصرف *Allium cepa* به صورت پیشگیرانه و قبل از بروز بیماری می‌تواند رشد و تکثیر سلول‌های سرطانی و پیشرفت بیماری در موش‌های مدل سرطان پستان را کاهش دهد.

واژه‌های کلیدی: اینترفرون گاما (IFN-γ)، اینترلوکین ٤ (IL-4)، پیاز خوراکی(*Allium cepa*)، سرطان پستان، موش Balb/c

دریافت: ۱۳۹۷/۱۱/۳۰ **پذیرش:** ۱۳۹۸/۰۲/۳۰

مقدمه

در زنان سرطان پستان یکی از مهمترین سرطان‌ها می‌باشد که مرگ و میر ناشی از آن در نتیجه متاستاز این نوع سرطان می‌باشد [۱]. سرطان فرآیندی چند مرحله‌ای بوده که شروع آن طولانی مدت است ولی ادامه سریع و پیشرونده دارد. تشخیص و درمان به موقع می‌تواند زمینه را برای محدودکردن گستردگی ابتلا به این بیماری فراهم کند. هدف اصلی

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-15]

[DOI: 10.29252/jarums.19.2.2]

پژوهشگران در پیشگیری سرطان توسط روش‌های غیرتهاجمی و با مواد طبیعی یا سنتتیک، کندکردن، مهار و یا معکوس‌کردن فرایند سرطان‌زایی می‌باشد [۲].
سیستم ایمنی در شرایط طبیعی توانایی تشخیص و حذف سلول‌های سرطانی را دارد در نتیجه وضعیت سیستم ایمنی در محیط شیمیایی اطراف تومور می‌تواند تاثیر بسیار مهمی در تشخیص، پیشرفت و درمان تومور داشته باشد. سایتوکاین‌ها واسطه‌هایی هستند که در واکنش‌های سیستم ایمنی اعمال اثر کرده و در شرایط بهبودی، پیشرفت، جلوگیری از پیشرفت و در مرحله درمانی می‌توانند یک نشانگر زیستی مناسبی جهت بررسی وضعیت بیماری باشند [۳]. نتایج مطالعات محققین نشان می‌دهد که سطح بعضی سایتوکاین‌ها در سلول‌های اطراف تومور کاهش یافته است که منجر به تضعیف سیستم ایمنی و سبب گسترش تومور، متاستاز و بدخیم شدن توده می‌گردد [٤]. استفاده از روش‌های غیرتهاجمی و داروهایی با منشاءِ طبیعی جهت پیشگیری از سرطان‌ها مدت‌ها است توجه محققین را به خود جلب کرده است. گیاهان از دیرباز جای خود را در علوم دارویی-درمانی بازکرده اند. گیاهانی از جنس Allium (شامل گونه‌های سیر، پیاز، پیازچه و موسیر) در تنظیم فشار خون، ناباروری مردان و التهابات گوارشی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند [۵].
در کشورهای شرقی، پیاز یکی از سبزیجات پرمصرف می‌باشد. *Allium cepa* حاوی مقادیری فلاونوئید است و محققان گزارش کردند پیازهای قرمز نسبت به پیازهای سفید از ترکیبات فنلی بیشتری برخوردار می‌باشند بطوری‌که ظرفیت تام آنتی‌اکسیدانی آنها بالا بوده و توانایی زیادی در به دام انداختن رادیکال‌های آزاد دارند [۶].
همچنین *Allium cepa* دارای کوئرستین[1]، کامفرول[2]، اسید گالیک[3] و میرستین[4] بوده در نتیجه دارای فعالیت‌های ضدباکتریایی، ضدویروسی و ضدآلرژیک هستند. به علاوه فلاونوئیدهای موجود در پیاز که به صورت گلیکوزیدهایی از کوئرستین و کامفرول حضور دارند توانایی مهار پراکسیداسیون لیپیدها را داشته و به عنوان آنتی‌اکسیدانت، جمع‌آوری‌کننده رادیکال‌های آزاد و شلات کننده کاتیون‌های دو ظرفیتی می‌باشند و نسبت به رادیکال‌های آزاد از جمله گونه‌های اکسیژن فعال واکنش‌پذیر بوده و می‌توانند آنها را مهار و از اثرات مخرب آنها جلوگیری کنند. این ترکیبات باعث شده که *Allium cepa* به عنوان یک گیاه دارویی بیشتر مورد توجه محققان قرار بگیرد [۹-۷]. محققین اثر Allium را نیز بر روی رده سلول‌های سرطانی Hela و K562 بررسی کردند [۱۰]. تجمع رادیکال‌های فعال اکسیژن ROS سبب آسیب سلولی می‌شود سیستم آنتی‌اکسیدانتی به واسطه سیستم آنزیمی منجر به مقاومت بدن و دفاع در برابر آسیب ناشی از رادیکال‌های آزاد می‌شود [۱۱]. اما اثرات آنتی‌اکسیدانتی *Allium cepa* مربوط به فلاونویید اصلی آن، یعنی کوئرستین می‌باشد. مقادیر بالای ترکیبات فنولی و بخصوص کوئرستین به عنوان ترکیبات آنتی‌اکسیدانتی استخراج شده از بخش‌های خوراکی پیاز قابل توجه می‌باشد [۱۲]. فلاونوئیدها علاوه بر خاصیت آنتی اکسیدانتی و ضدالتهابی، دارای خاصیت ضدسرطانی می‌باشند که این عمل با تقویت سیستم آنتی‌اکسیدانتی و حذف عوامل سرطان‌زا و رادیکال‌های آزاد از شروع سرطان جلوگیری می‌کند [۱۳]. همچنین، بررسی مطالعات مختلف اهمیت این ترکیبات را در مهار پیشرفت سرطان نشان می‌دهد. مراحلی نظیر رشد سلول، تکثیر سلولی و مرگ برنامه‌ریزی شده سلول می‌تواند تحت تأثیر فلاونوئیدها قرار گیرد. فلاونوئیدها از این طریق روی سرطان اثر پیشگیری‌کننده خود را نشان می‌دهند [۱٤،۱۵].

[1] Quercetin
[2] Kaempferol
[3] Gallic Acid
[4] Myricetin

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-15]
[DOI: 10.29252/jarums.19.2.2]

با بررسی مطالعات مختلف، مکانیسم دقیق عملکرد ضدسرطانی فلاونوئیدها هنوز شناسایی نشده است. ترکیبات پلی فنولی می‌توانند روی مسیرهای مختلف انتقال پیام تأثیر گذارند و در نتیجه فرآیندهای تکثیر و تمایز سلولی و متاستاز را متأثر کنند. مسیرهای سیگنالی سلولی در کنترل همزمان رشد و تکثیر سلولی در سلول‌های سالم و بدخیم دخیل هستند [۱۶،۱۷]. همچنین پیاز شامل ویتامین‌های E، C، بعضی از ویتامین‌های خانواده B، پروستاگلاندین‌ها، پکتین، آدنوزین، بعضی اسیدهای چرب و اسیدهای آمینه ضروری می‌باشد [۱۱]. در مطالعات جدید در شرایط in vitro اثرات کوئرستین بر روی سرطان سینه مورد بررسی قرار گرفته است و احتمال داده می‌شود اثرات ضد سرطانی آن از طریق تغییرات اپی ژنتیک اعمال می‌شود [۱۸].

سایتوکاین‌ها نقش بسیار مهمی در تنظیم پاسخ ایمنی و در بروز یا مهار بیماری‌های مختلف داشته‌اند. مهمترین پاسخ‌های مورد نیاز بدن در مقابله با تومور، پاسخ‌های مربوط به سایتوکاینIFN-γ تولید شده از سلول‌های Th1، همچنین IL-4 ترشح و تولید شده از لنفوسیت‌های Th2 می‌باشد. افزایش سطح بیان سایتوکاین IL-4 باعث افزایش تکثیر سلول‌های توموری و گسترش آنها در بدن شده [۱۹] و سایتوکاینی مثل IFN-γ خاصیت ضد تکثیری داشته و از تکامل سلول‌های توموری جلوگیری می‌کند. از جمله عملکردهای این سایتوکاین تقویت عملکرد سلول‌های کشنده طبیعی می‌باشد [۲۰]. در گذشته، گیاهان دارویی به علت سهولت دسترسی و عوارض جانبی کمتر، از جایگاه ویژه‌ای در علم پزشکی برای درمان بیماری‌های رایج بشری برخوردار بوده‌اند، با توجه به ترکیبات موثر آنتی‌اکسیدانی در ریشه پیاز خوراکی قرمز با نام علمی *Allium cepa* انتظار می‌رود بوسیله عوامل آنتی‌اکسیدانتی در جهت کاهش رشد و گسترش تومور، نقش حمایتی را در درمان سرطان پستان ایفا نمایند. مطالعات نشان می‌دهد پیاز سبب افزایش آنزیم‌های سم زدا شده و ترکیبات آلی سولفوره آن اثر حفاظتی در برابر سرطان دارد [۲۱]، بیشتر این خواص در کل بخش غده ای گیاه قرار گرفته است جهت بررسی اثر پیشگیرانه *Allium cepa* بر روی تکثیرسلول‌های توموری و میزان ابتلا و پیشرفت بیماری در بدن هنگام مواجهه با عامل القاکننده بیماری، سنجش مقادیر IFN-γ و IL4 به عنوان نشانگر زیستی در بافت‌های بدن موش‌های BALB/c ماده مبتلا به سرطان پستان مورد ارزیابی قرار گرفت.

روش کار

مطالعه از نوع مداخله‌ای- تجربی می‌باشد. القاءِ بیماری با تزریق رده سلولی 4T1 تهیه شده از انستیتوپاستور تهران به صورت زیرجلدی به شکم در ناحیه نزدیک به آخرین غدد پستانی (Fadpad #۸) با رقت ۵×۱۰^{۶} به موش ماده BALB/c انجام گرفت. ۲٤ سر موش (با سن شش تا هفت هفته) و میانگین وزن (mean±SD) ۱۷/۲۹±۰/٤۰ در شرایط نور و رطوبت و دمای اپتیموم و مناسب در حیوانخانه بخش تحقیقاتی دانشگاه نگهداری شدند. پروتکل این تحقیق بر اساس قوانین بین‌المللی در مورد حیوانات آزمایشگاهی اجرا و در کمیته اخلاق دانشگاه به تصویب رسید. حیوانات پس از یک هفته نگهداری، به طور تصادفی در ۳ گروه تعریف گردیدند که عبارتند از: گروه کنترل سالم طبیعی، گروه بیمار بدون درمان (شم) و گروه تجربی پیشگیری که ۳ هفته قبل از القاءِ بیماری، آب پیاز را با جیره غذایی دریافت کردند و درمان ۷ هفته پس از القا بیماری ادامه یافت. در هر گروه، هشت سر موش قرار گرفت. در این مطالعه از ریشه پیاز قرمز (*Allium cepa*) استفاده شد که بصورت روزانه پس از شستشو کامل با آب معمولی و سپس آب مقطر، مطابق با پروتکل پیشنهادی Yang HS 2006 آبگیری شدند [۲۲]. به هر سر موش در گروه تجربی ۰/۱ ml/100gBW/day پیاز

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-15]
[DOI: 10.29252/jarums.19.2.2]

آبگیری شده به صورت یک نوبت در روز خورانده شد. به گروه کنترل (سالم) و گروه بیمار بدون درمان (شم) حجم مشابهی سرم فیزیولوژی داده شد. در تمام طول مدت آزمایش به طور یک روز در میان موش‌ها توزین گردیدند. به دنبال پیدایش تومور تا پایان هفته هفتم حجم تومور در دو بعد طول و عرض توسط کولیس دیجیتالی اندازه‌گیری می‌شد و مطابق روش جونز[1] و همکاران (۲۰۱۰) حجم تومور و اندازه نهایی تومور در هر موش به دست آمد [۲۳].

بعد از ۷ هفته القاءِ بیماری، تمامی موش‌ها تحت بیهوشی عمیق قرار گرفتند (کتامین ۱۰۰ mg/Kg و زایلازین، ۱۰ mg/Kg داخل صفاقی)، سپس تومور و طحال تحت شرایط استریل خارج شدند. تومور با ترازوی دیجیتالی توزین گردید و طحال‌ها قطعه قطعه شده و در ۲ ml محیط کشت RPMI-1640 حاوی ۱۰٪ FBS، با استفاده از ته سرنگ ۲ میلی‌لیتری له شده و تجمعات بافتی حذف گردیدند. بافت حاصل جهت تهیه سوسپانسیون سلولی از توری سیمی به قطر ۰/۲ میلی‌متر عبور داده شد. پس از سانتریفیوژ به مدت ۱۰ دقیقه و با سرعت ۲۰۰ سوسپانسیون سلولی بدست آمد، به منظور حذف گویچه‌های سرخ، به رسوب سلولی ۵ ml بافر لیزکننده (بافر ACK) افزوده شد. بعد از ۵ دقیقه ضمن افزودن ۱۰ ml محیط کشت، نمونه‌ها بار دیگر به مدت ده دقیقه و با سرعت ۲۰۰ سانتریفیوژ گردیدند. سپس رسوب سلولی در محیط کشت RPMI-1640 حاوی ۱۰٪ FBS به حالت سوسپانسیون در آورده شد. پس از فرآیند شمارش سلول‌ها و تعیین زنده بودن سلول‌ها بوسیله رنگ‌آمیزی با تریپان بلو، سوسپانسیون سلولی به تعداد cell/ml 1×10^{6} از هر نمونه تهیه گردید. این سلول‌ها در پلیت‌های کشت ۲۴ خانه به مدت ۷۲ ساعت در انکوباتور حاوی ۵٪ CO_2 کشت داده شدند. پس از طی این مدت مایع‌رویی آنها جمع‌آوری شد. سوپرناتانت از هر نمونه در لوله‌های اپندرف توزیع شده و تا زمان انجام آزمایشات الایزا در دمای $-20^{\circ}C$ نگهداری شدند. جهت سنجش IFN-γ و IL-4 از کیت الایزا مخصوص و مطابق پروتکل هر دو کیت استفاده شد (eBioscience, Germany). برای هر نمونه سه تکرار در نظر گرفته شد.

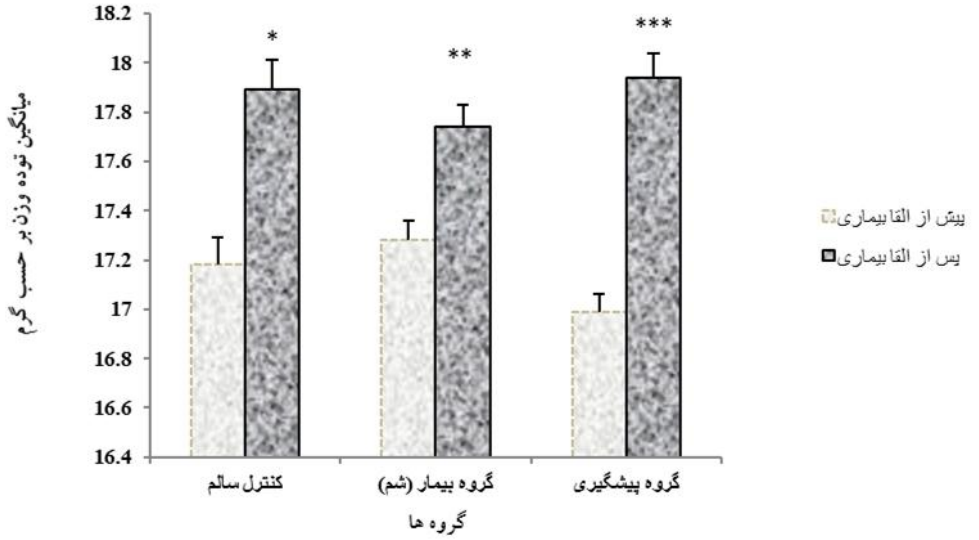
برای تعیین نحوه توزیع داده‌های غلظت سایتوکاین‌ها از آزمون کولموگروف- اسمیرنوف استفاده گردید. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری SPSS-18 صورت گرفت. برای ارزیابی اختلاف بین گروه‌ها از تحلیل واریانس یک طرفه و در صورت معنادار بودن آن جهت تعیین اختلافات بین گروهی از آزمون تعقیبی توکی استفاده شد. همچنین برای بررسی آزمون فرضیه‌ها و تصمیم گیری در مورد پذیرش و یا رد فرضیه‌ها، سطح معنی‌داری $p<0/05$ در نظر گرفته شد. مقادیر تغییرات وزن بدن موش‌ها، حجم تومور، وزن تومور و تغییرات سطح سیتوکاین‌ها به صورت mean±SEM گزارش گردید.

یافته‌ها

توده وزن بدن موش‌ها: هر سه گروه سالم، مبتلا بدون درمان، گروه پیشگیری که سه هفته قبل از القاءِ تومور، آب پیاز را با جیره غذایی دریافت کردند، روند افزایش توده وزن بدن را نشان دادند اگر چه در گروه بیمار (شم) این روند سرعت کمتری نسبت به دو گروه کنترل سالم طبیعی و گروه تجربی پیشگیری ارائه داد. همچنین هر سه گروه بعد از القا سلول‌های رده 4T1 در مقایسه با قبل از القا افزایش میانگین توده وزن بدن موش‌ها را بطور معنی‌داری ارائه دادند (نمودار ۱).

[1] Jones

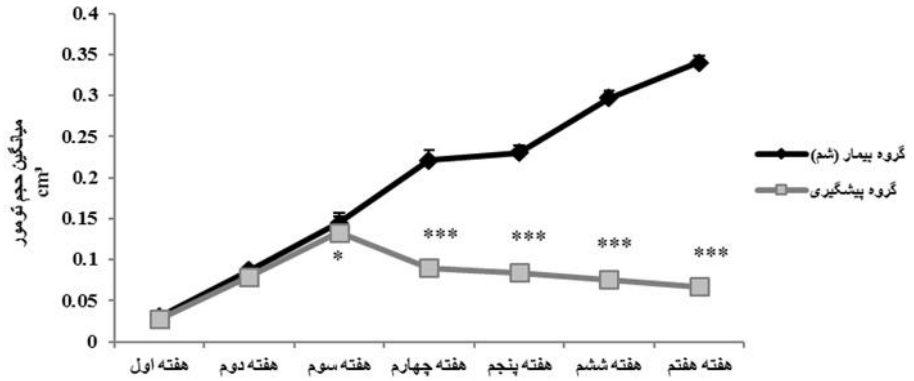
[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-15]
[DOI: 10.29252/jarums.19.2.2]



نمودار ۱. تغییرات میانگین توده وزن بدن موش‌ها. پس از القاء بیماری در گروه بیمار (شم) و گروه تجربی پیشگیری اختلاف وزن معنی‌داری با گروه کنترل سالم مشاهده نگردید. روند افزایش میانگین توده وزن بدن در هر سه گروه پس از القا نسبت به هفته‌های ابتدا و قبل از القا مشاهده می‌شود. در هر گروه روند افزایش معنی‌دار نسبت به هفته ابتدا قبل از شروع آزمایش و القاء بیماری مشاهده می‌گردد (*p<0.05, ** p<0.001, *** p<0.0001) داده‌ها به صورت mean±SEM ارائه گردیده است (n=8).

حجم تومور: در پایان هر هفته حجم تومور در گروه تجربی (پیشگیری) نسبت به گروه بیمار (شم) کاهش یافته است اما از هفته سوم به بعد در مقایسه با گروه بیمار (شم) کاهش معنی‌داری مشاهده می‌شود (نمودار ۲). بطوری‌که در هفته سوم، چهارم، پنجم و ششم میانگین حجم تومور در گروه تحت درمان به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه بیمار (شم) بدون درمان همان هفته کاهش یافته است. این کاهش در هفته سوم در سطح p<۰/۰۵ و در هفته‌های چهارم به بعد کاهش حجم تومور در گروه پیشگیری در مقایسه با گروه بیمار بدون درمان (شم) در سطح p<۰/۰۰۱ مشاهده گردید.

توده وزن تومور: در پایان هفته هفتم پس از القاءِ بیماری، تومور پس از خروج از بدن موش‌ها توزین گردید. توده وزن تومور در گروه پیشگیری نسبت به گروه بیمار (شم) کاهش معنی‌داری را نشان می‌دهد (p<۰/۰۰۱) (نمودار ۳).

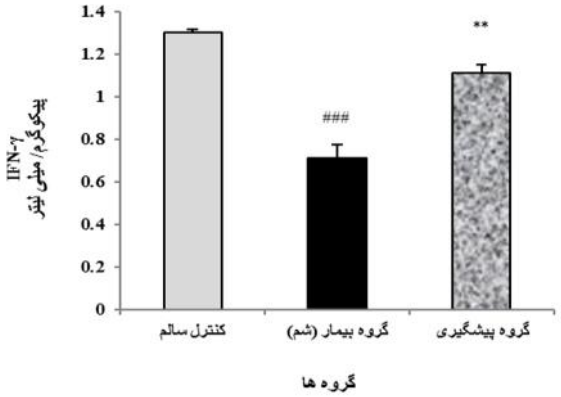


نمودار ۲. میانگین حجم تومور در گروه تجربی پیشگیری از هفته سوم به طور معنی‌داری در مقایسه با گروه بیمار (شم) بدون درمان همان هفته کاهش یافت (*p< 0.05 ,* p< 0.0001) داده‌ها به صورت mean±SEM ارائه شده‌اند(n=8).**

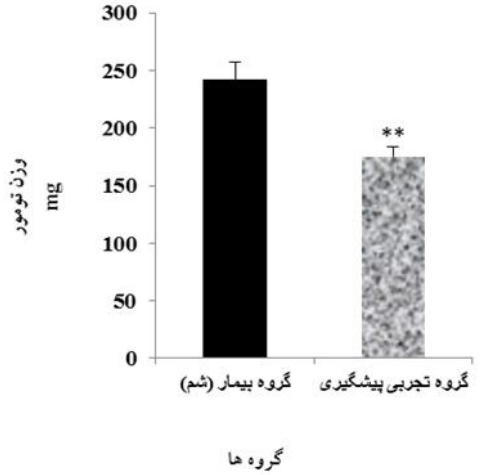
[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-15]
[DOI: 10.29252/jarums.19.2.2]

سنجش اینترفرون گاما (IFN-γ): در گروه تجربی پیشگیری مقادیر اینترفرون گاما در مقایسه با گروه بیمار (شم) بدون درمان افزایش معنی‌داری یافته است ($p<$ ۰/۰۰۱). مقادیر IFN-γ در سلول‌های طحال گروه بیمار بدون درمان (شم) به طور معنی‌دار نسبت به گروه سالم طبیعی کاهش یافته است ($p<$۰/۰۰۰۱) (نمودار ٤).

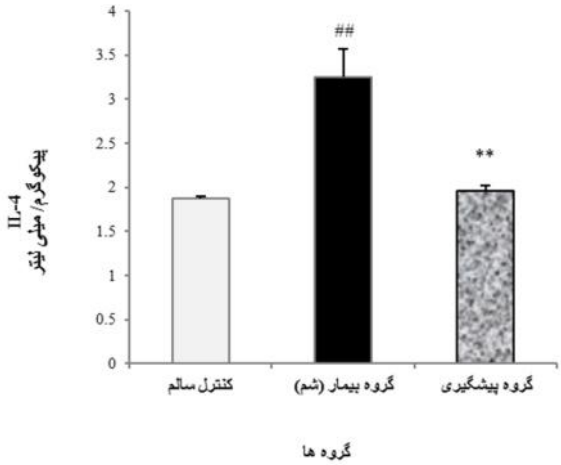
سنجش اینتر لوکین٤ (IL-4): سطح اینترلوکین ٤ (IL-4) در گروه تجربی پیشگیری در مقایسه با گروه بیمار (شم) کاهش معنی‌داری یافته است ($p<$۰/۰۰۱)، در صورتیکه سطح IL-4 در گروه بیمار بدون درمان (شم) در مقایسه با گروه کنترل سالم افزایش معنی‌داری یافته است ($p<$۰/۰۰۱). همچنین بین گروه تجربی پیشگیری و کنترل سالم طبیعی اختلاف معنی‌داری مشاهده نمی‌شود (نمودار ۵).



نمودار ٤. مقادیر IFN-γ پس از القاء بیماری توسط رده سلولی 4T1. میانگین مقدار IFN-γ در گروه پیشگیری در مقایسه با گروه بیمار بدون درمان (شم) افزایش معنی‌داری یافت ($p<0.001$) همچنین مقادیر IFN-γ در گروه بیمار (شم) نسبت به گروه کنترل سالم کاهش معنی‌داری یافته است (###$p<0.0001$) در صورتی‌که اختلاف معنی‌داری در سطح IFN-γ در گروه پیشگیری و گروه کنترل مشاهده نگردید، داده‌ها به صورت mean±SEM ارائه شده‌اند (n=8).**



نمودار ۳. میانگین وزن تومور در گروه تجربی پیشگیری در مقایسه با گروه بیمار (شم) کاهش معنی‌داری یافته است($p<0.001$) داده‌ها به صورت mean±SEM ارائه شده‌اند (n=8).**



نمودار ۵. مقادیر IL-4 پس از القا بیماری توسط رده سلولی 4T1. بر روی نمودار کاهش مقادیر IL-4 در گروه پیشگیری در مقایسه با گروه بیمار (شم) مشاهده می‌شود($p<0.001$) همچنین IL-4 در هر گروه بیمار (شم نسبت به گروه کنترل سالم افزایش معنی‌دار مشاهده می‌شود (##$p<0.001$).**

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-15]
[DOI: 10.29252/jarums.19.2.2]

بحث

تاکنون بیش از ۳۰۰۰ گونه گیاهی با خاصیت درمانی ضدسرطان گزارش شده است [۲٤]. داروهای ضدسرطانی که از منابع گیاهی و منابع دریایی استخراج شده‌اند [۲۵]. امروزه نظر محققین بر روی اثرات گیاهانی با ارزش دارویی، جهت پیشگیری، کاهش درد و درمان سرطان معطوف شده است. در آسیا، بیش از ٤۰ درصد از بیماران مبتلا به سرطان تمایل به استفاده از گیاهان سنتی برای درمان دارند. از این رو مطالعه اثرات ضدسرطانی برخی از گیاهان و فراهم‌نمودن گزارشاتی برای محققین ضروری بنظر می‌رسد [۲۷،۲۶]. از طرف دیگر پیشرفت علوم سلولی و مولکولی و کاربرد آن در علوم پزشکی سبب شده است که راه‌های تشخیص و پیشگیری منجر به معالجه مبتلایان به سرطان فراهم شود. همچنین نشانگرهای زیستی که شاخص نوع خاصی از بیماری سرطان هستند در تشخیص و شناخت درجات مختلف ابتلا به سرطان از اهمیت ویژه‌ای برخوردار هستند. سطح تولید سایتوکاین‌های التهابی و ضد التهابی بوسیله $TCD4^+$در مراحل مختلف ابتلا و درمان مبتلایان به سرطان دستخوش تغییر می‌شود. حفظ تعادل سلول‌های T التهابی (Th1)، سلول‌های T ضد التهابی (Th2)و تنظیم سطح سایتوکاین‌های مترشحه از سلول‌های Th1 و Th2 بر عملکرد و تنظیم سیستم ایمنی تاثیر گذاشته بطوری‌که سبب گسترش، یا سبب سرکوب رشد سلول‌های سرطانی می‌شود. گزارش شده‌است تغییر ترشح بعضی از سایتوکاین‌ها متعاقب کاهش تکثیر سلول‌های ایمنی در محیط تومور منجر به کاهش پاسخ‌های ایمنی می‌شود [۲۸،۲۹].

مطالعه کونتیسلو[1] و همکاران نشان داد که نسبت سلول‌های Th1/Th2 در محیط تومور کاهش یافته و با شیفت سلول Th1 به سمت Th2 و کاهش نسبت Th1/Th2 سبب گسترش تومور می‌گردد [۲۹].

[1] Conticello

در مطالعه‌ای که اوبل[2] و همکاران بر روی حیوانات مدل آزمایشگاهی انجام دادند مشخص شد که کاهش فعالیت سلول‌های Th1 و در نتیجه کاهش سطح IFN-γ باعث افزایش رشد تومورهای آدنوکارسینوما می‌شود [۳۰].

سلول‌های Th1 باعث فعال شدن سلول‌های ایمنی در اطراف تومور و منجر به مهار رشد تومور می‌شوند. مکانیسم عمل توسط لنفوسیت‌های T سیتوتوکسیک CTL[3] توجیه می‌گردد. سلول‌های فعال شده Th1 سبب تحریک و تقویت فعالیت CTL شده که می‌تواند سبب آپوپتوز شود. سایتوکاین‌های IFN-γ به واسطه سلول‌های فعال CTL سبب تقویت خاصیت ضدتوموری می‌شود [۳۱].

IFN-γ در توقف رشد سلول‌های تومور نقش مهمی داشته و در پیرامون سلول‌های توموری میزان آن کاهش می‌یابد، در نتیجه درمان با IFN-γ می‌تواند تکثیر سلول‌های سرطانی و پیشرفت بیماری را متوقف کند [۳۳،۳۲].

میزان سطح IL-4 که سایتوکاینی مترشحه از سلول‌های Th2 می‌باشد، در رشد، تکثیر و متاستاز سلول‌های سرطانی، افزایش می‌یابد. ایجاد تعادل در فعالیت سلول‌های Th1 و Th2 می‌تواند منجر به بهبودی گردد [۳۵،۳٤].

در مطالعه‌ای دیگر حیدریان و همکاران مشاهده کردند اثر کوئرستین برسلول‌های PC3 (سلول‌های سرطان پروستات) سبب کاهش پروتئین‌های سیگنالی pAKT می‌شود، این امر منجر به کاهش فعالیت سلول‌های Th1 و آپوپتوز شده و از بقاءِ سلول‌های PC3 کاسته می‌شود. به همین علت کوئرستین که یکی از آنتی‌اکسیدانت‌های موجود در پیاز است به عنوان یک ماده سودمند در درمان سرطان پروستات پیشنهاد شده‌است [۳۶]. اولیوریا[4] و همکاران در

[2] Oble
[3] Cytotoxic T Lymphocyte
[4] Oliveira

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-15]
[DOI: 10.29252/jarums.19.2.2]

مطالعه ای گزارش کردند *Allium cepa* و کوئرستین خاصیت تنظیم‌کنندگی سیستم ایمنی را دارند. *Allium cepa* با تغییر سطح IL-4 بر روی مسیر سیگنالی NF-κB تاثیر گذاشته و از تخریب سلول‌های استئوسیت تحت حالات التهابی جلوگیری می‌کند [۳۷].

همتا و همکاران در مطالعه خود اثر عصاره آبی و الکلی موسیر *Allium ascalonicum* در شرایط in vitro را بر روی رده سلولی 4T1 مورد بررسی قرار دادند و گزارش کردند این عصاره دارای اثر سیتوتوکسیسیتی بر روی سلول‌های سرطان پستان موش صحرایی بوده و ترکیب عصاره آبی و الکلی با کربوپلاتین و همچنین ترکیب عصاره الکلی با تاکسول باعث افزایش خاصیت سیتوتوکسیسیتی این داروها شد [۳۸].

جعفرپور و همکاران نیز اثرات پیاز بصورت خوراکی را بر عملکرد مسیر سیگنالی انسولین در شرایط in vitro در بیماران مبتلا به سرطان پستان مطالعه کردند و گزارش کردند مصرف پیاز، جهت کاهش قند خون و مقاومت به انسولین در بیماران مبتلا به سرطان پستان در طول شیمی درمانی موثر و سودمند بوده است [۳۹]. در مطالعه‌ای دیگر اثر عصاره *Allium jesdianum* بر روی رشد سلول‌های K562 و Hela، بررسی و مشخص گردید عصاره گیاه *Allium jesdianum* دارای اثرات ضدسرطانی بوده و دوز عصاره، زمان و نوع سلول بر روی میزان سمیت آن تاثیر بسزایی دارد [۱۰].

در مطالعه پیش رو نیز سطحIFN-γ در گروه تجربی پیشگیری که سه هفته قبل از القاءِ بیماری *Allium cepa* را بصورت خوراکی (گاواژ) دریافت کرده بودند نسبت به گروه بیمار (شم) افزایش یافته بود، همچنین سطح IL-4 در گروه تجربی نسبت به گروه بیمار روند کاهشی را ارائه می‌دهد که با نتایج مطالعات فوق الذکر مطابقت می‌کند.

کریشچی و همکاران نیز در مطالعه ای پیشنهاد کردند اثرات بازدارندگی *Allium cepa* بر روند رشد تومور بواسطه اثرات سینرژیستی ترکیبات آنتی‌اکسیدانتی چون فلاوونوئیدها بر روی موش‌های تحت درمان است [۴۰]. با این توصیف می‌توان نتیجه گرفت مصرف پیاز خوراکی (*Allium cepa*) به عنوان مکمل درمانی از آن جهت که سرشار از فلاونوئیدها و گلیکوزیدهایی از کوئرستین و کامفرول بوده و به عنوان آنتی‌اکسیدانت، با به دام انداختن و مهار اکسیژن فعال و رادیکال‌های آزاد [۹-۷]، می‌تواند اثرات سودمندی در جهت مهار رشد و پیشرفت سلول‌های توموری بخصوص سرطان پستان داشته باشد.

نتایج این تحقیق نیز نشان می‌دهد مصرف *Allium cepa* در گروه پیشگیری که سه هفته قبل از القاءِ تومور و سپس ۷ هفته بعد از آن سبب کنترل رشد تومور شده بطوری‌که وزن و حجم تومور از هفته سوم نسبت به گروه بیمار بدون درمان (شم) کاهش معنی‌داری یافت. همچنین سبب افزایش IFN-γ و کاهش معنی‌داری سطح IL-4 شد و در نتیجه منجر به کاهش رشد و تکثیر سلول‌های تومور پستانی شد. پاسخ ایمنی علیه تومورها با فعال شدن لنفوسیت‌های T سایتوتوکسیک (CTL) و لنفوسیت‌های T کمکی Th بوسیله تولید سایتوکاین و فعالیت ماکروفاژها و افزایش بروز MHC I توسط سلول‌های توموری می‌گردد [۳۱]. در بحث فرار تومورها از سیستم ایمنی نقش سلول‌های Th2 مانند IL-4 مهم بوده بطوری‌که باعث سرکوب پاسخ ایمنی می‌شود [۴۱]، در واقع *Allium cepa* سبب مهار شیفت پاسخ سلول‌های Th1 به سمت Th2 شده که در پیشرفت و تکثیر سلول‌های سرطانی نقش داشته بطوری‌که نسبت Th1/Th2 افزایش می‌یابد. اگرچه سنجش چند سایتوکاین به تنهایی پتانسیل داروئی در زمینه پیشگیری و درمانی را ارائه نمی‌دهد و نیاز به مطالعات و مشاهدات گسترده در زمینه اثرات مولکولی این ترکیبات بر روی سیستم ایمنی و عوامل کنترل‌کننده بیماری می‌باشد، ولی همانطور که اشاره شد *Allium*

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-15]
[DOI: 10.29252/jarums.19.2.2]

cepa حاوی فلاوونوئیدها و ترکیبات فنلی بوده که هر کدام از آنها می‌توانند پتانسیل بالایی جهت کاهش رادیکال‌های آزاد مخرب و کاهش استرس اکسیداتیو داشته باشند. پس می‌توان توقع داشت اثرات پیشگیرانه و ضدتوموری ناشی از فلاونوئیدهای موجود در *Allium cepa*، می‌تواند پیشنهاد مناسب‌تری نسبت به ترکیب صرفاً یک فلاونوئید مانند کوئرستین در پیشگیری و جلوگیری از ابتلا به سرطان پستان باشد.

نتیجه گیری

از آنجا که *Allium cepa* حاوی ترکیبات فلاوونوئیدی و فنلی با پتانسیل قوی در جهت کاهش رادیکال‌های آزاد مخرب و کاهش استرس اکسیداتیو می‌باشد، در نتیجه اثرات پیشگیرانه و ضدتوموری موجود در *Allium cepa* می‌تواند به واسطه اثر سینرژیستیک این ترکیبات باشد و مطالعه اثر هر کدام از این ترکیبات فنلی و فلاوونوئیدی و آنتی اکسیدانتی در *Allium cepa* به تنهایی و اثرات سینرژیستیک این ترکیبات می‌تواند یک رهیافت در زمینه پیشگیری و جلوگیری از ابتلا به سرطان پستان باشد.

تشکر و قدردانی

مقاله پیش‌رو حاصل بخشی از طرح پژوهشی مصوب دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس تحت عنوان «اثر پیاز خوراکی *Allium cepa* بر سطوح سایتوکاین‌های ضد التهابی در موش ماده BALB/c مبتلا به سرطان پستان» به شماره قرارداد ۹۴/۳۰۵/دپ می‌باشد. بدین‌وسیله نویسندگان از معاونت محترم پژوهشی و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد شهر قدس،که هزینه‌های طرح را فراهم نموده‌اند قدردانی و سپاسگزاری می‌نمایند.

References

1- Jehn CF, Flath B, Strux A, Krebs M, Possinger K, Pezzutto A. Influence of age, performance status, cancer activity, and IL-6 on anxiety and depression in patients with metastatic breast cancer. Breast Cancer Res Treat. 2012 Dec; 136: 789-94.
2- Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H. Curcumin: the Indian solid gold. Adv Exp Med Biol. 2007; 595:1-75.
3- Abbas AK, Andrew HL, shiv P. Cellular and molecular immunology. Sixth edition. Saunders Elsevier, Philadelphia. 2007 June; 588-618.
4- Piperi C, Zisakis A, W. Lea R, Kalofoutis A. Role of cytokines in the regulation of glioma tumour growth and angiogenesis. Am J Immun Tech. 2005 Feb; 1(3): 106-113.
5- Fan TP, Yeh JC, Leung KW, Yue PYK, Wong RNS. Angiogenesis: from plants to blood vessels. Trends Pharmacol Sci. 2006; 27(6): 297-309.
6- Bagherloo M, Heidari R, Jamei R, Ghaderpour S. Antioxidant properties and phenolic compounds of two varieties of Iranian onion (*Allium cepa* L.) by High Performance Liquid Chromatography. Iran J Med Aromat Plants. 2012 Sep; 28(3), 455-464 (Full text in Persian).
7- Miller H E, Rigelhof F, Marquart L, Prakash A, Kanter M. Antioxidant content of whole grain break fast cereals, fruits and vegetables. J Am Coll Nutr. 2000 Jun; 19: 1-8.
8- Brand-Williams W, Cuvelier M, Berset C. Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. LWT.1995; 28: 25-30.
9- Spencer JW, Jacobs JJ. Complementary and alternative medicines: an evidence based approach: Mosby, St Louis, Missouri. 1999; chapter 5: 62-64.
10- Dorosti N, Zarabi S, Ahmadi Sh, Rostami R, Rashidi Pour M. Anticancer activity evaluation of methanolic extract of Allium Jesdianum and Nectaroscordeum Coelzi against HeLa and K562 cell lines. Yafteh. 2017 Apr; 19(1): 31-41. [Full text in Persian]
11- Damjanovic I, Linder J. Anderson Pathology, 10th ed, New York; Mosby. 1996: 23-65.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-15]
[DOI: 10.29252/jarums.19.2.2]

12- Boon H, Olaunde F, Zick SM. Trends in complementary alternative medicine used by breast cancer survivors: comparing survey data from 1998 to 2005. BMC women's Health. 2007; 7: 4-11.
13- Middleton E Jr, Kandaswami C, Theoharides TC. The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease, and cancer. Pharmacol Rev. 2000 Dec; 52(4): 673-751
14- Pan MH, Ghai G, Ho CT. Food bioactives, apoptosis, and cancer. Mol Nutr Food Res. 2008 Jan; 52(1): 43-52.
15- Kale A, Gawande S, Kotwal S. Cancer phytotherapeutics: role for flavonoids at the cellular level. Phytotherapy Res. 2008 May; 22(5): 567-77.
16- Ramos S. Cancer chemoprevention and chemotherapy: dietary polyphenols and signaling pathways. Mol Nutr Food Res. 2008 May; 52(5): 507-26.
17- West KA, Castillo SS, Dennis PA. Activation of the PI3K/Akt pathway and chemotherapeutic resistance. Drug Resist Updat. 2002 Dec; 5(6): 234-48.
18- Mohammadain Shahrbabaki F, Mahmoudi M, Mirzaee M, Khoshdel A, Sheikh Fathollahi M, Zinodini N, *et al*. Expression of some genes involved in epigenetic in breast cancer cell lines: The effect of quercetin. J Fasa Univ Med Sci. 2015 Sep; 5(3): 413-424. [Full text in Persian]
19- Prokopchuk O, Liu Y, Henne-Bruns D, Kornmann M. Interleukin-4 enhances proliferation of human pancreatic cancer cells: evidence for autocrine and paracrine actions. BJC. 2005 Mar; 92(5):921-8.
20- Biron CA, Nguyen KB, Pien GC, Cousens LP, Salazar-Mather TP. Natural killer cells in antiviral defense: function and regulation by innate cytokines. Annu Rev Immunol. 1999; 17: 189-220.
21- Fukushima S,Takada N, Hori T. Cancer prevention by organosulfur compounds from garlic and onion. J Cell Biochem Suppl. 1997; 27: 100-5.
22- Yang HS, Han DK, Kirn JR, Sim JC. Effects of alpha-tocopherol on. Cadmium-induced toxicity in rat testis and spermatogenesis. J Korean Med. Sci. 2006; 21(3): 445-51.
23- Jones LW, Viglianti BL, Tashjian JA, Kothadia SM, Keir ST, Freedland SJ, *et al*. Effect of aerobic exercise on tumor physiology in an animal model of human breast cancer. J Appl Physiol. 2010 Feb; 108: 343-8.
24- Alonso-Castro AJ, Villarreal ML, Salazar- Olivo LA, Gomez-Sanchez M, Dominguez F, Garcia-Carranca A. Mexican medicinal plants used for cancer treatment: Pharmacological, phytochemical and ethnobotanical studies. J Ethnopharmacol. 2011 Feb; 133: 945-972.
25- Ghose KA, Herbertz T, Salvino MJ, Mallamo PJ. Knowledge-based chemoinformatic approaches to drug discovery. Drug Discov. 2006 Dec; 11(23): 1107-1114.
26- Gozum S, Tezel A, Koc M. Complementary alternative treatments used by patients with cancer in eastern Turkey. Cancer Nurs. 2003 Jun; 26(3): 230-236.
27- Richardson MA, Sanders T, Palmer JL, Greisinger A, Singletary SE. Complementary/alternative medicine use in a comprehensive cancer center and the implications for oncology. J Clin Oncology. 2000 Jul; 18(13): 2505-2514
28- Green VL, Alexandropoulou A, Walker MB, Walker AA, Donald M. Sharp DM, *et al*. Alterations in the Th1/Th2 balance in breast cancer patients using reflexology and scalp massage. Exp Ther Med. 2010 Jan-Feb; 1(1): 97–108.
29- Conticello C, Pedini F, Zeuner A, Patti M, Zerilli M, Stassi G, *et al*. IL-4 protects tumor cells from anti-CD95 and chemotherapeutic agents via upregulation of antiapoptotic proteins. J Immunol. 2004 Jun; 172(9): 5467-77.
30- Oble DA, Loewe R, Yu P, Mihm MC Jr. Focus on TILs: prognostic significance of tumor infiltrating lymphocytes in human melanoma. Cancer Immun. 2009 Apr; 9: 3.
31- Otsuki N, Dang NH, Kumagai E, Kondo A, Iwata S, Morimoto C. Aqueous extract of Carica papaya leaves exhibits anti-tumor activity and immunomodulatory effects. J Ethnopharmacol. 2010 Feb; 127:760-7.
32- Banfi G, Dolci A, Verna R, Corsi MM. Exercise raises serum heatshock protein 70 (Hsp70) levels. Clin Chem Lab Med. 2004; 42(12):1445-6.
33- Carpi A, Nicolini A, Antonelli A, Ferrari P, Rossi G. Cytokines in the management of high risk or advanced breast cancer: an update and expectation. Curr Cancer Drug Targets. 2009 Dec; 9: 888-903.

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-15]

[DOI: 10.29252/jarums.19.2.2]

34- Nagai S, Toi M. Interleukin-4 and breast cancer. Breast Cancer. 2000; 7(3):181-6.
35- Kawakami K, Kawakami M, Husain SR, Puri RK. Effect of interleukin (IL)-4 cytotoxin on breast tumor growth after in vivo gene transfer of IL-4 receptor alpha chain. Clin Cancer Res. 2003 May; 9(5):1826-36.
36- Heidarian E, Amini SA, Abbasi-Veldani A, Ghatreh-Samani K. Effects of quercetin on signaling proteins (pSTAT3, pERK1/2,pAKT) and interleukin-6 gene expression in prostate cancer PC3 cells. J Mazandaran Univ Med Sci, 2016 Jan; 26(144): 290-300. [Full text in Persian]
37- Oliveira T, Figueiredo Camila A, Brito Carlos, Stavroullakis Alexander, Ferreira Ana Carolina, Nogueira-Filho Getulio and *et al*. *Allium cepa* L. and Quercetin Inhibit RANKL/Porphyromonas gingivalis LPS-induced osteoclastogenesis by down regulating NF-*κ*B signaling pathway. Evid-Based Compl Alt Med. 2015 Jun; 6: 1-12
38- Hamta A, Shariatzadeh SMA, Soleimani M, Tajali Ardakani M. Cytotoxicity effect of aqueous and alcoholic total extract of Shallot (Allium ascalonicum) on cancer cells derived from mammary tumors in rat and cell line (4T1) in mouse, and comparison with taxol and carboplatin chemotherapy drugs. JCT. 2014 Aut; 5(3): 253-261. [Full text in Persian]
39- Jafarpour-Sadegh F, Montazeri V, Adili A, Esfehani A, Rashidi MR, Pirouzpanah S. Consumption of fresh yellow onion ameliorates hyperglycemia and insulin resistance in breast cancer patients during doxorubicin-based chemotherapy: a randomized controlled clinical trial. Integrative Cancer Therapies. 2016 Apr-Jun: 1–14
40- Kerishchi Khiyabani P, Bidaran S. Study of *Allium cepa* effect to inhibit the growth of tumor cells in BALB/c mice breast cancer model. J Med sabzevar. 2018 Jun; 25(2): 63-71. [Full text in Persian]
41- Pastuszak-Lewandoska D, Domańska-Senderowska D, Antczak AK, Paweł Górski J, Czarnecka KH, Migdalska-Sęk M, *et al*. The expression levels of IL-4/IL-13/STAT6 signaling pathway genes and SOCS3 could help to differentiate the histopathological subtypes of non-small cell lung carcinoma. Mol Diagn Ther. 2018 Aug; 22:621–629

[Downloaded from jarums.arums.ac.ir on 2025-12-15]

[DOI: 10.29252/jarums.19.2.2]