



## Anticancer Properties of Phenolic Compounds in Native or Cultivated Plants and Fruits in Iran: a review on recent investigations

Saeed Mollaei<sup>1</sup>, Poopak Farnia<sup>2</sup>, Jalaedin Ghanavi<sup>2\*</sup> , Ali Akbar Velayati<sup>2</sup>

<sup>1</sup> Phytochemical laboratory, Department of Chemistry, Faculty of Sciences, Azarbaijan Shahid Madani University, Tabriz, Iran

<sup>2</sup> Mycobacteriology Research Centre (MRC), National Research Institute of Tuberculosis and Lung Disease (NRITLD), Shahid Beheshti University of Medical Sciences, Tehran, Iran, E-mail: j.ghanavi@sbmu.ac.ir

### Article type:

Research article

### Abstract

Cancer is the abnormal proliferation and uncontrolled growth of cells, and today the most important method of cancer treatment is chemotherapy, which has many side effects and causes drug resistance. Some plants have natural compounds such as phenolic compounds with the potential of inhibiting or treating cancer. Phenolic compounds are classified into different groups such as simple phenols, flavonoids, coumarins, phenolic acids, stilbenes, and anthraquinones. In this review research, the phenolic compounds that have anticancer properties and are found in native or cultivated plants and fruits in Iran were discussed and their anticancer mechanisms were investigated. Related research resources were collected from library studies from Proquest, PubMed, Web of Science, Scopus, Science Direct, and Google Scholar databases from 2000 to 2023. Keywords of phenolic compounds, natural compounds with anticancer properties, cancer mechanism, and classification of phenolic compounds were searched in different databases. Then, the sources were evaluated and the results were summarized and reported. The results showed that some compounds belonging to the category of phenols are found in medicinal plants and have acceptable anticancer properties. These compounds exert their anticancer properties through different mechanisms such as increasing differentiation and transformation in normal cells, enhancing tumor suppressor proteins, modulating ROS levels, inhibiting oncogenic signal channels controlling cell proliferation, angiogenesis and apoptosis, and cell cycle arrest. Moreover, the anticancer activities and mechanisms of phenolic compounds can vary from one compound to another, due to the difference in their structure and the presence of different groups on them (hydroxy groups, methoxy groups, non-polar side chains, etc.). This article will provide readers with useful information to understand the potential of plants in producing new anticancer compounds and encourage researchers to carry out projects that can lead to the production of new natural anticancer drugs.

### Article history

Received: 2024-3-18

Revised: 2024-4-20

Accepted: 2024-5-6

### Keywords

Cancer  
Flavonoid  
Phenol  
Mechanism  
Medicinal plants

**Cite this article as:** Mollaei, S., Farnia, P., Ghanavi, J., Velayati, A.A. (2024). The Anticancer Properties of Phenolic Compounds in Native or Cultivated Plants and Fruits in Iran: a review on recent investigations. *Eco-phytochemical of Medicinal Plants.*, 12(2):1-26.



©The author(s)

Publisher: Islamic Azad University, Gorgan branch



## بررسی خاصیت ضدسرطانی ترکیبات فنولی در گیاهان و میوه جات بومی یا کشت شده در ایران

سعید ملائی<sup>۱</sup>، پوپک فرنیاء<sup>۲</sup>، جلال الدین غنوی<sup>۲\*</sup>، علی اکبر ولایتی<sup>۲</sup>

<sup>۱</sup> گروه شیمی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه شهید مدنی آذربایجان، تبریز، ایران  
<sup>۲</sup> مرکز تحقیقات مایکوباکتریولوژی، پژوهشکده سل و بیماری‌های ریوی، مرکز آموزشی، پژوهشی و درمانی سل و بیماری‌های ریوی بیمارستان دکتر مسیح دانشوری، دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی، تهران، ایران، رایانامه: j.ghanavi@sbm.ac.ir

### چکیده

### نوع مقاله:

مقاله پژوهشی

سرطان تکثیر غیرطبیعی و رشد کنترل نشده سلولی است و امروزه مهمترین روش درمان سرطان شیمی درمانی است که عوارض جانبی زیادی دارد و باعث مقاومت دارویی می‌شود. برخی از گیاهان دارای ترکیبات طبیعی نظیر ترکیبات فنولی با پتانسیل مهارکنندگی یا درمانی سرطان هستند. برخی از گیاهان وجود دارند که خود یا ترکیباتشان می‌توانند نقش مهمی در مهار یا درمان سرطان داشته باشند. از مهمترین این دسته ترکیبات طبیعی می‌توان به ترکیبات فنولی اشاره کرد. ترکیبات فنولی به گروه‌های مختلف همچون فنول‌های ساده، فلاونوئیدها، کومارین‌ها، فنولیک اسیدها، استیلین‌ها و آنتراکینون‌ها طبقه‌بندی می‌شوند. در این پژوهش مروری، به ترکیبات فنولی که دارای خاصیت ضدسرطان هستند و در گیاهان و میوه جات بومی یا کشت شده در ایران یافت می‌شوند اشاره شده و مکانیسم ضدسرطانی آنها بررسی شده است. مواد و منابع پژوهشی مرتبط از مطالعات کتابخانه‌ای از پایگاه‌های اطلاعاتی Scopus Science Direct, Web of Science, PubMed, Proquest و Google Scholar و از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۳ میلادی تهیه و گردآوری شده است. کلید واژه‌های ترکیبات فنولی، ترکیبات طبیعی دارای خاصیت ضدسرطان، مکانیسم سرطان و طبقه‌بندی ترکیبات فنولی در پایگاه‌های اطلاعاتی مختلف جستجو شد. سپس منابع مورد ارزیابی قرار گرفته و نتایج به دست آمده خلاصه و گزارش گردید. نتایج نشان داد که برخی ترکیبات متعلق به دسته فنول‌ها وجود دارند که در گیاهان دارویی یافت می‌شوند و دارای خواص ضدسرطانی قابل قبولی می‌باشند. این ترکیبات خواص ضدسرطانی خود را از طریق مکانیسم‌های مختلف همچون افزایش تمایز و تغییر شکل در سلول‌های طبیعی، تقویت پروتئین‌های سرکوب‌کننده تومور، مدولاسیون سطوح ROS، مهار کانال‌های سیگنال انکوژنیک کنترل‌کننده تکثیر سلولی، آنژیوژنز و آپوپتوز و توقف چرخه سلولی اعمال می‌کنند. همچنین، فعالیت و مکانیسم ضدسرطانی یک ترکیب فنولی از ترکیب فنولی دیگر به دلیل تفاوت در ساختار آنها و وجود گروه‌های مختلف بر روی آنها (گروه‌های هیدروکسی، متوکسی، زنجیره جانبی غیر قطبی و...) می‌تواند متفاوت باشد. ما امیدواریم که این مقاله، اطلاعات مفیدی را برای درک پتانسیل گیاهان در تولید ترکیبات ضدسرطانی جدید در اختیار خوانندگان قرار دهد و محققین را به انجام پروژه‌هایی که می‌تواند منجر به تولید داروهای جدید ضدسرطانی طبیعی شود، ترغیب نماید.

### واژه‌های کلیدی:

سرطان  
فلاونوئید  
فنول  
مکانیسم  
گیاهان دارویی

استناد: ملائی، سعید؛ فرنیاء، پوپک؛ غنوی، جلال‌الدین؛ ولایتی، علی‌اکبر. (۱۴۰۳). بررسی خاصیت ضد سرطانی ترکیبات فنولی در گیاهان و میوه جات بومی یا کشت شده در ایران. فصلنامه اکوفیتوشیمی گیاهان دارویی، ۱۲ (۲)، ۲۶-۱.

ناشر: دانشگاه آزاد اسلامی، واحد گرگان

© نویسندگان.



## مقدمه

گسترده خود مانند خواص ضدالتهابی، آنتی بیوتیکی، ضد عفونی کننده، ضد تومور، ضد حساسیت و محافظت از قلب و غیره شناخته شده‌اند. در این زمینه، گیاهان دارویی منبع بسیار مهمی از ترکیبات فنولی دارای خاصیت ضد سرطان محسوب می‌شوند. در واقع، ترکیبات پلی فنولی مانند فلاونوئیدها و اسیدهای فنولی به‌عنوان داروهای ضد سرطان اهمیت قابل توجهی دارند و این ترکیبات با مکانیسم‌های مختلفی که در شکل ۱ نشان داده شده است می‌تواند در پیشگیری از سرطان موثر باشند (Rosero et al., 2022; Islam et al., 2021; Mollaei et al., 2021; Mollaei et al., 2022). لذا، در این مقاله مروری، ترکیبات فنولی موجود در گیاهان با خواص ضد سرطان و مکانیسم عمل آنها مورد بررسی قرار گرفت.

سرطان بیماری پیچیده‌ای است که با عوامل مختلفی همچون عفونت‌های باکتریایی و ویروسی، استرس اکسیداتیو، جهش ژنتیکی، تغذیه نامناسب و اختلالات اپی ژنتیک مرتبط است. مکانیسم‌های تغییر شکل از اختلالات ژنتیکی و هورمونی گرفته تا عوامل محیطی و تنظیم زدایی متابولیکی متغیر می‌باشند و عوامل خطر منجر به ایجاد شکل‌های مختلفی از سرطان می‌شود (Hurson et al., 2022; Stopsack et al., 2022; Tan and Dayu, 2022). در این راستا، جستجوی درمان‌های ضد سرطانی نیازمند غربالگری چندین مولکول شیمیایی با تنوع عملکردی است. در میان مولکول‌های کاندید مورد مطالعه، ترکیبات فنولی انتخاب گردید. این ترکیبات به دلیل خواص دارویی



شکل ۱: مکانیسم ترکیبات فنولی در پیشگیری از سرطان.

## روش تحقیق

ارتباط با انواع ترکیبات فنولی، طبقه بندی آنها، ترکیبات فنولی دارای خواص ضدسرطانی و مکانیسم عمل آنها مورد بررسی قرار گرفتند. این مقالات از

در این مطالعه مروری کلیه مقالات چاپ شده از سال ۲۰۰۰ تا ۲۰۲۳ میلادی به زبان انگلیسی در

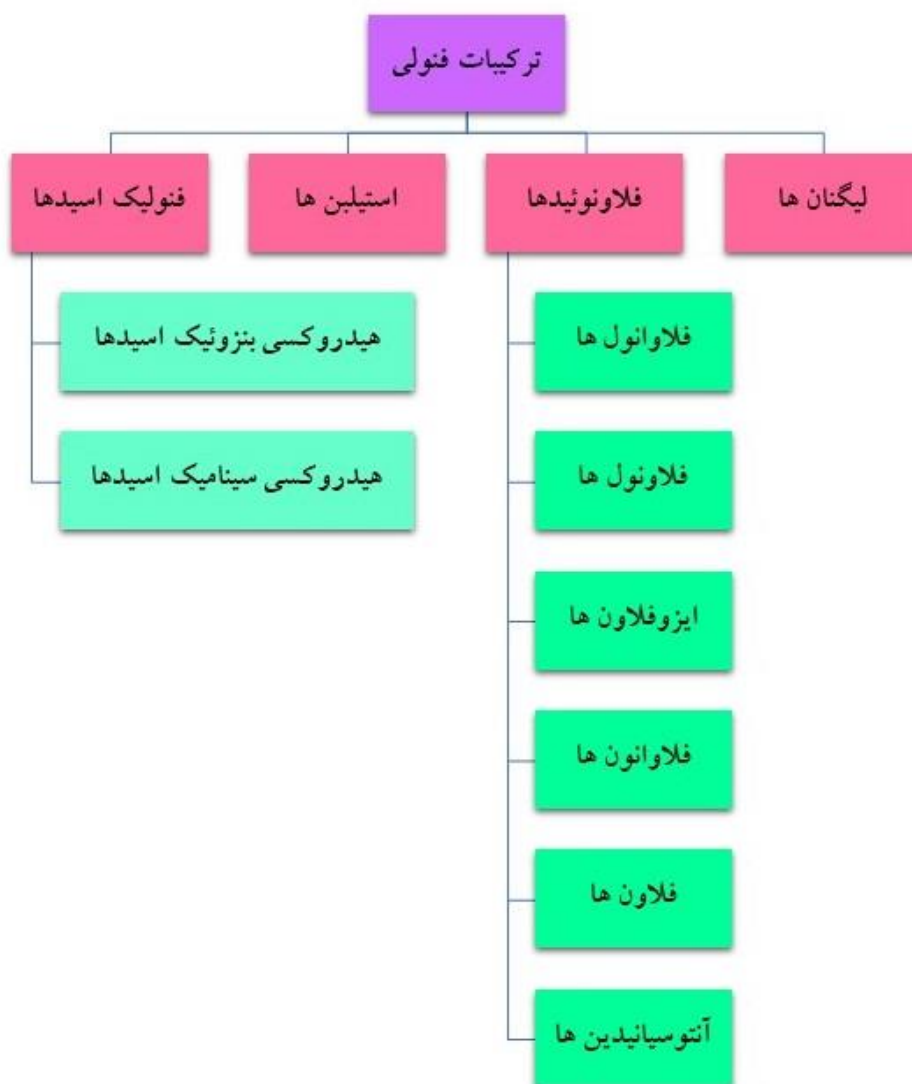
مختلف به آن، به گروه‌های مختلفی طبقه بندی می‌شوند (Al Mamari, 2021) (شکل ۲).

فنول‌ها خواص ضدسرطانی خود را از طریق مکانیسم‌های مختلفی همچون (۱) افزایش تمایز و تغییر شکل در سلول‌های طبیعی (۲) تقویت پروتئین‌های سرکوب‌کننده تومور همچون p53، (۳) مدولاسیون سطوح ROS، (۴) مهار کانال‌های سیگنال انکوژنیک کنترل‌کننده تکثیر سلولی، آنژیوژنز و آپوپتوز و (۵) توقف چرخه سلولی اعمال می‌کنند (Bakrim et al., 2022; Wahle et al., 2010; Bhosale et al., 2020). مطالعات نشان می‌دهد فنل‌هایی که دارای تعداد بیشتری از گروه‌های هیدروکسیل هستند فعالیت ضد سرطانی بهتری را در مقایسه با فنول‌های با گروه‌های بدون هیدروکسیل یا دارای گروه متوکسی دارند (Grigalius and Petrikaite, 2017; Rosa et al., 2016). برای مثال، فعالیت ضدسرطانی گالیک‌اسید که دارای سه گروه هیدروکسیل است در مقایسه با ترکیباتی همچون دی‌هیدروکسی‌بنزوئیک اسید یا مونو هیدروکسی بنزوئیک اسید بیشتر است. به علاوه، فعالیت ضدسرطانی ترکیبات فنولی می‌تواند با اتصال زنجیره جانبی اسید کم چرب غیراشباع بهبود بخشد. برای مثال، در مقایسه با سینامیک اسیدهای معمولی، سینامیک اسیدهای دارای زنجیره جانبی پروپیونیک اسید غیر اشباع مهار رشد سلول‌های سرطانی را با سرعت بهتری انجام می‌دهند. لذا، با جایگزینی گروه هیدروکسیل مشتقات سینامیک و بنزوئیک اسید، می‌توان این ترکیبات را به‌عنوان کاندیدای بالقوه برای جلوگیری از تکثیر سلول‌های سرطانی مورد بررسی قرار داد (Pontiki et al., 2014; Jitareanu et al., 2013).

طریق جستجو در پایگاه‌های اطلاعاتی Proquest Science, Scopus, PubMed, Web of Science, Direct و Google Scholar، با استفاده از کلیدواژه‌هایی نظیر "ترکیبات فنولی، طبقه بندی فنول‌ها، فلاونوئیدها، کومارین‌ها، ترکیبات طبیعی ضدسرطان، مکانیسم عمل ترکیبات ضدسرطان به دست آمدند. بعلاوه، جهت افزایش دقت جستجو، منابع مقالات مطالعه شده نیز بررسی گردیدند و بر اساس چک لیست تعریف شده مقالات غیرمرتبط که نمره قبولی کسب نکردند حذف گردیدند. در نهایت، مقالاتی که بیشترین ارتباط موضوعی را داشتند غربالگری شدند و در یافته‌ها مورد بحث قرار گرفتند.

#### یافته‌ها

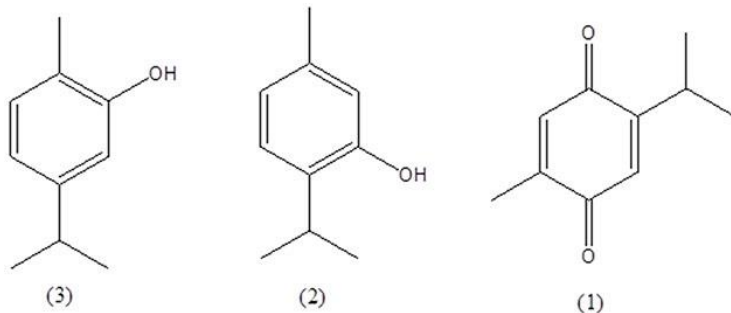
فنول‌ها ترکیباتی هستند که از گیاهان دارویی و معطر به دست می‌آیند (Pratyusha, 2022; Zhang et al., 2022; Hu et al., 2022; Lattanzio, 2013). حاوی چندین زیر گروه هستند (Lattanzio, 2013). این ترکیبات دارای برخی گروه‌های عاملی هستند که به آنها اجازه می‌دهد مسیرهای سیگنالینگ مختلف را که در تبدیل سلولی یا ارتقای تبدیل سلولی دخیل هستند، هدف قرار دهند. برخی از ترکیبات فنولی بصورت ترکیب با واحدهای قندی هستند و به این دلیل بحالت محلول در آب هستند و در واکنش سلول ذخیره می‌شوند درحالی‌که بعضی از آنها فاقد گروه‌های قندی است و می‌توانند در حلال‌های آلی حل شوند و تعدادی نیز چون بفرم‌های پلیمری وجود دارند اغلب در آب نامحلول اند (Lin et al., 2016; Balasundram et al., 2006). ترکیبات فنولی بر اساس تعداد حلقه‌های فنول و نحوه اتصال گروه‌های



شکل ۲: طبقه‌بندی ترکیبات فنولی بر اساس ساختار شیمیایی.

مهمترین ترکیبات این دسته که دارای خاصیت ضدسرطانی هستند می‌توان به کارواکرول، تیمول و تیموکینون (شکل ۳) اشاره کرد.

**فنول‌های ساده:** فنول‌های ساده جز ساده‌ترین ترکیبات فنولی هستند و در طبیعت به صورت استرها، گلیکوزیدها و یا به فرم آزاد یافت می‌شوند. از



شکل ۳: ساختار شیمیایی برخی فنول‌های ساده دارای خواص ضدسرطانی (کارواکرول (۱)، تیمول (۲) و تیموکینون (۳)).

al., 2022). اثربخشی عصاره آویشن حاوی تیمول در مهار آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از پراکسید هیدروژن بر روی سلول‌های بدخیم ریه (A549) مورد مطالعه قرار گرفت. نتایج نشان داد که عصاره آویشن DNA سلول‌ها را در برابر آسیب‌های اکسیداتیو محافظت می‌کند. همچنین، این ترکیب در سرطان‌های کولون، کبد، خون، سینه، ریه، نخاع و مغز موثر است (Aybastier et al., 2018).

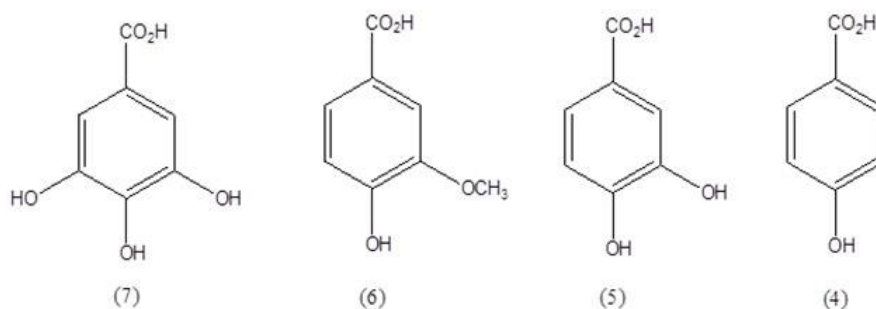
تیموکینون یکی از ترکیبات فعال موجود در بذر سیاهدانه (*Nigella sativa*) می باشد که فعالیت‌های بیولوژیکی فراوانی از جمله خاصیت ضدسرطانی دارد (Islam et al., 2019; Attoub et al., 2013). Haron و همکاران با مطالعه بر روی سلول‌های سرطان کبد انسان نشان دادند که تیموکینون می تواند باعث کاهش تکثیر و حیات سلول‌ها و در نهایت افزایش آپوپتوز گردد (Haron et al., 2018). با توجه به ساختار شیمیایی این ترکیب که دارای گروه‌های عاملی کتونی و بخش‌های چربی دوست هست تیموکینون توانایی اتصال به جایگاه فعال آنزیم هیستون داستیلاز و مهار آن را دارد. این آنزیم در مراحل شروع و پیشرفت سرطان نقش مهمی دارد و با مهار آن می توان از ایجاد سرطان و تقسیم سلول‌های توموری جلوگیری نمود. همچنین، تیموکینون می تواند باعث القاء آپوپتوز در رده سلولی MCF-7 از طریق افزایش بیان ژن p53 شود (Motaghd et al., 2013; Gali-Muhtasib et al., 2004). تیموکینون فاز G1 چرخه سلولی سلول‌های سرطان روده انسانی (HCT-116) را از طریق افزایش بیان P21-WAF1 و مهار فعالیت‌های کیناز وابسته به سیکلین (CDK) ۲، ۴ و ۶، مهار می کند. این ترکیب باعث آپوپتوز وابسته به p53 می شود که با افزایش چندین برابری بیان P21-WAF1 و p53 mRNA همراه بوده و بطور قابل ملاحظه ای باعث

کارواکرویل ترکیب اصلی اسانس استخراج شده از گیاهانی همچون آویشن (*Thymus vulgaris*)، پونه (*Mentha pulegium*) و مرزه (*Satureja hortensis*) است. Fan و همکاران نشان دادند که کارواکرویل از تکثیر و مهاجرت سلول‌های سرطان روده جلوگیری می‌کند که این عمل به واسطه کاهش بیان آنزیم‌های متالوپروتئیناز ۲ و ۹ انجام می‌پذیرد. بعلاوه، درمان با کارواکرویل سبب کاهش بیان Cyclin B1 و توقف چرخه سلولی در مرحله G2/M می‌شود. سرانجام، این ماده سبب القاء آپوپتوز می‌شود (Fan et al., 2015). محققان به این نتیجه رسیدند که کارواکرویل بیان (BCL-2 (B-cell lymphoma 2) را کاهش داده، فسفریلاسیون پروتئین کیناز خارج سلولی را القاء می دهد و بیان پروتئین‌های Bax و c-Jun N-terminal kinase (JNK) را افزایش می دهد (Fan et al., 2015). محققان در نتیجه می توان نتیجه گرفت که کارواکرویل توان بالقوه‌ای در پیشگیری و درمان سرطان کولون دارد. در مطالعه ای دیگر، اثر بالقوه کارواکرویل بر آنژیوژنز و تمایز سلول‌های بنیادی مزانشیمال مورد بررسی قرار گرفت و به این نتیجه رسیدند که این ترکیب بقاء و مهاجرت سلول‌های بنیادی را افزایش داده و باعث تمایز سلول‌های اندوتلیال از سلول‌های بنیادی می گردد (Matluobi et al., 2018).

تیمول ترکیب فنولی مونوترپنیک است که در گیاهان خانواده نعناعیان همچون مرزه (*Satureja hortensis*)، آویشن (*Thymus vulgaris*) و مرزنجوش (*Origanum majorana*) یافت می شود. مشاهده شده است که تیمول رادیکال‌های آزاد همچون رادیکال نیتریک اکسید، پراکسید هیدروژن و سوپراکسید را به طور مؤثر خنثی می‌کنند و خاصیت مهاری رادیکال آزادی آن بدلیل وجود گروه هیدروکسیل متصل به حلقه آروماتیک است (Liu et

مشتقات بنزوئیک اسید: مشتقات بنزوئیک اسید دارای اسکلت کلی C6-C1 می باشند و در برخی گیاهان همچون چای (*Camellia sinensis*)، دارچین (*Cinnamomum verum*)، کیوی (*Actinidia deliciosa*)، زغال اخته (*Cornus mas*)، سیب (*Malus spp.*)، آلو (*Prunus domestica*) و گیلاس (*Prunus aviu*) به وفور یافت می شوند (Kiokias et al., 2020). از جمله ترکیبات این دسته که دارای خاصیت ضدسرطانی هستند می توان به هیدروکسی بنزوئیک اسید، پروتوکاتچوئیک اسید، وانیلیک اسید و گالیک اسید اشاره کرد (شکل ۴) (Abotaleb et al., 2020; Anantharaju et al., 2016).

مهار پروتئین ضدآپوپتوزی BCL-2 می شود (Gali- (Muhtasib et al., 2004; Dastjerdi et al., 2016). اسیدهای فنولی: اسیدهای فنولی گروهی از ترکیبات فنولی هستند که معمولاً از طریق مصرف وارد بدن می شود و دارای خواص بیولوژیکی زیادی منجمله خواص ضدسرطانی و آنتی اکسیدانی می باشد (Kiokias et al., 2020; Kumar and Goel 2019). اسیدهای فنولی بر اساس ساختار به دو گروه مشتقات بنزوئیک اسید و سینامیک اسید طبقه بندی می شوند (Al Mamari, 2021). از مهمترین ترکیبات این دسته که دارای خاصیت ضدسرطانی هستند می توان به گالیک اسید، رزمارینیک اسید، سیناپیک اسید، وانیلیک اسید، هیدروکسی بنزوئیک اسید، فرولیک اسید، پاراکوماریک اسید و پروتوکاتچوئیک اسید اشاره کرد.



شکل ۴: ساختار شیمیایی برخی مشتقات بنزوئیک اسید دارای خواص ضدسرطانی

(هیدروکسی بنزوئیک اسید (۴)، پروتوکاتچوئیک اسید (۵)، وانیلیک اسید (۶) و گالیک اسید (۷)).

سلولی HeLa و HTB-35 را مهار می کند (Zhao and Hu, 2013). همچنین، گالیک اسید بر سلول های سرطانی سینه رده MDA-MB-231 موثر است. گالیک اسید بدلیل بدام انداختن رادیکال های آزاد، یک ترکیب آنتی اکسیدانی بوده و باعث کاهش محتوی کلسیم یونیزه داخل سلولی و در نهایت کاهش آپوپتوز می شود (Shin et al., 2013). به علاوه، این ترکیب با جلوگیری از تکثیر سلولی، تولید گونه های فعال اکسیژن (ROS) و توقف چرخه سلولی در فاز G2/M

گالیک اسید در برخی منابع طبیعی همچون سیب (*Malus spp.*)، انگور (*Vitis spp.*)، لیمو (*Citrus limon*) و چای (*Camellia sinensis*) یافت می شود (Badhani et al., 2015). این ترکیب، یعنواً یک ماده القا کننده آپوپتوز، دارای خواص ضدسرطانی بر علیه سلول های سرطانی دهانه رحم و مری، پستان، کولون، معده، ریه، پروستات و لوسمی است (Kahkeshani et al., 2019; Bai et al., 2021). گالیک اسید، سلول های سرطان دهانه رحم (رده

همچنین منجر به تنظیم بیان پروتئین LC3-II مربوط به اتوفازای و القای تشکیل نقطه GFP-LC3 شد. اثر مهارى این ترکیب بر روی سلول‌های OVCAR-3 ممکن است با افزایش سطح گلوکوتایون و کاهش ROS داخل سلولی مرتبط باشد (Xie et al., 2018). در مطالعه‌ای دیگر مشخص شد که پروتوکاتچوئیک اسید با کاهش فعالیت Na<sup>+</sup>/K<sup>+</sup>-ATPase در رده‌های سلولی مختلف از جمله سلول‌های A549، MCF-7، HepG2، HeLa و LNCaP، در نفوذ به سلول‌های سرطانی القاکننده نشت لاکتات دهیدروژناز و اختلال در پتانسیل غشای میتوکندریایی مؤثر بود. همچنین، پتانسیل ضد متاستاتیک این ترکیب در سلول‌های کارسینوم معده انسان (AGS) از طریق مهار ترشح MMP-2 بود (Quinn et al., 2017). بعلاوه، در مطالعه آزمایشگاهی، پروتوکاتچوئیک اسید مانع تکثیر سلولی، مهاجرت و تهاجم شده و تولید ROS را افزایش می‌دهد و بنابراین مسیرهای Akt/MMP2 و ERK وابسته به رده سلولی VEGFR2 را مهار می‌کند (Hu et al., 2018). همچنین محققان یافتند که توانایی‌های ضد مهاجرت و ضد تهاجمی پروتوکاتچوئیک اسید با کاهش بیان MMP-2 از طریق تنظیم مسیر Ras/Akt فاکتور هسته‌ای کاپا (NF-κB) مرتبط است. علاوه بر این، مهار متاستاز سلول‌های ملانوماى کبد (B16/F10) در نتیجه تجویز این ترکیب مشاهده شد (Lin et al., 2011).

وانیلیک اسید ماده اصلی گیاهانی همچون گلپر (*Heracleum persicum*) و چای (*Camellia sinensis*) است. این ترکیب خاصیت ضدسرطانی دارد و با خاصیت پاک‌کنندگی رادیکال‌های آزاد، در پیشگیری از سرطان ریه موش ناشی از بنزو (a)پیرن مؤثر است (Velli et al., 2019). القای آپوپتوز از طریق تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، از دست دادن پتانسیل غشای میتوکندری، افزایش مراحل

از خود خاصیت ضد سرطانی نشان می‌دهد (Kim et al., 2019).

پروتوکاتچوئیک اسید در آلو (*Prunus domestica*)، رزماری (*Rosmarinus officinalis*)، دارچین (*Cinnamomum verum*) و خار مریم (*Silybum marianum*) یافت می‌شود و دارای طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی و دارویی از جمله آنتی‌اکسیدانی، ضدباکتری، ضدسرطان، ضدزخم، ضددیابت، ضدویروسی، ضدالتهای، ضد درد، قلبی، ضدپیری و محافظت از کبد است (Kakkar and Bais, 2014; Semaming et al., 2015). پروتوکاتچوئیک اسید با تحریک JNK-38p و MAPK باعث مرگ سلولی در رده‌های سلولی HepG2 شد (Yip et al., 2006). بعلاوه، این ترکیب اثرات آپوپتوتیک و ضد تکثیر را در سلول‌های لوسمی HL-60 و آدنوکارسینوم معده (AGS) با بیان Bax و افزایش تکه تکه شدن DNA، کاهش بیان پروتئین BCL-2، القای فسفوریلاسیون (RB) Retinoblastoma Protein و فعال‌سازی مسیر Fas/FasL (یکی از مسیرهای خارجی آپوپتوزی، مسیر Fas/FasL است) اعمال کرد (Tseng et al., 2000). همچنین در رده سلولی PC12 این ترکیب از طریق کاهش پتانسیل غشای میتوکندری و القای ROS باعث مرگ آپوپتوزی سلول‌ها شد (Liu et al., 2008). در تحقیقی، محققان به این نتیجه رسیدند که درمان سه رده سلولی تخمدان (A2780، SKOV-3 و OVCAR-3) با پروتوکاتچوئیک اسید کاهش قابل توجهی در زنده ماندن و تشکیل کلنی نشان داد که مکانیسم آن از طریق القای آپوپتوز، اتوفازای و توقف چرخه سلولی در فاز G2/M بود که این عمل از طریق فعال‌سازی Poly-(ADP-Ribose)-Polymerase (PARP)، تنظیم بیان کاسپاز-۳ و Bax و همچنین کاهش بیان BCL-2 بود. تجویز این ترکیب



گیلاس (*Prunus aviu*) به وفور یافت می‌شوند. سینامیک اسید و مشتقات آن می‌تواند با القای ژن‌های سرکوب‌کننده تومور، باعث توقف چرخه سلولی شوند و از این طریق مانع از تکثیر سلول‌های تومور گردند (Niero and Machado-Santelli, 2013; Ruwizhi and Aderibigbe, 2020). از جمله ترکیبات این دسته که دارای خاصیت ضدسرطانی هستند می‌توان به کافئیک اسید، فرولیک اسید، سیناپیک اسید، رزمارینیک اسید و پارا کوماریک اسید اشاره کرد (شکل ۵).

کافئیک اسید در مقادیر زیاد در گیاهانی همچون زغال‌اخته (*Cornus mas*)، آویشن (*Thymus vulgaris*)، مریم گلی (*Salvia officinalis*) و نعناع (*Mentha piperita*) یافت می‌شود. بعلاوه، این ترکیب در در دانه‌های آفتابگردان (*Helianthus annuus*)، سیب (*Malus spp.*)، زردآلو (*Prunus armeniaca*) و آلو (*Prunus domestica*) گزارش گردیده است. کافئیک اسید دارای خواص آنتی‌اکسیدانی، ضدالتهابی و ضدسرطان است (Espíndola et al., 2019; Aijaz et al., 2022). کافئیک اسید دارای خاصیت آنتی‌اکسیدانی در سلول‌های طبیعی و خاصیت پرواکسیدانی در سلول‌های سرطانی است. این واسطه پرواکسیدان آسیب DNA را اکسید می‌کند و سیگنال دهی پایین دست آن باعث مرگ آپوپتوزی سلول‌های سرطانی می‌شود (Alam et al., 2022). این ترکیب نشانگرهای پراکسیداتیو لیپیدی مانند مواد واکنش دهنده تیو باربیتوریک اسید، دی‌ان‌های مزدوج و هیدروپراکسید لیپیدی را در رده‌های سلولی HeLa و ME-180 افزایش می‌دهد. درمان با کافئیک اسید سطوح گونه‌های اکسیژن فعال را افزایش داده و پتانسیل غشای میتوکندری را در سلول‌های سرطانی HeLa و ME-180 تغییر داده است. افزایش تغییرات

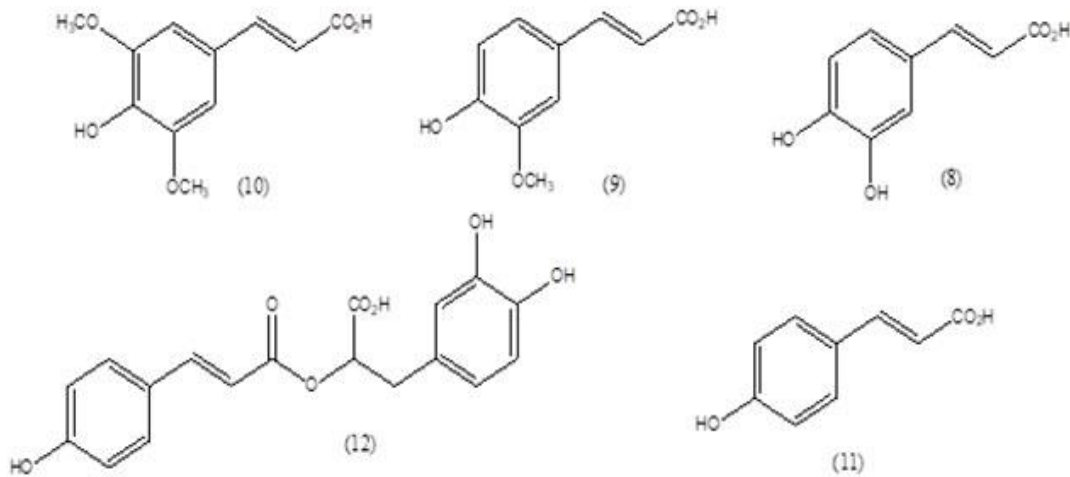
چرخه سلولی S و G2/M و تغییرات در سطوح mRNA فاکتورهای آپوپتوز شامل Bax، BCL-2، p53 و کاسپاز ۳ و ۸ و ۹ انجام می‌پذیرد (Sitarek et al., 2017). در سلول‌های سرطانی کولورکتال (HCT116) این ترکیب رگ‌زایی و تکثیر را مهار کرد و با مهار بیان سنتز پروتئین فاکتور الفاکندنده هیپوکسی (HIF-1) بدون تأثیر بر تخریب یا کاهش بیان mRNA آن، منجر به توقف چرخه سلولی در فاز G1 شد. این اثر مهاری به مهار مسیرهای mTOR/p70S6K/4E-BP1 و Raf/MEK/ERK بستگی دارد (Gong et al., 2019). عملکرد آنها شامل افزایش سطح آنتی‌اکسیدان‌های سلولی SOD، CAT، GPx و GSH، ویتامین‌های C و E در پلاسما و رحم، و همچنین کاهش آسیب اکسیداتیو با کاهش سطوح مواد واکنش دهنده تیو باربیتوریک اسید (TBARS)، هیدروپراکسیدهای لیپیدی (LOOH) و سیتوکروم p450 بود (Bhavani et al., 2017).

هیدروکسی‌بنزوئیک اسید در گیاهانی همچون خار مریم (*Silybum marianum*) و پنج انگشت (*Vitex agnus-castus*) یافت می‌شوند. بر اساس مطالعات انجام گرفته توسط Kassi و همکاران، هیدروکسی‌بنزوئیک اسید دارای خواص سمیت سلولی بر علیه برخی سلول‌های سرطانی همچون پستان (MCF-7) و پروستات (PC-3) می‌باشد. این ترکیب پتانسیل غشای میتوکندری را کاهش داده، سطح لاکتات دهیدروژناز را افزایش می‌دهد و باعث ایجاد آپوپتوز می‌گردد. به‌علاوه، این ترکیب DNA سلول‌های سرطانی پروستات، کبد و ریه را تخریب می‌کند (Spilioti et al., 2014).

**مشتقات سینامیک اسید:** مشتقات سینامیک اسید دارای اسکلت کلی C6-C3 هستند و در گیاهانی همچون چای (*Camellia sinensis*)، لیمو (*Citrus limon*)، کیوی (*Actinidia deliciosa*) و

کاهش تکثیر سلول‌های سرطانی NSCLC H1299 می‌شود. همچنین، معالجه با کافئیک اسید باعث افزایش آپوپتوز و بهبود فعالیت‌های کاسپاز-۳ و کاسپاز-۹ شده و فاز sub-G سلول‌های H1299 را متوقف می‌کند (Min et al., 2018).

مورفولوژیکی آپوپتوز در سلول‌های تیمار شده با کافئیک اسید نیز در سلول‌های Hela و ME-180 مشاهده شد (Chang et al., 2010). کافئیک اسید در ترکیب با پاکلیتاکسل خواص ضد سرطانی سینرژیک در برابر سلول‌های H1299 را نشان می‌دهد و باعث



شکل ۵: ساختار شیمیایی برخی مشتقات سینامیک اسید دارای خواص ضدسرطانی (کافئیک اسید (۸)، فرولیک اسید (۹)، سیناپیک اسید (۱۰)، رزمارینیک اسید (۱۱) و پاراکوماریک اسید (۱۲)).

جلوگیری از مهاجرت سرطان با کاهش چسبندگی سلولی در آدنوکارسینوم ریه A549 و کولون HT29-D4، اثرات آنتی‌اکسیدانی نشان داد (Anantharaju et al., 2016; Bouzaiene et al., 2015). علاوه بر این، فرولیک اسید در پاسخ به فاکتور رشد فیبروبلاست پایه ۱ (FGF-1) مهار شکل‌گیری، تکثیر و مهاجرت سلول‌های اندوتلیال را در شرایط *in vivo* و *in vivo* نشان داد. سرکوب رشد ملانوم و رگزایی از طریق مسیر سیگنالینگ PI3K-Akt با واسطه FGFR1 انجام شد (Yang et al., 2015). علاوه بر این، در سلول‌های سرطانی MIA PaCa-2 اثر ضدسرطانی فرولیک اسید با تأثیر بر تشکیل کلنی، چرخه سلولی و آپوپتوز با افزایش بیان p53, Bax, PTEN، کاسپاز ۳ و ۹ و کاهش بیان CDK 4/6، cyclin D1 و BCL-2 اتفاق می‌افتد (Fahrioglu et al., 2016). همچنین، در سلول‌های استئوسارکوم

فرولیک اسید یکی از فراوان‌ترین اسیدهای فنولی موجود در گیاهان است که در گیاهانی همچون گندم (*Triticum aestivum*)، برنج (*Oryza sativa*)، چاودار (*Secale cereal*)، پرتقال (*Citrus sinensis*)، ذرت (*Zea mays*)، گیاهان دارویی، ادویه جات ترشی جات، ارزن، و جو یافت می‌شود. این ترکیب فعالیت بیولوژیکی در برابر برخی بیماری‌ها همچون دیابت، سرطان و بیماری‌های قلبی عروقی است (Zhou et al., 2016; Rosa et al., 2016). پروستات (رده‌های سلولی PC-3 و LNCaP)، این ترکیب از تکثیر سلولی و تهاجم سلولی جلوگیری کرده و باعث القای آپوپتوز می‌شود (Eroglu et al., 2015). بعلاوه، فرولیک اسید اثرات سمیت سلولی را در سرطان کولورکتال (رده سلولی Caco-2) با طولانی کردن فاز S/G2 و کاهش فاز G1 نشان داد. همچنین، این ترکیب با سرکوب تولید آنیون سوپراکسید و

MMP-2 و MMP-9 کاهش می یابد ( Eroglu et al., 2018).

رزمارینیک اسید یکی از استرهای کافئیک اسید است و عمدتاً در گیاهانی مانند رزماری (*Rosmarinus officinalis*) یافت می شود (Tsimogiannis and Oreopoulou, 2019). بر اساس نتایج مطالعات Luo و همکاران، مهار تکثیر سلولی، القای آپوپتوز، توقف چرخه سلولی در فاز G2/M، و اثر منفی پتانسیل مهاجرت سلول های سرطانی را نشان داد، در حالی که استرس اکسیداتیو در شبکه آندوپلاسمی افزایش می یابد (Luo et al., 2020). بعلاوه، در مدل موش این ترکیب سطح سولفات دکستران سدیم را در سرطان روده بزرگ مرتبط با کولیت ناشی از (DSS) با فعال سازی-TLR4/NF- $\kappa$ B/STAT3 کاهش داد. رزمارینیک اسید به طور چشمگیری شدت کولیت، بروز تومور، پیشرفت آدنوم کولورکتال، عوامل ضد آپوپتوتیک و نشانگرهای التهابی را بهبود می بخشد (Jin et al., 2021). Jang و همکاران برای بررسی اثرات ضدسرطانی رزمارینیک اسید بر تومورهای پروستات، مطالعه ای را روی رده های سلولی سرطان پروستات انجام دادند. داده های به دست آمده نشان داد که این ترکیب از تشکیل کلنی جلوگیری می کند و تکثیر سلولی را در رده های سلولی OC3 و DU145 کاهش می دهد. این ترکیب به طور موثر آنزیم هیستون داستیلاز را که بیان ژن ذاتی میتوکندری مرتبط با مسیر آپوپتوز شامل BCL-2، Bax، کاسپاز-3 و PARP-1 را از طریق افزایش سطح p53 تنظیم می کرد، سرکوب کرد (Jang et al., 2018). رزمارینیک اسید به طور قابل توجهی تکثیر سلولی SMMC-7721 را سرکوب کرد و توقف G1 و آپوپتوز را ارتقاء داد. بعلاوه به نظر می رسد این ترکیب از تهاجم سلولی با کنترل انتقال اپیتلیال به مزانشیمی جلوگیری می کند. (Wang et al., 2019). در مطالعه

۱۴۳ B و MG63 این ترکیب مانع تکثیر شده و القای آپوپتوز را باعث می شود که این عمل منجر به توقف فاز G0/G1 شده، بیان CDK ۲ و ۴ و ۶ و BCL-2 را کاهش داده و فعالیت Bax و کاسپاز ۳ را افزایش می دهد. همچنین فعالیت PI3K/Akt را در هر دو رده سلولی مهار می کند ( Zhang et al., 2017; Wang et al., 2016). در سلول های سرطانی MDA-MB-231 فرولیک اسید با معکوس کردن انتقال اپیتلیال-مزانشیمی در شرایط آزمایشگاهی متاستاز را سرکوب می کند. به علاوه، تهاجم سلولی را از طریق کاهش بیان mRNA MMP-9 مهار می کند (Zhang et al., 2016). سیناپیک اسید به صورت آزاد یا استری در غلات و مرکبات (*Citrus spp.*) و گیاهان مختلف مانند مریم گلی (*Salvia officinalis*) و آویشن (*Thymus vulgaris*) یافت می شود (Nićiforović and Abramović, 2014). این ترکیب فعالیت آنتی اکسیدانی خود را از طریق مهار رادیکال های آزاد و افزایش فعالیت آنتی اکسیدان های آنزیمی و غیر آنزیمی از جمله SOD، CAT و GSH اعمال می کند (Quinn et al., 2017). عصاره دی متیل سولفوکسیدی *Dianthus carmelitarum* که حاوی مقادیر زیادی سیناپیک اسید است در مقایسه با سلول های نرمال، اثر سمیت سلولی انتخابی را بر سلول های سرطان روده بزرگ انسانی (WiDr) اعمال می کند. همچنین، با توقف چرخه سلولی فاز S و القای آپوپتوز به واسطه کاهش MMP همراه است (Turan et al., 2019). در سلول های سرطان پروستات انسانی (PC-3) سیناپیک اسید فعالیت های ضد سرطانی خود را از طریق افزایش بیان Bax، کاسپاز ۳ و ۸، FAS، مهارکننده بافتی متالوپروتیناز (TIMP-1)، سیتوکروم c و کادرین (CDH) و کاهش بیان MMP-9 اعمال می کند. همچنین در سلول های LNCaP بیان کاسپاز ۳ و ۷، سیتوکروم c و Bax افزایش و بیان CDH2،

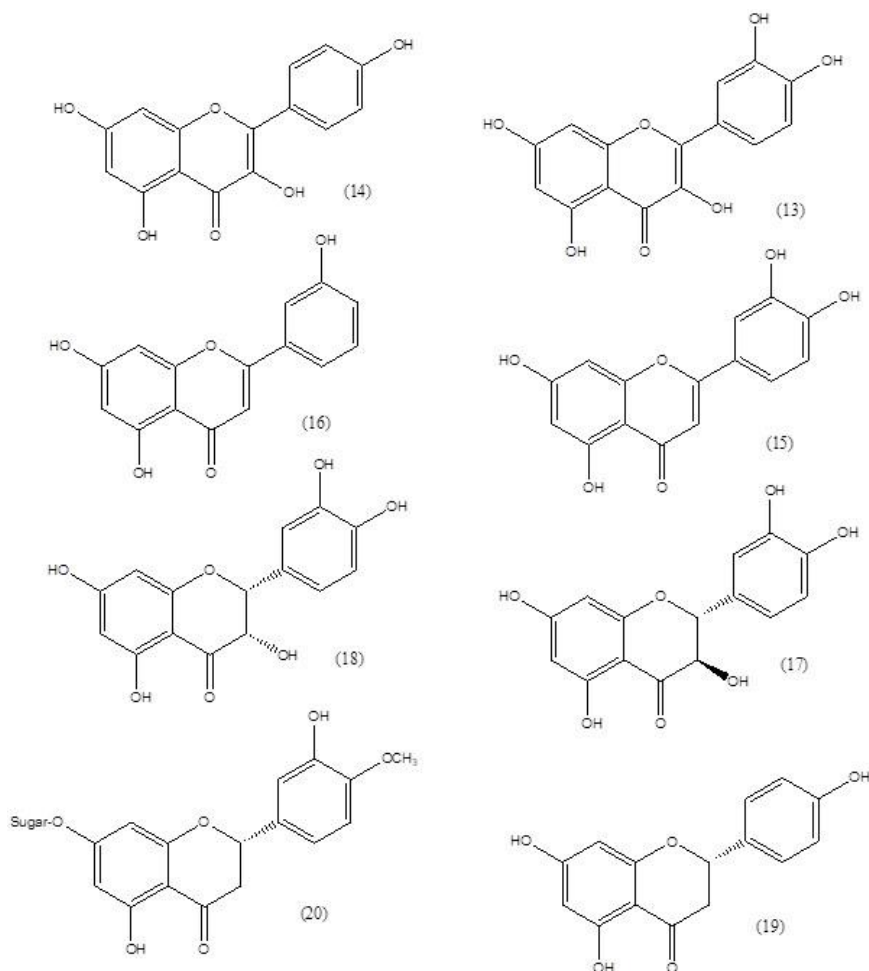
وسيله کربن سه واحدی به هم متصل اند ( Vermerris and Nicholson, 2008; Nishiumi et al., 2011).

**فلاونوئیدهای عمومی:** فلاونوئیدهای عمومی دارای سه حلقه شش ضلعی می باشند که دو تا از حلقه‌ها بفرم آروماتیک و یکی از حلقه‌ها هتروسیکل می باشند (شکل ۶). بطور کلی، فلاونوئیدها دارای حلقه‌های A، B و C هستند. حلقه A از تراکم سه مولکول مالونیل کوآنزیم A و حلقه B از پارا-کوماریل-کوآنزیم A سرچشمه می‌گیرد. در فلاونوئیدهای عمومی یکی از گروه‌های هیدروکسی در حالت متای حلقه A، اتم اکسیژن را به اشتراک می‌گذارد تا حلقه شش ضلعی هتروسیکلی تشکیل دهد. این حلقه‌های شش عضوی اکسیژن دار هتروسیکلی می‌تواند پیران، پیریلیم و یا حلقه پیرون باشد ( Vermerris and Nicholson, 2008).

فلاونوئیدهای عمومی دارای خواص زیادی همچون آنتی‌اکسیدانی، ضدسرطان و ضدالتهابی هستند و به شش دسته آنتوسیانین‌ها، فلاونول‌ها، فلاون‌ها، فلاوانون‌ها، ایزوفلاون‌ها و فلاوانول‌ها تقسیم می‌شوند (Kumar and Pandey, 2013). Flavonolها فراگیرترین فلاونوئیدهایی هستند که دارای خاصیت ضدسرطانی هستند و از آن جمله می‌توان به کوئرستین و کامفرول اشاره کرد که در گیاهانی همچون پیاز (*Allium cepa*)، تره‌فرنگی (*Allium ampeloprasum*) و کلم بروکلی (*Brassica oleracea*) یافت می‌شوند (Dias et al., 2021).

ای که توسط Messeha و همکاران انجام شد، رزمارینیک اسید نتایج اثرات ضدتکثیری و سمیت سلولی قابل توجهی را در رده‌های سلولی مورد آزمایش نشان داد. در مطالعه بر روی سلول‌های MDA-MB-231، رزمارینیک اسید باعث توقف سلول‌ها در فاز G0/G1، القای آپوپتوز که با توقف چرخه سلولی مرتبط بود. در مقابل، این ترکیب به طور قابل توجهی بیان mRNA های harakiri (HRK) و پروتئین BCL-2 را افزایش داد ( Messeha et al., 2020). همچنین، در موش‌های دارای سرطان سینه، رزمارینیک اسید به تنهایی و در ترکیب با پاکلیتاکسل اثرات ضد توموری را نشان داد ( Mahmoud et al., 2021). پاراکوماریک‌اسید، یک ایزومر فراوان از سینامیک اسید، باعث کاهش بقای سلول‌های سرطانی HCT-15 و HT-29 می‌شود. این ترکیب با افزایش سطح ROS، کاهش پتانسیل غشای میتوکندری و مهار چرخه سلولی در فاز G1، باعث مهار سلول‌های سرطان روده می‌شود (Tehami et al., 2023).

**فلاونوئیدها:** فلاونوئیدها ترکیباتی هستند که عهده دار رنگ برگ‌ها و سایه‌های زرد، قرمز و نارنجی در گل‌ها می‌باشند و همچنین می‌توانند رنگ‌های سبز و آبی با آهن به وجود بیاورند. این ترکیبات حاوی هسته C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>-C<sub>6</sub> هستند و بر اساس ساختار عمومی شان، به سه گروه اصلی فلاونوئیدهای عمومی، چالکون‌ها و اورون‌ها تقسیم می‌شوند. در هر گروهی، دو حلقه آروماتیک به



شکل ۶: ساختار شیمیایی برخی فلاونوئیدهای دارای خواص ضدسرطانی (کوئرستین (۱۳)، کائمفرول (۱۴)، Luteolin (۱۵)، کاتچین (۱۶)، کاتچین (۱۷)، اپی کاتچین (۱۸)، Naingenin (۱۹) و هسپریدین (۲۰)).

در بین فلاونوئیدها، کوئرستین دارای بیشترین خاصیت آنتی اکسیدانی است و چای ( *Camellia sinensis* )، گوجه فرنگی ( *Solanum lycopersicum* )، کلم بروکلی ( *Brassica oleracea* )، مرکبات ( *Citrus spp* )، انگور ( *Vitis spp.* )، سیب ( *Malus spp.* )، پیاز ( *Allium cepa* )، سبزیجات و میوه جات یافت می شود (David et al., 2016). اثرات حفاظتی این ترکیب بر روی DNA، نورون ها، کلیه ها، قلب و کبد در برابر عوامل آسیب زا مورد مطالعه قرار گرفته است. همچنین، کوئرستین اثرات ضدفشار خون، ضدآلرژی، ضد میکروبی، ضد ویروسی، ضدسرطانی و محافظت در برابر کاتاراکت دارد ( David et al., 2016). این ترکیب در سرطان های پستان، پروستات، سینه، ریه، کلون و تخمدان دارای قویترین رفتار درمانی است. این ترکیب طی مهار مسیر PKB/PI3/Akt، اثر ضد تکثیر در سلول های سرطانی دارد (Baghel et al., 2012). همچنین این ترکیب آپوپتوز را در سلول های سرطان سینه القا کرده و از رشد آنها جلوگیری می کند. بعلاوه، این ترکیب تکثیر سلولی را سرکوب می کند و باعث افزایش مرگ برنامه ریزی سلول ها می شود (Naidu et al., 2012). بعلاوه، این ترکیب بیان و عملکرد گیرنده آندروزن را در رده سلول های سرطانی پروستات (Lncap) مهار کرده و موجب تنظیم کاهشی گیرنده استروژن در رده

در بین فلاونوئیدها، کوئرستین دارای بیشترین خاصیت آنتی اکسیدانی است و چای ( *Camellia sinensis* )، گوجه فرنگی ( *Solanum lycopersicum* )، کلم بروکلی ( *Brassica oleracea* )، مرکبات ( *Citrus spp* )، انگور ( *Vitis spp.* )، سیب ( *Malus spp.* )، پیاز ( *Allium cepa* )، سبزیجات و میوه جات یافت می شود (David et al., 2016). اثرات حفاظتی این ترکیب بر روی DNA، نورون ها، کلیه ها، قلب و کبد در برابر عوامل آسیب زا مورد مطالعه قرار گرفته است. همچنین، کوئرستین اثرات ضدفشار خون، ضدآلرژی، ضد میکروبی، ضد ویروسی، ضدسرطانی و محافظت در برابر کاتاراکت دارد ( David et al., 2016). این ترکیب در سرطان های پستان، پروستات، سینه، ریه، کلون و تخمدان دارای قویترین رفتار درمانی است. این ترکیب طی مهار مسیر PKB/PI3/Akt، اثر ضد تکثیر در سلول های سرطانی دارد (Baghel et al., 2012). همچنین این ترکیب آپوپتوز را در سلول های سرطان سینه القا کرده و از رشد آنها جلوگیری می کند. بعلاوه، این ترکیب تکثیر سلولی را سرکوب می کند و باعث افزایش مرگ برنامه ریزی سلول ها می شود (Naidu et al., 2012). بعلاوه، این ترکیب بیان و عملکرد گیرنده آندروزن را در رده سلول های سرطانی پروستات (Lncap) مهار کرده و موجب تنظیم کاهشی گیرنده استروژن در رده

MB-231) دارد (Vrhovac Madunić et al., 2018). همچنین، این ترکیب توانایی مهار متاستاز القا شده توسط فاکتور رشد هپاتوسیت را در موش‌های مبتلا به تومور دارد. این ترکیب بیان و فعالیت برخی فاکتورهای مهم رشد تومور و پیشبرد آنژیوژن از جمله VEGF و hypoxia-inducible factor 1a (HIF-1a) را در سلول‌های سرطان تخمدان و موش‌های مبتلا به تومور مهار کرده و از فعال شدن مسیر PI3K/AKT/p70S6K1 که مسیر کلیدی در تنظیم رشد تومور و آنژیوژن است جلوگیری می‌کند (Fang et al., 2005). همچنین، نقش apigenin در مهار رشد و تکثیر سلولی از طریق مهار آنزیم Phosphatidylinositol 3- Kinase به اثبات رسیده است (Way et al., 2004).

Flavanolها یا flavan-3-olها فلاونوئیدهای هستند که در چای (*Camellia sinensis*)، انگور (*Vitis spp.*)، سیب (*Malus spp.*) و لیمو (*Citrus limon*) یافت می‌شوند و دارای خواص بیولوژیکی زیادی همون آنتی اکسیدان و ضد سرطان است. از مهمترین ترکیبات این دسته می‌توان به مشتقات کاتچین موجود در گیاهانی همچون چای اشاره کرد (Kumar and Pandey 2013). بیشتر اثرات ضد سرطانی چای با واسطه وجود ترکیب کاتچین و مشتقات آن می‌باشد که از مهمترین آنها می‌توان به (-)-epigallocatechin-3-gallate اشاره کرد. این ترکیب قوی‌ترین قدرت بازدارندگی را دارد و پیوسته از آن (-)-epicatechin-3-gallate، (-)-epicatechin و epigallocatechin (-) دارای بیشترین قدرت بازدارندگی هستند (Li et al., 2022). مطالعات نشان داده است که مخلوط‌های کاتچین‌ها به دلیل اثر هم افزایی، فعالیت ضد تومور بهتری نسبت به (-)-epigallocatechin-3-gallate خالص دارند. کاتچین‌های موجود در چای پتانسیل‌های ضدسرطان

سلولی سرطان پستان حساس به استروژن (MCF7) می‌شود (Xing et al., 2001).

Kaempferol ترکیب شناخته شده ای است و پتانسیل ضد سرطانی و آنتی اکسیدانی قابل توجهی را از خود نشان می‌دهد (Qattan et al., 2022; Imran et al., 2019). این ترکیب می‌تواند فرآیندها و فعالیت‌های مرتبط با سرطان همچون چرخه سلولی، استرس اکسیداتیو، آپوپتوز، تکثیر، متاستاز و رگ زایی را تنظیم کند. خواص ضد سرطانی این ترکیب در درجه اول از طریق مدولاسیون آپوپتوز، اندوتلیال عروقی (VEGF) مسیرهای سیگنال دهی رخ می‌دهد (Qattan et al., 2022; Imran et al., 2019). خاصیت ضد سرطانی Kaempferol در چندین مطالعه *in vivo* و *in vitro* مورد شناسایی قرار گرفته است (Imran et al., 2019). این فلاونوئید همچنین، خواص ضدسرطانی Kaempferol با تمرکز بر توانایی آن در هدف قرار دادن مسیرهای سیگنالینگ مولکولی مانند مسیرهای سیگنالینگ VEGF، STAT، p53، PI3K-AKT و NF-kB مورد بررسی قرار گرفته است (Qattan et al., 2022).

Flavoneها عمدتاً از گلیکوزیدهای Luteolin و Apigenin تشکیل شده اند و در مواد غذایی مانند پیاز (*Allium cepa*)، کرفس (*Apium graveolens*) و انگور (*Vitis spp.*) یافت می‌شوند و دارای خواص گسترده‌ای از جمله ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدانی و ضد سرطان هستند (Hostetler et al., 2017; Khan et al., 2021). Apigenin یک مکمل طبیعی گیاهی است که ترکیب اصلی در برخی گیاهان از جمله بابونه و کرفس می‌باشد (Shankar et al., 2017). مطالعات انجام گرفته نشان داده است که apigenin با مهار فسفریلاسیون Akt و مهار مسیر PI3K/Akt نقش مهمی را بر علیه سلول‌های سرطان سینه (MDA-

flavanone کتون‌های معطر و بی رنگی هستند که از فلاون به دست می آیند و اغلب به صورت گلیکوزید در گیاهان وجود دارند. این ترکیبات در مرکبات (*Citrus spp.*)، گوجه فرنگی (*Solanum lycopersicum*) و سایر گیاهان معطر مانند نعناع (*Mentha piperita*) یافت می شوند و از مهمترین ترکیبات این دسته که توانایی مهار سلول‌های سرطانی را دارند می توان به هسپریدین و Naingenin اشاره کرد (Dias et al., 2021).

Naingenin از فراوانترین فلاونوئیدهای موجود در مرکبات (*Citrus spp.*) می باشد. Naingenin باعث مهار سلول‌های سرطان خون (-leukemic THP cells) می شود (Park et al., 2008). همچنین این ترکیب باعث افزایش مرگ سلولی، افزایش تشکیل اجسام آپوپتوتیک و پروتئین‌های آپوپتوتیک و افزایش قطعه قطعه شدن DNA سلول‌های سرطانی می شود. افزایش آپوپتوز می تواند از طریق مهار فعالیت مسیر PI3K/Akt، افزایش فعالیت پروتئین‌های caspase، تنظیم کاهش Bcl-2 (پروتئین آنتی آپوپتوتیک) و تنظیم افزایش Bax انجام گیرد (Lim et al., 2017). در مطالعه دیگر، مشخص شد که Naingenin نقش مهاری را بر علیه سلول‌های سرطان سینه (MDA-MB-231) از طریق مهار فسفریلاسیون Akt و مهار مسیر PI3K/Akt دارد (Bao et al., 2016). در مطالعه دیگری که بر روی مشتق Naingenin انجام گرفت مشخص شد که این ترکیب با افزایش فعالیت مسیر caspases-3/-8/-9، تنظیم افزایشی Bax، تنظیم کاهش فاکتور آنتی بیوتیک Bcl-2 و مهار مسیر PI3K/Akt، دارای خاصیت ضدسرطانی بر علیه سلول‌های سرطان ریه (رده سلولی A549) می باشد (Kim et al., 2012).

هسپریدین ترکیب فلاوانون گلیکوزیده هست که در گیاهان متعلق به خانواده مرکبات وجود دارد. در

زایی و ضد جهش زایی متعددی را در سرطان‌های انسان از جمله سینه، مری، پروستات، معده، روده کوچک، روده بزرگ، کبد و ریه نشان داده اند (Fujiki et al., 2015). بعلاوه، با توجه به مدل‌های حیوانی القا شده شیمیایی یا ژنتیکی از تومورها و رده‌های سلولی مختلف سرطانی، اعتقاد بر این است که عصاره چای سبز، مخلوط کاتچین چای یا (-)-epigallocatechin-3-gallate خالص می توانند بر فرآیند سرطان‌زایی در شروع، گسترش و رشد تومور تأثیر بگذارند (Singh et al., 2011). براساس گزارشات، کاتچین‌های چایی می توانند آپوپتوز و توقف چرخه سلولی را القا کنند و گیرنده تیروزین کیناز (RTKs) را به شیوه‌ای مفید هدف قرار دهند و تلومراز را در رده‌های سلولی مهار کنند (Vidak et al., 2015). علاوه بر این، این ترکیبات می توانند هم به عنوان جاروب کننده رادیکال‌های آزاد و هم به عنوان مولد گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) عمل کنند. همچنین این ترکیبات دارای اثر دمتیلاسیون قوی هستند و می توانند به عنوان اصلاح کننده‌های اپی ژنتیکی، تنظیم اپی ژنتیکی فرآیند سلولی و ژن‌های سرکوبگر تومور از طریق مهار وضعیت متیلاسیون DNA، یا اصلاح هیستون و بیان miRNA مورد استفاده قرار گیرند (Mitra and Dash, 2018). همچنین بر اساس تحقیقات معلوم گردیده است که کاتچین‌های چای ممکن است با بیش از یک مکانیسم، فعالیت‌های بازدارنده سرطان را با اهداف مولکولی متعدد نشان دهد و این ترکیبات در ابتدا به یک یا چند پروتئین هدف متصل می شود که ممکن است گیرنده‌های غشایی، کینازها یا سایر آنزیم‌ها باشند، این فعالیت‌ها می توانند منجر به تنظیم سیگنال‌های کلیدی و مسیرهای متابولیکی شوند که برای رشد سلول‌های بدخیم ضروری هستند (Nishikawa et al., 2006).

متالوپروتئین ماتریکس (MMP9) و با کاهش بیان حدود ۱۱ ژن، از جمله فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، این ترکیبات می‌تواند رشد و تکثیر سلولی را در مرحله G2/M متوقف کند. علاوه بر این، آنها می‌تواند بیان گانگلیوزیدها و سایر آنتی ژن‌های کربوهیدراتی را تغییر دهد تا تشخیص ایمنی آنها را تسهیل کند (Ravindranath et al., 2004; Li et al., 2012).

آنتوسیانین‌ها دسته‌ای از فلاونوئیدهای محلول در آب هستند که اثرات ضد توموری بالقوه آنها بر اساس طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی از جمله آنتی اکسیدان، ضد التهاب، ضد جهش زایی، القای تمایز، مهار تکثیر با تعدیل مسیرهای انتقال سیگنال، القای توقف چرخه سلولی و تحریک آپوپتوز یا اتوفاژی سلول‌های سرطانی، ضد متاستاز، معکوس کردن مقاومت دارویی سلول‌های سرطانی و افزایش حساسیت آنها به شیمی درمانی می‌باشد (Kong et al., 2003; Salehi et al., 2020). فعالیت ضدسرطانی عصاره‌های انگور و زغال اخته غنی از آنتوسیانین را در برابر سرطان روده بزرگ مورد بررسی قرار دادند. نتایج نشان داد که همه عصاره‌ها رشد سلول‌های سرطان کولون (HT-29) را مهار کردند (Afaq et al., 2007). مطالعه دیگری نشان داد که delphinidin در شرایط آزمایشگاهی بر روی سلول‌های PC3 موثر است و مشخص کرد که آیا این نتایج در مدل‌های *in vivo* نیز قابل مشاهده است یا خیر. دوزهای delphinidin برای حیوانات سمی نبود، زیرا آنها وزن کم نکردند و بر میزان غذای مصرفی آنها تأثیری نداشت. پس از اندازه‌گیری به مدت ۱۲ هفته، تفاوت بین تومورهای دو گروه (شاهد و درمان) معنی دار بود که نشان دهنده اثر ضد رگ زایی بر سلول‌های تومور است (Hafeez et al., 2008).

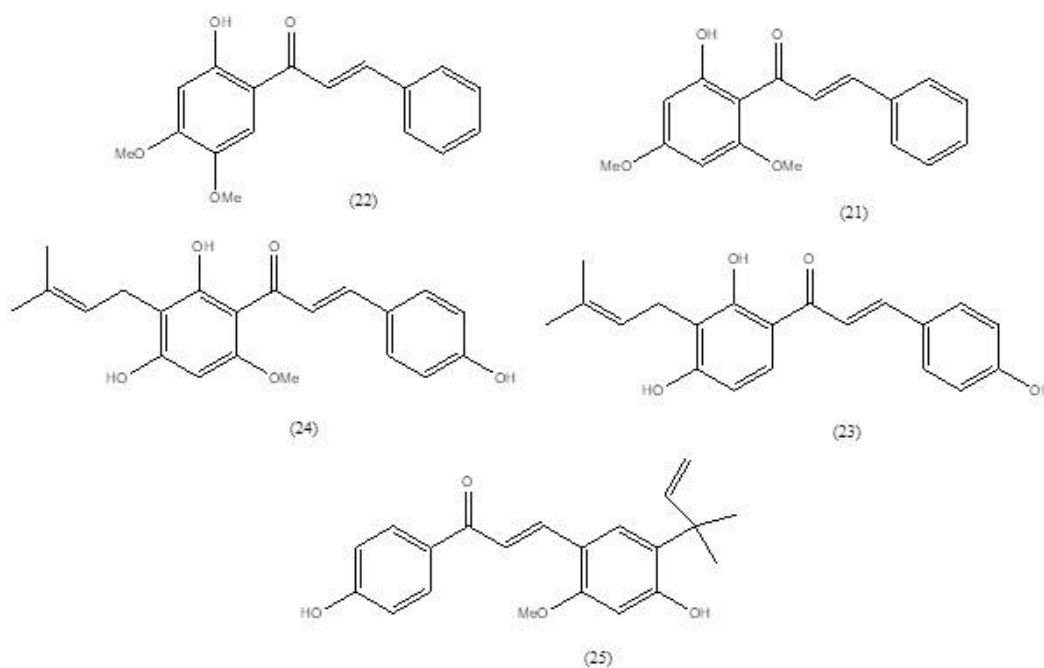
بدن، این ترکیب در مجرای گوارشی به وسیله آنزیم‌های خاص هیدرولیز گردیده و بخش قندی آن حذف شده و ماده جدیدی بنام هسپرتین تولید می‌شود. هسپرتین فعالیت آنزیمی مرتبط با دفاع آنتی اکسیدانی را افزایش می‌دهد و با مهار رگزایی، القای آپوپتوز و توقف چرخه سلولی در فاز G1 از خود خاصیت ضدسرطانی نشان می‌دهد (Ye et al., 2012). اثر هسپرتین بر روی سطح ROS سلول‌های بنیادی و تمایز یافته مورد بررسی قرار گرفته است (Zhang et al., 2015). Zhang و همکاران نشان دادند که این ترکیب فعالیت آنتی اکسیدانی همچون گلوکاتیون پراکسیداز، کاتالاز و سوپراکسید دیسموتاز را کاهش می‌دهد و منجر به عدم توازن اکسیدان/آنتی اکسیدانی سلول‌ها می‌شود و از این طریق باعث ایجاد خواص ضدسرطانی می‌شود (Zhang et al., 2015). همچنین، هسپرتین باعث تجمع ROS در سه رده سلول تمایز یافته سرطان معده شامل MGC-803، HGC-27 و SGC-7901 می‌شود بطوریکه بیش از نیمی از سلول‌های سرطان معده (رده SGC-7901) از بین می‌روند (Zhang et al., 2015). همچنین، Lee و همکاران پی بردند که هسپرتین باعث کاهش تولید ROS در سلول‌های 3T3-L1 در طول فرایند تمایز آدیپوسیت می‌شود (Lee et al., 2017).

Isoflavoneها فلاونوئیدهایی هستند که شباهت‌های ساختاری با استروژن دارند و بیشتر در گیاهان حبوبات یافت می‌شوند. منبع اصلی ایزوفلاون‌ها در رژیم غذایی انسان سویا و محصولات فرآوری شده آن است. از مهمترین ترکیبات این دسته می‌توان به genistein و daidzein اشاره کرد. این ترکیبات پروتئین تیروزین کیناز (PTK) را مهار کرده و توپوایزومراز II را که در همانندسازی، رونویسی و ترمیم DNA شرکت می‌کند، مهار می‌کند. با مسدود کردن فعالیت‌های PTK، توپوایزومراز II و



آنتی اکسیدان می باشند (Salehi et al., 2021; Tekale et al., 2020). از مهمترین خواص چالکون‌ها می توان به خاصیت ضدسرطانی آن اشاره کرد که از طریق مکانیسم‌های مختلف همچون القای آپوپتوز انجام می‌گیرد.

چالکون‌ها: چالکون‌ها فلاونوئیدهای زنجیر بازی هستند که در آنها دو حلقه آروماتیک توسط سه کربن سیستم  $\alpha$  و  $\beta$  کربنیل غیر اشباع به یکدیگر متصل شده است (شکل ۷). این ترکیبات خواص بیولوژیکی بسیاری همچون ضدقارچ، ضدویروس، ضدالتهاب و



شکل ۷: ساختار شیمیایی برخی چالکون‌های دارای خواص ضدسرطانی (Flavokawain B (۲۱)،

۲-هیدروکسی-۴-و-۵-دی متوکسی چالکون (۲۲)، لیکوچالکون A (۲۳)، گزانتومول (۲۴) و ایزوباواچالکون (۲۵)).

این طریق القای آپوپتوز را باعث می‌شود. به‌علاوه، این ترکیب باعث توجه چرخه سلولی سلول‌های سرطان ریه (رده A549) در فاز G1 می‌شود (Sakai et al., 2012).

۲-هیدروکسی-۴-و-۵-دی متوکسی چالکون باعث مهار سلول‌های سرطان ریه (NSCLC) می‌شود. همچنین میزان گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) را افزایش، سیکل سلولی را متوقف و گیرنده‌های مرگ DR5 را افزایش می‌دهد و از این طریق باعث القای آپوپتوز و مرگ سلولی می‌شود. علاوه بر این، القای آپوپتوز می‌تواند از طریق مهار C-flip و افزایش TRAIL انجام گیرد (Yang et al., 2013). ترکیباتی همچون

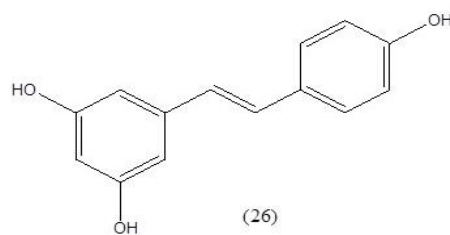
Flavokawain B یک ترکیب چالکونی است و بیان پروتئین‌های پیش آپوپتوزی همچون BIM و PUMA را افزایش داده و میزان پروتئین‌های آنتی‌آپوپتیک را کاهش می‌دهد و از این طریق با القای آپوپتوز باعث مرگ سلولی می‌شود. همچنین، Flavokawain B کاسپازهای ۸، ۹، ۳ و ۷ را فعال کرده و باعث افزایش بیان گیرنده‌های مرگ می‌شود و سبب کاهش بیان IAP (مهار کننده کاسپاز) می‌گردد. همچنین، این ترکیب با از دست دادن دو گروه متوکسی در حالت اورتوی خود، تبدیل به ترکیبی می‌شود که پروتئین‌های مهار کننده فسفوریلاسیون Rb و cdc2 را مهار کرده و بیان پروتئین p53 را افزایش می‌دهد و از

لیکوچالکون A، گزانتومول و ایزوباواچالکون، چالکون‌های هیدروکسیله‌ای هستند که دارای گروه آلکیل می‌باشند. ترکیبات مذکور اثرات سمیت سلولی و آپوپتوزی خود را از طریق گیرنده‌های مرگ (TRAIL-R2) و احتمالاً از مسیر خارجی اعمال می‌کند (Szliszka et al., 2012).

**استیلین‌ها:** استیلین‌ها ترکیبات پلی فنولی هستند که دارای اسکلت کلی C6-C2-C6 هستند و دارای خواص بیولوژیکی زیادی همچون آنتی اکسیدان، ضد سرطان، ضدالتهاب، ضدویروس و ضد میکروبی هستند. از مهمترین ترکیب این دسته که دارای خواص ضدسرطانی هست می‌توان به رزوراترول اشاره کرد (Teka et al., 2022).

رزوراترول (شکل ۸) ترکیب پلی فنولی است و در برخی گیاهان همچون زغال آخته (*Cornus mas*) و انگور (*Vitis spp.*) یافت می‌شود. بر اثر گزارشات منتشر شده، بیشترین میزان رزوراترول در پوست انگور وجود دارد. رزوراترول خواص بیولوژیکی زیادی همچون ضد میکروبی، ضدانتقادی، آنتی اکسیدانی، ضدالتهابی و ... را دارد. این ترکیب می‌تواند در هر سه مرحله آغازی، انتشار، توسعه و

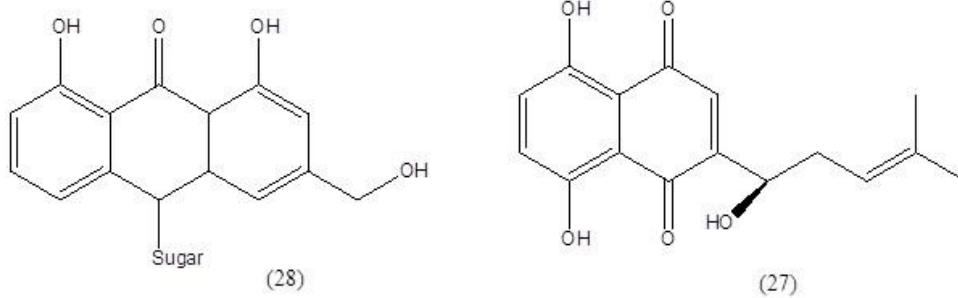
پیشرفت سرطان موثر باشد. از مکانیسم‌های ضدسرطانی این ترکیب می‌توان به اثر گرواکسیدانی در سلول‌های سرطان و آنتی اکسیدانی در سلول‌های نرمال، توقف سیکل سلولی، القای مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوز)، مهار آنژیوژنز و تکثیر سلولی، کاهش التهاب و رگ زایی، و کاهش توان زیستی سلول‌ها اشاره کرد (Bishayee, 2009). تحقیقات انجام گرفته بر روی انواع مختلف سلول‌های سرطانی شامل MDA-MB231، T47D و MCF-7 نشان می‌دهد که این ماده سبب کاهش بیان Bcl-2 و افزایش بیان Bax می‌شود که در نتیجه آن نسبت Bcl-2/Bax کاهش می‌یابد. همچنین، این ماده بیان ژن P53 را افزایش می‌دهد. به‌علاوه، در اثر استفاده از این ماده فعالیت کاسپازهای ۳ و ۹ افزایش می‌یابد که همه این عوامل باعث القای آپوپتوز می‌شوند (Bishayee, 2009; Sinha et al., 2016; Han et al., 2015; Krakowsky and Tollefsbol, 2015; Sakamoto et al., 2010). به‌علاوه، مشخص شد که رزوراترول باعث کاهش بیان ژن‌هایی همچون Cyclin D1 و Cyclin D2 می‌شود که این ژن‌ها مستقیماً در تکثیر سلولی و چرخه سلولی نقش مهمی دارند (Schneider et al., 2001).



شکل ۸: ساختار شیمیایی رزوراترول (۲۶) (ترکیب متعلق به استیلین‌ها).

شوند. همچنین برخی از ترکیبات آنتراکینونی در گیاه آلوئه‌ورا نیز یافت می‌شود (Taghavi et al., 2020; Mollaei et al., 2019; Lotfizadeh et al., 2023). مهمترین ترکیبات این دسته که دارای خواص ضدسرطانی است می‌توان به آلوئین و شیکونین (شکل ۹) اشاره کرد.

**آنتراکینون و نفتوکینون‌ها:** آنتراکینون و نفتوکینون‌ها گروهی از ترکیبات فنولی طبیعی هستند که به ترتیب دارای اسکلت کلی ۹ و ۱۰-آنتراکینون و ۱-۴-نفتوکینون هستند. برخی از این ترکیبات دارای خاصیت ضدویروسی، ضدالتهابی و آنتی اکسیدانی بوده و در گیاهانی خانواده گل‌گاوزبان یافت می‌شود.



شکل ۹: ساختار شیمیایی برخی ترکیبات آنتراکینونی و نفتوکینونی دارای خواص ضدسرطانی (شیکونین (۲۷) و آلوئین (۲۸)).

مکانیسم‌های مرگ سلول‌های سرطانی القا شده با شیکونین می‌تواند به مهار گلیکولیز سلول سرطانی از طریق هدف‌گیری پیرووات کیناز PKM2 یا M2 و افزایش بیان P53 اشاره کرد. به‌علاوه، شیکونین باعث افزایش تولید گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) می‌شود که این فرایند باعث سمیت سلول‌های سرطانی شده و آپوپتوز وابسته به کاسپاز را ایجاد می‌کند. از مکانیسم‌های دیگر شیکونین می‌توان به تنظیم کاهشی بیان ماتریکس متالو پروتیناز (MMP) با میانجی‌گری فاکتور کاپا B هسته‌ای (NF-kB) اشاره کرد که در نتیجه این عمل ویژگی تهاجمی و متاستاز تومور کاهش می‌یابد. به‌علاوه، این ترکیب باعث القا آپوپتوز، نکروز و پیری سلول‌های سرطانی از طریق افزایش بیان ژن سرکوبگر تومور P53 می‌شود. همچنین تحقیقات نشان داده‌اند که این ترکیب باعث افزایش سطوح کاسپاز ۳، P16 و P53 می‌شود و همزمان با آن، انتشار سیتوکروم C از میتوکندری به سیتوزول نیز مشاهده می‌گردد (Yadav et al., 2022; Wang et al., 2020; Cheng et al., 2008).

#### نتیجه‌گیری

فنول‌ها ترکیباتی هستند که از گیاهان دارویی و معطر به‌دست می‌آیند و در بسیاری از محصولات غذایی مانند سبزیجات و میوه جات یافت می‌شوند.

یکی از مهمترین ترکیبات آلوئه ورا، آلوئین است. این ترکیب با جلوگیری از تکثیر برخی از انواع سلول‌های سرطانی، از قبیل شش، گلیوما سنگفرشی و تومور نورواکتودرمال باعث مهار مهاجرت سلول‌های سرطانی به وسیله‌ی کاهش فعالیت پیوند DNA، عامل هسته‌ای K-light از سلول‌های فعال شده‌ی B شده است (Lin et al., 2011; Pan et al., 2013; Masaldan and Iyer, 2014; Suboj et al., 2012).

شیکونین یک ترکیب نفتوکینونی گیاهی است که دارای خواص دارویی زیادی از جمله ضددیابت، ضدالتهاب، ضد میکروب، ضدسرطان و آنتی‌اکسیدان است. این ترکیب در ریشه بسیاری از گونه‌های خانواده گل‌گاوزبان یافت می‌شود (Taghavi et al., 2020; Mollaei et al., 2019). این ترکیب باعث القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی انسانی مختلف همچون سلول‌های MCF-7، سلول‌های اپیتلیال سرویکال، سلول‌های کولورکتال، سلول‌های ملانومای بدخیم A375-S2، سلول‌های هیپاتوما SK-Hep-1 و سلول‌های HL-60 لوکمیای پرمنوسیتیک می‌شود (Staniforth et al., 2004; Chen et al., 2002; Chen et al., 2003). همچنین، شیکونین باعث مهار فعالیت‌های آنزیم توپوایزومراز می‌شود. این توپوایزومراز نقش اساسی در تنظیم DNA سلول‌های سرطانی (تکثیر، نوترکیبی و رونویسی) دارد. از دیگر

شده در ایران در تولید ترکیبات ضدسرطانی جدید در اختیار خوانندگان قرار دهد و محققین می توانند در راستای تهیه عصاره‌های گیاهان و میوه جات معرفی شده و خالص سازی ترکیبات فنولی ارزشمند آنها و بدنبال آن فرموله کردن این ترکیبات دارویی، مطالعاتی در مقیاس آزمایشگاهی و صنعتی انجام دهند.

#### سپاسگزاری

از حمایت مالی دانشگاه شهید مدنی آذربایجان و دانشگاه علوم پزشکی شهید بهشتی برای انجام این کار پژوهشی تشکر می شود.

#### تعارض منافع

تعارض منافی بین نویسندگان وجود ندارد.

این ترکیبات بر اساس ساختار شیمیایی به گروه‌های مختلف طبقه بندی می شوند. این ترکیبات خواص ضدسرطانی خود را از طریق مکانیسم‌های مختلف همچون افزایش تمایز و تغییر شکل در سلول‌های طبیعی، تقویت پروتئین‌های سرکوب‌کننده تومور، مدولاسیون سطوح ROS، مهار کانال‌های سیگنال انکوژنیک کنترل‌کننده تکثیر سلولی، آنژیوژنز و آپوپتوز و توقف چرخه سلولی اعمال می‌کنند. همچنین، فعالیت و مکانیسم ضدسرطانی یک ترکیب فنولی از ترکیب فنولی دیگر به دلیل تفاوت در ساختار آنها و وجود گروه‌های مختلف بر روی آنها (گروه‌های هیدروکسی، متوکسی، زنجیره جانبی غیرقطبی و غیره) می‌تواند متفاوت باشد. این مقاله اطلاعات مفیدی را برای درک پتانسیل گیاهان و میوه جات بومی یا کشت

#### References

- Abotaleb, M., Liskova, A., Kubatka, P. and Büsselberg, D. 2020. Therapeutic potential of plant phenolic acids in the treatment of cancer. *Biomolecules*. 10(2): 221.
- Afaq, F., Syed, D.N., Malik, A., Hadi, N., Sarfaraz, S., Kweon, M.H., et al. 2007. Delphinidin, an anthocyanidin in pigmented fruits and vegetables, protects human HaCaT keratinocytes and mouse skin against UVB-mediated oxidative stress and apoptosis. *Journal of Investigative Dermatology*. 127(1): 222-232.
- Aijaz, M., Keserwani, N., Yusuf, M., Ansari, N.H., Ushal, R. and Kalia, P. 2022. Chemical, biological, and pharmacological prospects of caffeic acid. *Biointerface Research in Applied Chemistry*. 13: 324.
- Alam, M., Ahmed, S., Elsbali, A.M., Adnan, M., Alam, S., Hassan, M.I., et al. 2022. Therapeutic implications of caffeic acid in cancer and neurological diseases. *Frontiers in Oncology*. 12: 1-18.
- Al Mamari, H.H. 2021. Phenolic compounds: Classification, chemistry, and updated techniques of analysis and synthesis. *Phenolic compounds-chemistry, synthesis, diversity, non-conventional industrial, pharmaceutical and therapeutic applications*, 10.
- Anantharaju, P.G., Gowda, P.C., Vimalambike, M.G. and Madhunapantula, S.V. 2016. An overview on the role of dietary phenolics for the treatment of cancers. *Nutrition Journal*. 15(1): 1-16.
- Attoub, S., Sperandio, O., Raza, H., Arafat, K., Al-Salam, S., Al-Sultan, M.A., et al. 2013. Thymoquinone as an anticancer agent: evidence from inhibition of cancer cells viability and invasion in vitro and tumor growth in vivo. *Fundamental & Clinical Pharmacology*. 27(5): 557-569.
- Aybastier, Ö., Dawbaa, S., Demir, C., Akgün, O., Ulukaya, E. and Arı, F. 2018. Quantification of DNA damage products by gas chromatography tandem mass spectrometry in lung cell lines and prevention effect of thyme antioxidants on oxidative induced DNA damage. *Mutation Research - Fundamental and Molecular Mechanisms*. 808: 1-9.
- Badhani, B., Sharma, N. and Kakkar, R. 2015. Gallic acid: A versatile antioxidant with promising therapeutic and industrial applications. *RSC Advances*. 5(35): 27540-27557.
- Baghel, S.S., Shrivastava, N., Baghel, R.S., Agrawal, P. and Rajput, S. 2012. A review of quercetin: antioxidant and anticancer properties. *World Journal of Pharmaceutical Sciences*. 1(1): 146-160.
- Bai, J., Zhang, Y., Tang, C., Hou, Y., Ai, X., Chen, X., et al. 2021. Gallic acid: Pharmacological activities and molecular mechanisms involved in inflammation-related diseases. *Biomedical and Pharmacology Journal*. 133: 110985.

- Bakrim, S., El Omari, N., El Hachlafi, N., Bakri, Y., Lee, L.H., et al. 2022. Dietary phenolic compounds as anticancer natural drugs: recent update on molecular mechanisms and clinical trials. *Foods*. 11(21): 3323.
- Balasundram, N., Sundram, K. and Samman, S. 2006. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry*. 99(1): 191-203.
- Bao, L., Liu, F., Guo, H.B., Li, Y., Tan, B.B., Zhang, W.X. and Peng, Y.H. 2016. Naringenin inhibits proliferation, migration, and invasion as well as induces apoptosis of gastric cancer SGC7901 cell line by downregulation of AKT pathway. *Tumor Biology*. 37: 11365-11374.
- Bhavani, P., Subramanian, P. and Kanimozhi, S. 2017. Preventive efficacy of vanillic acid on regulation of redox homeostasis, matrix metalloproteinases and cyclin D1 in rats bearing endometrial carcinoma. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 32: 429-436.
- Bhosale, P.B., Ha, S.E., Vetrivel, P., Kim, H.H., Kim, S.M. and Kim, G.S. 2020. Functions of polyphenols and its anticancer properties in biomedical research: a narrative review. *Translational Cancer Research*. 9(12): 7619.
- Bishayee, A. 2009. Cancer Prevention and Treatment with Resveratrol: From Rodent Studies to Clinical Trials Resveratrol and Cancer: In Vivo and Clinical Studies. *Cancer Prevention Research*. 2(5): 409-418.
- Bouzaïene, N.N., Jaziri, S.K., Kovacic, H., Chekir-Ghedira, L., Ghedira, K. and Luis, J. 2015. The effects of caffeic, coumaric and ferulic acids on proliferation, superoxide production, adhesion and migration of human tumor cells in vitro. *European Journal of Pharmacology*. 766: 99-105.
- Cheng, Y.W., Chang, C.Y., Lin, K.L., Hu, C.M., Lin, C.H. and Kang, J.J. 2008. Shikonin derivatives inhibited LPS-induced NOS in RAW 264.7 cells via downregulation of MAPK/NF- $\kappa$ B signaling. *Journal of Ethnopharmacology*. 120(2): 264-271.
- Chang, W.C., Hsieh, C.H., Hsiao, M.W., Lin, W.C., Hung, Y.C. and Ye, J.C. 2010. Caffeic acid induces apoptosis in human cervical cancer cells through the mitochondrial pathway. *Taiwanese Journal of Obstetrics and Gynecology*. 49(4): 419-424.
- Chen, X., Yang, L., Oppenheim, J.J. and Howard, O.Z. 2002. Cellular pharmacology studies of shikonin derivatives. *Phytotherapy Research*. 16(3): 199-209.
- Chen, X., Yang, L., Zhang, N., Turpin, J.A., Buckheit, R.W., Osterling, C., et al. 2003. Shikonin, a component of Chinese herbal medicine, inhibits chemokine receptor function and suppresses human immunodeficiency virus type 1. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 47(9): 2810-2816.
- Dastjerdi, M.N., Mehdiabady, E.M., Iranpour, F.G., Bahramian, H. 2016. Effect of Thymoquinone on P53 gene expression and consequence apoptosis in breast cancer cell line. *International Journal of Preventive Medicine*. 14(7): 66.
- Eroğlu, C., Avcı, E., Vural, H. and Kurar, E. 2018. Anticancer mechanism of Sinapic acid in PC-3 and LNCaP human prostate cancer cell lines. *Genes*. 671: 127-134.
- Eroğlu, C., Seçme, M., Bağcı, G. and Dodurga, Y. 2015. Assessment of the anticancer mechanism of ferulic acid via cell cycle and apoptotic pathways in human prostate cancer cell lines. *Tumor Biology*. 36: 9437-9446.
- Espindola, K.M.M., Ferreira, R.G., Narvaez, L.E.M., Silva Rosario, A.C.R., Da Silva, A.H.M., Silva, A.G.B., et al. 2019. Chemical and pharmacological aspects of caffeic acid and its activity in hepatocarcinoma. *Frontiers in Oncology*. 9: 541.
- Fahrioğlu, U., Dodurga, Y., Elmas, L. and Seçme, M. 2016. Ferulic acid decreases cell viability and colony formation while inhibiting migration of MIA PaCa-2 human pancreatic cancer cells in vitro. *Gene*. 576(1): 476-482.
- Fan, K., Li, X., Cao, Y., Qi, H., Li, L., Zhang, Q. and Sun, H. 2015. Carvacrol inhibits proliferation and induces apoptosis in human colon cancer cells. *Anti-cancer Drug*. 26(8): 813-823.
- Fang, J., Xia, C., Cao, Z., Zheng, J.Z., Reed, E. and Jiang, B.H. 2005. Apigenin inhibits VEGF and HIF-1 expression via PI3K/AKT/p70S6K1 and HDM2/p53 pathways. *FASEB Journal*. 9(3): 342-353.
- Gali-Muhtasib, H., Diab-Assaf, M., Boltze, C., Al-Hmaira, J., Hartig, R., Roessner, A., et al. 2004. Thymoquinone extracted from black seed triggers apoptotic cell death in human colorectal cancer cells via a p53-dependent mechanism. *International Journal of Oncology*. 25(4): 857-866.
- Gong, J., Zhou, S. and Yang, S. 2019. Vanillic acid suppresses HIF-1 $\alpha$  expression via inhibition of mTOR/p70S6K/4E-BP1 and Raf/MEK/ERK pathways in human colon cancer HCT116 cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 20(3): 465.
- Grigalius, I. and Petrikaite, V. 2017. Relationship between antioxidant and anticancer activity of trihydroxyflavones. *Molecules*. 22(12): 2169.

- Han, G., Xia, J., Gao, J., Inagaki, Y., Tang, W. and Kokudo, N. 2015. Anti-tumor effects and cellular mechanisms of resveratrol. *Drug Discoveries & Therapeutics*. 9(1): 1-12.
- Haron, A.S., Syed Alwi, S.S., Saiful Yazan, L., Abd Razak, R., Ong, Y.S., Zakarial Ansar, F.H., et al. 2018. Cytotoxic effect of thymoquinone-loaded nanostructured lipid carrier (TQ-NLC) on liver cancer cell integrated with hepatitis B genome, Hep3B. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018: 1549805.
- Hostetler, G.L., Ralston, R.A. and Schwartz, S.J. 2017. Flavones: Food sources, bioavailability, metabolism, and bioactivity. *Advances in Nutrition*. 8(3): 423-435.
- Hu, W., Guan, Y. and Feng, K. 2022. Biosynthesis of phenolic compounds and antioxidant activity in fresh-cut fruits and vegetables. *Frontiers in Microbiology*. 13: 906069.
- Hu, J., Lin, S., Huang, J.J. and Cheung, P.C. 2018. Mechanistic study of the in vitro and in vivo inhibitory effects of protocatechuic acid and syringic acid on VEGF-induced angiogenesis. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 66(26): 6742-6751.
- Hurson, A.N., Ahearn, T.U., Keeman, R., Abubakar, M., Jung, A.Y., Kapoor, P.M., et al. 2022. Systematic literature review of risk factor associations with breast cancer subtypes in women of African, Asian, Hispanic, and European descents. *Cancer Research*. 82(12): 3670.
- Imran, M., Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Aslam Gondal, T., Saeed, F., Imran, A., et al. 2019. Kaempferol: A key emphasis to its anticancer potential. *Molecules*. 24(12): 2277.
- Islam, M.T., Khalipha, A.B., Bagchi, R., Mondal, M., Smrity, S.Z., Uddin, S.J., et al. 2019. Anticancer activity of Thymol: A literature- based review and docking study with Emphasis on its anticancer mechanisms. *IUBMB life*. 71(1): 9-19.
- Islam, B.U., Suhail, M., Khan, M.K., Zughaibi, T.A., Alserihi, R.F., Zaidi, S.K., et al. 2021. Polyphenols as anticancer agents: Toxicological concern to healthy cells. *Phytotherap Research*. 35(11): 6063-6079.
- Jang, Y.G., Hwang, K.A. and Choi, K.C. 2018. Rosmarinic acid, a component of rosemary tea, induced the cell cycle arrest and apoptosis through modulation of HDAC2 expression in prostate cancer cell lines. *Nutrients*. 10(11): 1784.
- Jin, B.R., Chung, K.S., Hwang, S., Hwang, S.N., Rhee, K.J., Lee, M. and An, H.J. 2021. Rosmarinic acid represses colitis-associated colon cancer: A pivotal involvement of the TLR4-mediated NF- $\kappa$ B-STAT3 axis. *Neoplasia*. 23(6): 561-573.
- Jitareanu, A., Padureanu, S., Tatarina, G., Tuchilus, C. and Stanescu, U. 2013. Evaluation of phytotoxic and mutagenic effects of some cinnamic acid derivatives using the Triticum test. *Turkish Journal of Biology*. 37(6): 748-756.
- Kahkeshani, N., Farzaei, F., Fotouhi, M., Alavi, S.S., Bahramsoltani, R., Naseri, R., et al. 2019. Pharmacological effects of gallic acid in health and diseases: A mechanistic review. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*. 22(3): 225.
- Kakkar, S. and Bais, S. 2014. A review on protocatechuic acid and its pharmacological potential. *International Scholarly Research Notices*. 2014.
- Khan, A.U., Dagur, H.S., Khan, M., Malik, N., Alam, M. and Mushtaque, M. 2021. Therapeutic role of flavonoids and flavones in cancer prevention: Current trends and future perspectives. *European Journal of Medicinal Chemistry Reports*. 3: 100010.
- Kim, J.H., Kim, H., Bak, Y., Kang, J.W., Lee, D.H., Kim, M.S., et al. 2012. Naringenin derivative diethyl (5, 4'-dihydroxy flavanone-7-yl) phosphate inhibits cell growth and induces apoptosis in A549 human lung cancer cells. *Journal of the Korean Society for Applied Biological Chemistry*. 55: 75-82.
- Kim, M.S., Lee, C.W., Kim, J.H., Lee, J.C. and An, W.G. 2019. Extract of *Rhus verniciflua* Stokes induces p53-mediated apoptosis in MCF-7 breast cancer cells. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2019: 9407340.
- Kiokias, S., Proestos, C. and Oreopoulou, V. 2020. Phenolic acids of plant origin—A review on their antioxidant activity in vitro (o/w emulsion systems) along with their in-vivo health biochemical properties. *Foods*. 9(4):534.
- Kong, J.M., Chia, L.S., Goh, N.K., Chia, T.F. and Brouillard, R. 2003. Analysis and biological activities of anthocyanins. *Phytochemistry*. 64(5): 923-933.
- Krakowsky, R.H. and Tollefsbol, T.O. 2015. Impact of nutrition on non-coding RNA epigenetics in breast and gynecological cancer. *Frontiers in Nutrition*. 2: 16.
- Kumar, N. and Goel, N. 2019. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. *Biotechnology Reports*. 24: e00370.
- Kumar, S. and Pandey, A.K. 2013. Chemistry and biological activities of flavonoids: an overview. *The Scientific World Journal*. 2013: 162750.
- Lattanzio, V. 2013. Phenolic compounds: introduction. *Natural Products*. 50: 1543-1580.

- Lee, Y.J., Seo, M.J., Lee, O.H., Kim, K.J. and Lee, B.Y. 2017. Hesperetin inhibits lipid accumulation and ROS production during adipocyte differentiation in 3T3- L1 cells. *Journal of Food Biochemistry*. 41(3): e12348.
- Li, X.X., Liu, C., Dong, S.L., Ou, C.S., Lu, J.L., Ye, J.H., et al. 2022. Anticarcinogenic potentials of tea catechins. *Frontiers in Nutrition*. 9: 3024.
- Li, H.Q., Luo, Y. and Qiao, C.H. 2012. The mechanisms of anticancer agents by genistein and synthetic derivatives of isoflavone. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*. 12(4): 350-362.
- Lim, W., Park, S., Bazer, F.W. and Song, G. 2017. Naringenin- induced apoptotic cell death in prostate cancer cells is mediated via the PI3K/AKT and MAPK signaling pathways. *Journal of Cellular Biochemistry*. 118(5): 1118-1131.
- Lin, H.H., Chen, J.H., Chou, F.P. and Wang, C.J. 2011. Protocatechuic acid inhibits cancer cell metastasis involving the down- regulation of Ras/Akt/NF-  $\kappa$ B pathway and MMP- 2 production by targeting RhoB activation. *British Journal of Pharmacology*. 162(1): 237-254.
- Liu, Y.M., Jiang, B., Bao, Y.M. and An, L.J. 2008. Protocatechuic acid inhibits apoptosis by mitochondrial dysfunction in rotenone-induced PC12 cells. *Toxicology in Vitro*. 22(2): 430-437.
- Lin, M.L., Lu, Y.C., Su, H.L., Lin, H.T., Lee, C.C., Kang, S.E., et al. 2011. Destabilization of CARP mRNAs by aloe- emodin contributes to caspase- 8- mediated p53- independent apoptosis of human carcinoma cells. *Journal of Cellular Biochemistry*. 112(4): 1176-1191.
- Lin, D., Xiao, M., Zhao, J., Li, Z., Xing, B., Li, X., et al. 2016. An overview of plant phenolic compounds and their importance in human nutrition and management of type 2 diabetes. *Molecules*. 21(10): 1374.
- Liu, Y., Yan, H., Yu, B., He, J., Mao, X., Yu, J., et al. 2022. Protective Effects of Natural Antioxidants on Inflammatory Bowel Disease: Thymol and Its Pharmacological Properties. *Antioxidant*. 11(10): 1947.
- Lotfzadeh, V., Mollaei, S. and Hazrati, S. 2023. Biological Activities of Aloin-rich Extracts Obtained from Aloe vera L. *Journal of Medicinal plants and By-product*. 12(3): 275-281.
- Luo, Y., Ma, Z., Xu, X., Qi, H., Cheng, Z. and Chen, L. 2020. Anticancer effects of rosmarinic acid in human oral cancer cells is mediated via endoplasmic reticulum stress, apoptosis, G2/M cell cycle arrest and inhibition of cell migration. *Journal of Balkan Union of Oncology*. 25: 1245-1250.
- Mahmoud, M.A., Okda, T.M., Omran, G.A. and Abd-Alhaseeb, M.M. 2021. Rosmarinic acid suppresses inflammation, angiogenesis, and improves paclitaxel induced apoptosis in a breast cancer model via NF3  $\kappa$ B-p53-caspase-3 pathways modulation. *Journal of Applied Biomedicine*. 19(4): 202-209.
- Masaldan, S. and Iyer, V.V. 2014. Exploration of effects of emodin in selected cancer cell lines: enhanced growth inhibition by ascorbic acid and regulation of LRP1 and AR under hypoxia- like conditions. *Journal of Applied Toxicology*. 34(1): 95-104.
- Matluobi, D., Araghi, A., Maragheh, B.F.A., Rezabakhsh, A., Soltani, S., Khaksar, M., et al. 2018. Carvacrol promotes angiogenic paracrine potential and endothelial differentiation of human mesenchymal stem cells at low concentrations. *Microvascular Research*. 115: 20-27.
- Messeha, S.S., Zarmouh, N.O., Asiri, A. and Soliman, K.F. 2020. Rosmarinic acid-induced apoptosis and cell cycle arrest in triple-negative breast cancer cells. *European Journal of Pharmacology*. 885: 173419.
- Min, J., Shen, H., Xi, W., Wang, Q., Yin, L., Zhang, Y., et al. 2018. Synergistic anticancer activity of combined use of caffeic acid with paclitaxel enhances apoptosis of non-small-cell lung cancer H1299 cells in vivo and in vitro. *Cellular Physiology and Biochemistry*. 48(4): 1433-1442.
- Mitra, S. and Dash, R. 2018. Natural products for the management and prevention of breast cancer. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2018: 2018.
- Mollaei, S., Eslami, M. and Ebadi, M. 2022. Investigation of phenolic compounds and biological properties of vegetative organs of *Lepidium vesicarium* L. *The Quarterly Scientific Journal of Applied Biology*. 35(3): 110-126.
- Mollaei, S., Ghanavi, J., Farnia, P., Abedi-Ghobadloo, P. and Velayati, A.A. 2021. Antioxidant, antibacterial, and cytotoxic activities of different parts of *Salsola vermiculata*. *Biomedical and Biotechnology Research Journal*. 5(3): 307.
- Mollaei, S., Khanehbarndaz, O., Gerami-Khashal, Z. and Ebadi, M. 2019. Molecular identification and phytochemical screening of endophytic fungi isolated from *Lithospermum officinale* L. roots: A new source of shikonin. *Phytochemistry*. 168: 112116.
- Motaghd, M., Al-Hassan, F.M. and Hamid, S.S. 2013. Cellular responses with thymoquinone treatment in human breast cancer cell line MCF-7. *Pharmaceutical Research*. 5(3): 200.
- Naidu, P.V.S., Kinthada, P.M.M.S., Kalyani, P. and Muralidhar, P. 2012. Characterization and biological activities of quercetin thiosemicarbazone derivatives: potential anti-cancer drugs. *International Journal of Pharmaceutical and Bio Medical Science*. 3(2): 24-27.

- Nićiforović, N. and Abramović, H. 2014. Sinapic acid and its derivatives: natural sources and bioactivity. *Comprehensive Reviews in Food Science and Food Safety*. 13(1): 34-51.
- Niero, E.L.D.O. and Machado-Santelli, G.M. 2013. Cinnamic acid induces apoptotic cell death and cytoskeleton disruption in human melanoma cells. *Journal of Experimental and Clinical Cancer Research*. 32(1): 1-14.
- Nishikawa, T., Nakajima, T., Moriguchi, M., Jo, M., Sekoguchi, S., Ishii, M., et al. 2006. A green tea polyphenol, epigallocatechin-3-gallate, induces apoptosis of human hepatocellular carcinoma, possibly through inhibition of Bcl-2 family proteins. *Journal of Hepatology*. 44(6): 1074-1082.
- Nishiumi, S., Miyamoto, S., Kawabata, K., Ohnishi, K., Mukai, R., Murakami, A., et al. 2011. Dietary flavonoids as cancer-preventive and therapeutic biofactors. *Frontiers in Bioscience-Scholar*. 3(4): 1332-1362.
- Pan, Q., Pan, H., Lou, H., Xu, Y. and Tian, L. 2013. Inhibition of the angiogenesis and growth of Aloin in human colorectal cancer in vitro and in vivo. *Cancer Cell International*. 13(1): 1-9.
- Park, J.H., Jin, C.Y., Lee, B.K., Kim, G.Y., Choi, Y.H. and Jeong, Y.K. 2008. Naringenin induces apoptosis through downregulation of Akt and caspase-3 activation in human leukemia THP-1 cells. *Food and Chemical Toxicology*. 46(12): 3684-3690.
- Pontiki, E., Hadjipavlou-Litina, D., Litinas, K. and Geromichalos, G. 2014. Novel cinnamic acid derivatives as antioxidant and anticancer agents: Design, synthesis and modeling studies. *Molecules*. 19(7): 9655-9674.
- Pratyusha, S. 2022. Phenolic compounds in the plant development and defense: an overview. *Plant Stress Physiology-Perspect Agriculture*. doi: 10.5772/intechopen.102873.
- Qattan, M.Y., Khan, M.I., Alharbi, S.H., Verma, A.K., Al-Saeed, F.A., Abdulllah, A.M. and Al Areefy, A.A. 2022. Therapeutic importance of Kaempferol in the treatment of cancer through the modulation of cell signalling pathways. *Molecules*. 27(24): 8864.
- Quinn, L., Gray, S.G., Meaney, S., Finn, S., Kenny, O. and Hayes, M. 2017. Sinapinic and protocatechuic acids found in rapeseed: Isolation, characterisation and potential benefits for human health as functional food ingredients. *Irish Journal of Agricultural and Food Research*. 56(1): 104-119.
- Ravindranath, M.H., Muthugounder, S., Presser, N. and Viswanathan, S. 2004. Anticancer therapeutic potential of soy isoflavone, genistein. *Complementary and Alternative Approaches to Biomedicine*. 121-165.
- Rosa, L.D.S., Silva, N.J.A., Soares, N.C.P., Monteiro, M.C. and Teodoro, A.J. 2016. Anticancer properties of phenolic acids in colon cancer—a review. *Journal of Nutrition & Food Sciences*. 6(2): 1000468.
- Rosero, S., Del Pozo, F., Simbaña, W., Álvarez, M., Quinteros, M.F., Carrillo, W., et al. 2022. Polyphenols and flavonoids composition, anti-inflammatory and antioxidant properties of Andean *Baccharis macrantha* extracts. *Plants*. 11(12): 1555.
- Ruwizhi, N. and Aderibigbe, B.A. 2020. Cinnamic acid derivatives and their biological efficacy. *International Journal of Molecular Sciences*. 21(16): 5712.
- Sakai, T., Eskander, R.N., Guo, Y., Kim, K.J., Mefford, J., Hopkins, J., et al. 2012. Flavokawain B, a kava chalcone, induces apoptosis in synovial sarcoma cell lines. *The Journal of Orthopaedic Research*. 30(7): 1045-1050.
- Sakamoto, T., Horiguchi, H., Oguma, E. and Kayama, F. 2010. Effects of diverse dietary phytoestrogens on cell growth, cell cycle and apoptosis in estrogen-receptor-positive breast cancer cells. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 21(9): 856-864.
- Salehi, B., Quispe, C., Chamkhi, I., El Omari, N., Balahbib, A., Sharifi-Rad, J., et al. 2021. Pharmacological properties of chalcones: a review of preclinical including molecular mechanisms and clinical evidence. *Frontiers in Pharmacology*. 11: 592654.
- Salehi, B., Sharifi-Rad, J., Cappellini, F., Reiner, Ž., Zorzan, D., Imran, M., et al. 2020. The therapeutic potential of anthocyanins: current approaches based on their molecular mechanism of action. *Frontiers in Pharmacology*. 11: 1300.
- Schneider, Y., Duranton, B., Goss, F., Schleiffer, R., Seiler, N. and Raul, F. 2001. Resveratrol inhibits intestinal tumorigenesis and modulates host-defense-related gene expression in an animal model of human familial adenomatous polyposis. *Nutrition and Cancer*. 39(1): 102-107.
- Semaming, Y., Pannengetch, P., Chattipakorn, S.C. and Chattipakorn, N. 2015. Pharmacological properties of protocatechuic acid and its potential roles as complementary medicine. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. 2015: 593902.
- Shankar, E., Goel, A., Gupta, K. and Gupta, S. 2017. Plant flavone apigenin: an emerging anticancer agent. *Current Pharmacology Reports*. 3: 423-446.



- Shin, S.Y., Yoon, H., Ahn, S., Kim, D.W., Bae, D.H., Koh, D., et al. 2013. Structural properties of polyphenols causing cell cycle arrest at G1 phase in HCT116 human colorectal cancer cell lines. *International Journal of Molecular Sciences*. 14(8): 16970-16985.
- Singh, B.N., Shankar, S. and Srivastava, R.K. 2011. Green tea catechin, epigallocatechin-3-gallate (EGCG): mechanisms, perspectives and clinical applications. *Biochemical Pharmacology*. 82(12): 1807-1821.
- Sinha, D., Sarkar, N., Biswas, J. and Bishayee, A. 2016. Resveratrol for breast cancer prevention and therapy: Preclinical evidence and molecular mechanisms. In: *Seminars in cancer biology*. Academic Press. 40: 209-232.
- Sitarek, P., Skala, E., Toma, M., Wielanek, M., Szemraj, J., Skorski, T., et al. 2017. Transformed root extract of *Leonurus sibiricus* induces apoptosis through intrinsic and extrinsic pathways in various grades of human glioma cells. *Pathology and Oncology Research*. 23: 679-687.
- Spilioti, E., Jaakkola, M., Tolonen, T., Lipponen, M., Virtanen, V., Chinou, I., et al. 2014. Phenolic acid composition, antiatherogenic and anticancer potential of honeys derived from various regions in Greece. *PloS one*. 9(4): e94860.
- Staniforth, V., Wang, S.Y., Shyur, L.F. and Yang, N.S. 2004. Shikonins, phytochemicals from *Lithospermum erythrorhizon*, inhibit the transcriptional activation of human tumor necrosis factor  $\alpha$  promoter in vivo. *Journal of Biological Chemistry*. 279(7): 5877-5885.
- Stopsack, K.H., Nandakumar, S., Arora, K., Nguyen, B., Vasselmann, S.E., Nweji, B., et al. 2022. Differences in prostate cancer genomes by self-reported race: contributions of genetic ancestry, modifiable cancer risk factors, and clinical factors racial differences in prostate cancer genomes. *Clinical Cancer Research*. 28(2): 318-326.
- Suboj, P., Babykutty, S., Gopi, D.R.V., Nair, R.S., Srinivas, P. and Gopala, S. 2012. Aloe emodin inhibits colon cancer cell migration/angiogenesis by downregulating MMP-2/9, RhoB and VEGF via reduced DNA binding activity of NF- $\kappa$ B. *European Journal of Pharmaceutical Sciences*. 45(5): 581-591.
- Szliszka, E., Jaworska, D., Klósek, M., Czuba, Z.P. and Król, W. 2012. Targeting death receptor TRAIL-R2 by chalcones for TRAIL-induced apoptosis in cancer cells. *International Journal of Molecular Sciences*. 13(11): 15343-15359.
- Taghavi, D., Majidi, M., Mollaei, S. and Panahi, B. 2020. Effect of methyl jasmonate on expression of some genes related to shikonin biosynthetic pathway in *Lithospermum officinale*. *Journal of Plant Molecular Breeding*. 8(2): 1-9.
- Tan, D.A. and Dayu, A.R.B. 2022. Menopausal hormone therapy: why we should no longer be afraid of the breast cancer risk. *Climacteric*. 25(4): 362-368.
- Tehami, W., Nani, A., Khan, N.A. and Hichami, A. 2023. New Insights into the anticancer effects of p-Coumaric Acid: Focus on Colorectal Cancer. *Dose-Response*, 21(1):15593258221150704.
- Teka, T., Zhang, L., Ge, X., Li, Y., Han, L. and Yan, X. 2022. Stilbenes: Source plants, chemistry, biosynthesis, pharmacology, application and problems related to their clinical Application-A comprehensive review. *Phytochemistry*. 197: 113128.
- Tekale, S., Mashele, S., Poee, O., Thore, S., Kendrekar, P. and Pawar, R. 2020. Biological role of chalcones in medicinal chemistry. In: *Vector-borne diseases-recent developments in epidemiology and control*, pp. 1-18. Ed. D. Claborn. Rijeka: IntechOpen.
- Tseng, T.H., Kao, T.W., Chu, C.Y., Chou, F.P., Lin, W.L. and Wang, C.J. 2000. Induction of apoptosis by hibiscus protocatechuic acid in human leukemia cells via reduction of retinoblastoma (RB) phosphorylation and Bcl-2 expression. *Biochemical Pharmacology*. 60(3): 307-315.
- Tsimogiannis, D. and Oreopoulou, V. 2019. Classification of Phenolic Compounds in Plants. In: *Polyphenols in Plants*, pp. 263-284. Amsterdam, The Netherlands: Elsevier.
- Turan, I., Demir, S., Aliyazicioglu, R., Kilinc, K., Ozer Yaman, S., Akbulut Cakiroglu, K., et al. 2019. Dimethyl sulfoxide extract of *Dianthus carmelitarum* induces S phase arrest and apoptosis in human colon cancer cells. *Nutrition and Cancer*. 71(7): 1181-1188.
- Velli, S.K., Sundaram, J., Murugan, M., Balaraman, G. and Thiruvengadam, D. (2019). Protective effect of vanillic acid against benzo (a) pyrene induced lung cancer in Swiss albino mice. *Journal of Biochemical and Molecular Toxicology*. 33(10): e22382.
- Vermeris, W. and Nicholson, R. 2008. *Phenolic Compound Biochemistry*. Berlin: Springer. ISBN 978-1-4020-5163-0.
- Vidak, M., Rozman, D. and Komel, R. 2015. Effects of flavonoids from food and dietary supplements on glial and glioblastoma multiforme cells. *Molecules*. 20(10): 19406-19432.
- Vrhovac Madunić, I., Madunić, J., Antunović, M., Paradžik, M., Garaj-Vrhovac, V., Breljak, D., et al. 2018. Apigenin, a dietary flavonoid, induces apoptosis, DNA damage, and oxidative stress in human

- breast cancer MCF-7 and MDA MB-231 cells. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*. 391: 537-550.
- Wahle, K.W., Brown, I., Rotondo, D. and Heys, S.D. 2010. Plant phenolics in the prevention and treatment of cancer. *Bio-farms for nutraceuticals: functional food and safety control by biosensors*. 2010: 36-51.
- Wang, T., Gong, X., Jiang, R., Li, H., Du, W. and Kuang, G. 2016. Ferulic acid inhibits proliferation and promotes apoptosis via blockage of PI3K/Akt pathway in osteosarcoma cell. *American Journal of Translational Research*. 8(2): 968.
- Wang, F., Mayca Pozo, F., Tian, D., Geng, X., Yao, X., Zhang, Y. and Tang, J. 2020. Shikonin inhibits cancer through P21 upregulation and apoptosis induction. *Frontiers in Pharmacology*. 11: 861.
- Wang, L., Yang, H., Wang, C., Shi, X. and Li, K. 2019. Rosmarinic acid inhibits proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma cells SMMC 7721 via PI3K/AKT/mTOR signal pathway. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 120: 109443.
- Way, T.D., Kao, M.C. and Lin, J.K. 2004. Apigenin induces apoptosis through proteasomal degradation of HER2/neu in HER2/neu-overexpressing breast cancer cells via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt-dependent pathway. *Journal of Biological Chemistry*. 279(6): 4479-4489.
- Xie, Z., Guo, Z., Wang, Y., Lei, J. and Yu, J. 2018. Protocatechuic acid inhibits the growth of ovarian cancer cells by inducing apoptosis and autophagy. *Phytotherapy Research*. 32(11): 2256-2263.
- Xing, N., Chen, Y., Mitchell, S.H. and Young, C.Y. 2001. Quercetin inhibits the expression and function of the androgen receptor in LNCaP prostate cancer cells. *Carcinogenesis*. 22(3): 409-414.
- Yadav, S., Sharma, A., Nayik, G.A., Cooper, R., Bhardwaj, G., Sohal, H.S., et al. 2022. Review of shikonin and derivatives: isolation, chemistry, biosynthesis, pharmacology and toxicology. *Frontiers in Pharmacology*. 13: 905755.
- Yang, G.W., Jiang, J.S. and Lu, W.Q. 2015. Ferulic acid exerts anti-angiogenic and anti-tumor activity by targeting fibroblast growth factor receptor 1-mediated angiogenesis. *International Journal of Molecular Sciences*. 16(10): 24011-24031.
- Yang, L., Su, L., Cao, C., Xu, L., Zhong, D., Xu, L. and Liu, X. 2013. The chalcone 2'-hydroxy-4',5'-dimethoxychalcone activates death receptor 5 pathway and leads to apoptosis in human nonsmall cell lung cancer cells. *IUBMB life*. 65(6): 533-543.
- Ye, L., Chan, F.L., Chen, S. and Leung, L.K. 2012. The citrus flavonone hesperetin inhibits growth of aromatase-expressing MCF-7 tumor in ovariectomized athymic mice. *The Journal of Nutritional Biochemistry*. 23(10): 1230-1237.
- Yip, E.C.H., Chan, A.S.L., Pang, H., Tam, Y.K. and Wong, Y.H. 2006. Protocatechuic acid induces cell death in HepG2 hepatocellular carcinoma cells through a c-Jun N-terminal kinase-dependent mechanism. *Cell Biology and Toxicology*. 22: 293-302.
- Zhang, Y., Cai, P., Cheng, G. and Zhang, Y. 2022. A brief review of phenolic compounds identified from plants: Their extraction, analysis, and biological activity. *Natural Product Communication*. 17(1):1934578X211069721.
- Zhang, X., Lin, D., Jiang, R., Li, H., Wan, J. and Li, H. 2016. Ferulic acid exerts antitumor activity and inhibits metastasis in breast cancer cells by regulating epithelial to mesenchymal transition. *Oncology Reports*. 36(1): 271-278.
- Zhang, J., Wu, D., Vikash Song, J., Wang, J., Yi, J. and Dong, W. 2015. Hesperetin induces the apoptosis of gastric cancer cells via activating mitochondrial pathway by increasing reactive oxygen species. *Digestive Diseases and Sciences*. 60: 2985-2995.
- Zhang, X.D., Wu, Q. and Yang, S.H. 2017. Ferulic acid promoting apoptosis in human osteosarcoma cell lines. *Pakistan Journal of Medical Sciences*. 33(1): 127.
- Zhao, B. and Hu, M. 2013. Gallic acid reduces cell viability, proliferation, invasion and angiogenesis in human cervical cancer cells. *Oncology Letters*. 6(6): 1749-1755.
- Zhou, Y., Zheng, J., Li, Y., Xu, D.P., Li, S., Chen, Y.M., et al. 2016. Natural polyphenols for prevention and treatment of cancer. *Nutrients*. 8(8): 515.