



## اثرات ضد سرطانی رزوراترول بر سرطان پستان

زهرا حسن پور: دانشجوی کارشناسی ارشد علوم تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران.  
z\_hassanpour.2009@yahoo.com

\* دکتر فاطمه السادات امیری (\* مولف مسئول): استادیار و متخصص تغذیه، گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی ایران، تهران، ایران. amiri.fs@iums.ac.ir

### چکیده

سرطان پستان شایع‌ترین نوع سرطان در زنان در سراسر جهان می‌باشد. مشکل عمده درمان‌های فعلی عوارض جانبی متعدد از جمله آسیب به سلول‌های سالم، مقاومت به دارو و عود مجدد بیماری است. بنابراین دستیابی به راهکارهای درمانی جدید با سمیت و عوارض جانبی کمتر ضروری به نظر می‌رسد. مطالعات مختلف اظهار داشتند که فیتوکمیکال‌ها می‌توانند انتخاب‌های بسیار مناسبی برای پیشگیری و کمک در درمان سرطان باشند. رزوراترول یک پلی‌فنل است که در منابع گیاهی بسیاری مانند انگور، توت، بادام زمینی و زغال اخته موجود می‌باشد و دارای طیف گسترده‌ای از خواص درمانی می‌باشد. رزوراترول نه تنها سبب القای آپوپتوز می‌شود، بلکه سبب مهار فاکتور التهابی NF-κB و برخی ایزوفرمهای گیرنده‌های استروژنی شده و مانع از پیشرفت سرطان می‌گردد. بنابراین رزوراترول می‌تواند به عنوان یکی از امیدبخش‌ترین کاندیدهای پیشگیری و کمک در درمان سرطان مطرح شده و پس از بررسی‌های بیشتر مورد استفاده قرار گیرد.

**کلید واژه‌ها:** سرطان پستان، رزوراترول، آپوپتوز، NF-κB، فیتواستروژن.

مقدمه

سرطان پستان دومین سرطان مهلک در جهان بین زنان است، اما در زنان ایرانی شایع‌ترین نوع سرطان می‌باشد (۱). به طوری که از لحاظ سنی اوج فراوانی نسبی آن یک دهه پایین‌تر از آمار جهانی است و میزان بروز، مرگ و میر و بار ناشی از آن در کشور افزایش بارزی داشته است (۲). بر اساس آمار<sup>۱</sup> NCI در سال ۲۰۱۵ موارد جدید مبتلایان به سرطان پستان، ۱۴ درصد تخمین زده شده است، این درحالی است که میزان مرگ در همین سال ۶/۸ درصد برآورد شده است (۳).

استروژن‌ها (استرادیول و استرون) نقش کلیدی در شروع و پیشرفت این نوع سرطان دارند (۴). استروژن برای سلول‌های بافت پستان که دارای گیرنده‌های استروژن هستند به عنوان محرک میتوز عمل می‌کند و فرآیند تکثیر سلولی را در پستان تحریک می‌کند و با ایجاد استرس اکسیداتیو می‌تواند سبب آسیب DNA شود (۴-۶).

از عوامل خطر بروز سرطان پستان قاعدگی زودرس و یا تأخیر در یائسگی، چاقی زنان یائسه، مصرف الکل، مصرف قرص‌های هورمونی ضد بارداری خوراکی، درمان‌های هورمونی جایگزین و سن اولین بارداری بالای ۳۰ سال می‌باشند (۴، ۸-۶). با افزایش سن، جایگاه اصلی ساخت استروژن در بدن تغییر می‌کند و از تخمدانها که قبل یائسگی مسئول این امر هستند به بافت چربی بعد از یائسگی انتقال می‌یابد، بنابراین زنان چاق یائسه میزان استروژن بیشتری تولید می‌کنند.

شیمی درمانی، پرتو درمانی، جراحی برای برداشت تومور و بافت پستان و هورمون درمانی زنان یائسه، درمان‌های رایج سرطان پستان محسوب می‌شوند (۹-۱۱). تاکنون درمان‌های فعلی با عوارض متعددی از جمله آسیب به سلولهای سالم در بدن انسان (۱۲)، مقاومت به دارو (۱۳)

و در نتیجه، عود مجدد بیماری همراه بوده اند. همچنین مصرف همزمان داروها علاوه بر تشدید عوارض جانبی با مقاومت دارویی نیز همراه است (۱۴، ۱۵).

بنابراین دستیابی به راهکارهای درمانی جدید با اثربخشی بیشتر و سمیت و عوارض جانبی کمتر اهمیت بسزایی دارد. همچنین تفاوت های جهانی در بروز سرطان پستان و مطالعات مهاجرت جمعیت ها نیز نشان می‌دهد که محیط و عوامل رژیمی نقش مهمی در ایجاد سرطان دارند (۱۶). از این رو در سال های اخیر توجه زیادی به نقش مداخلات تغذیه ای و استفاده از ترکیبات طبیعی موجود در رژیم غذایی در حوزه سرطان شده است (۱۷). مواد غذایی دارای ترکیبات طبیعی به نام فیتوکمیکال هستند (۱۸) که بخشی از سیستم دفاعی گیاهی برای محافظت در برابر استرس های محیطی است (۵). مطالعات مختلفی اظهار داشته اند که اجزا موجود در غذا به ویژه فیتوکمیکال ها می توانند فرآیند چند مرحله ای و پیچیده سرطان را تعدیل کنند و انتخاب‌های بسیار مناسب و موفقی برای پیشگیری و کمک در درمان سرطان باشند (۱۹، ۲۰).

رزوراترول

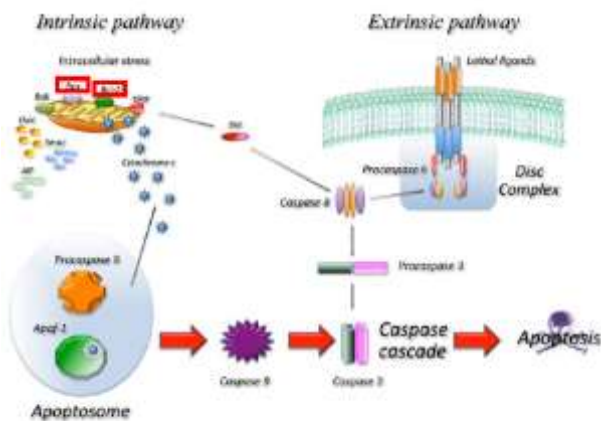
از میان فیتوکمیکال‌ها، رزوراترول (۳ و ۵ و ۴-تری هیدروکسی استیلین) یک پلی فنل است که در منابع گیاهی بسیاری از جمله انگور، تمشک، توت، بادام زمینی و زغال اخته در پاسخ به آسیب مکانیکی، عفونت‌های قارچی و اشعه UV تولید می‌شود (۱۱، ۱۹، ۲۰) و بالاترین غلظت آن در پوست انگور است (۲۱). این فیتوکمیکال جذب بالا و زیست دسترسی پایینی دارد، به طوری که در انسان یک دوز خوراکی ۲۵ میلی گرمی منجر به ۷۰ درصد جذب و ۲ میکرومولار افزایش غلظت کل رزوراترول پلاسما می‌شود (۵). مطالعات بسیاری روی اثرات رزوراترول نشان دهنده اثرات ضدالتهابی، آنتی-

<sup>1</sup> National Cancer Institute

مکانیسم اصلی سرکوب تومور در بدن و تنظیم کننده مهم کنترل رشد فیزیولوژیک و هموستاز بافتی است، زیرا سلول‌هایی را که دارای آسیب در DNA و پتانسیل سرطانی شدن می‌باشند را از بین می‌برد (۳۲). رزوراترول در سلول‌های سرطان پستان با فعال کردن هر دو مسیر داخلی و خارجی، محرک آپوپتوز می‌باشد (۳۳، ۳۴).

• مسیر داخلی آپوپتوز

در مسیر داخلی (مسیر میتوکندریایی) محرک‌های پروآپوپتوتیک سبب از هم گسیختن غشای میتوکندریایی، رهاسازی سیتوکروم C، تشکیل آپوپتوزوم، فعال شدن آبشار کاسپازی و در نهایت القای آپوپتوز می‌شوند (۳۵). همانطور که در شکل ۱ نشان داده شده است (۳۶)، در این مسیر دو پروتئین Bax و Bcl2 نقش کلیدی دارند. مطالعات روی رده‌های مختلف سلولی سرطان پستان (MCF-7، T47D، MDA-MB231) نشان داده است که تیمار این سلول‌ها با غلظت‌های متفاوتی از رزوراترول ( $50-3 \mu\text{M}$ ) سبب تنظیم افزایشی Bax و تنظیم کاهش Bcl2 و در نتیجه کاهش نسبت Bcl2/Bax و از طرفی افزایش فعالیت کاسپاز-۹ و کاسپاز-۳ و در نهایت القای آپوپتوز می‌شود (۳۴، ۳۵، ۳۷، ۳۸). مطالعات حیوانی نیز در این زمینه هم راستا با مطالعات سلولی هستند (۱۱، ۳۹، ۴۰).



شکل ۱: مسیرهای داخلی و خارجی آپوپتوز (برگرفته از رفرانس ۳۶)

اکسیدانی، ضدانعقادی، حمایت کننده عروق و ضد میکروبی آن می‌باشد (۱۶، ۲۲).

پتانسیل ضد سرطانی این ماده اولین بار در سال ۱۹۹۷ مشخص شد (۲۳) و تأثیر آن در مهار هر سه مرحله اصلی سرطان یعنی initiation, promotion و progression مطرح شده است (۱۶). از جمله مکانیسم‌های مختلف پیشنهادی میتوان اشاره داشت به کاهش توان زیستی سلول‌ها، مهار آنژیوژنز و تکثیر سلولی، القای مرگ برنامه ریزی شده سلولی (آپوپتوز)، توقف سیکل سلولی، اثر آنتی اکسیدان در سلول‌های نرمال و اثر پرواکسیدان در سلول‌های سرطانی (۲۴-۲۹). از بین مکانیسم‌های مطرح شده، در این مقاله تأثیر رزوراترول بر القای آپوپتوز، مهار NF- $\kappa$ B و عملکرد فیتواستروژنیک آن به دلیل اهمیت ویژه‌ای که در پیشگیری و مهار پیشرفت سرطان پستان دارند، مورد بررسی قرار گرفته‌اند.

مدل سلولی سرطان پستان

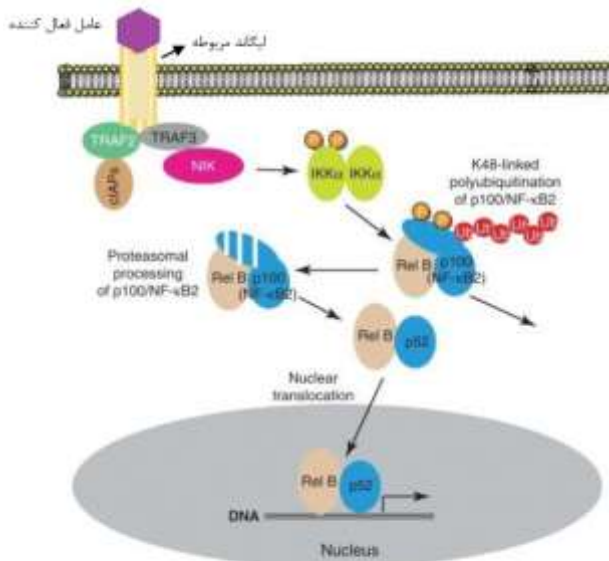
جهت مطالعه رفتار و عملکرد سلول‌ها در بدن در شرایط سلامتی و بیماری از رده‌های سلولی مختلف استفاده می‌شود. رده‌های سلولی سرطان پستان که بیشتر در مطالعات مورد استفاده قرار می‌گیرند، MCF-7 و MDA-MB231 هستند که هر دو رده سلولی از نوع اپیتلیال بوده و سرطان پستان نوع ductal را شامل می‌شوند. تفاوت عمده این دو رده سلولی، دارا بودن گیرنده‌های استروژنی و پروژسترونی در رده سلولی MCF-7 و همچنین جهش یافته بودن پروتئین p53 در رده سلولی MDA-MB231 است (۳۰).

اثر رزوراترول بر القای آپوپتوز

آپوپتوز یک فرآیند مرگ سلولی برنامه ریزی شده در موجودات چند سلولی است (۳۱). در حقیقت آپوپتوز،

<sup>2</sup> Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

• مسیر خارجی آپوپتوز



شکل ۲: مسیر فعالسازی فاکتور NF-κB (برگرفته از رفرانس ۴۵)

در مسیر خارجی، یک فاکتور مرگ مانند لیگاند Fas یا فاکتور نکروز توموری مانند TNF به وسیله یک گیرنده غشایی مرگ دریافت می‌شوند، گیرنده‌ها دچار تغییرات ساختاری شده و پیام به داخل سلول منتقل می‌شود (شکل ۱). داخل سلول پروتئین‌های تنظیم کننده پیام مرگ را از گیرنده به کاسپازها منتقل می‌کنند (۳۲، ۳۵، ۴۱). مطالعه روی رده‌های سلولی MCF-7 و MDA-MB231 گزارش کرده‌اند که در مسیر خارجی، رزوراترول سبب فعال شدن کاسپاز-۸ و متعاقباً کاسپاز-۳ و القای آپوپتوز می‌شود (۳۴، ۳۵).

اثر رزوراترول بر مهار فاکتور NF-κB

فاکتور هسته‌ای κB شامل یک خانواده از فاکتورهای رونویسی است. این فاکتور یک کمپلکس پروتئینی هترودایمر است و به صورت غیرفعال در اتصال با IκBs در سیتوپلاسم محبوس می‌باشد (۴۲، ۴۳). این کمپلکس به دنبال مواجهه با عوامل فعال کننده مانند ROS<sup>۳</sup> فعال می‌شود (شکل ۲) (۴۴، ۴۵) پس از فعالسازی سلولی، کیناز IKK<sup>۴</sup>، IκB را فسفریله کرده و تجزیه می‌کند. در نتیجه این عمل، NF-κB آزاد شده و به هسته می‌رود و با رونویسی از ژن‌های هدفش، اثرات خود از جمله مهار آپوپتوز، ایجاد التهاب و آنژیوژنز را اعمال کند (۴۶، ۴۷). درحقیقت NF-κB یک ارتباط مولکولی بین التهاب و سرطان فراهم می‌کند. فعالیت آنکوژنی ژن NF-κB، در تومورهای انسانی از جمله سرطان پستان شناسایی شده است (۴۷-۵۰). مطالعه روی رده سلول MCF-7 نشان داده است که رزوراترول (۱۰ μM) سبب کاهش بیان NF-κB و مهار اتصال NF-κB به DNA می‌شود (۳۸).

عملکرد فیتواستروژنیک رزوراترول

در طی سرطانزایی، بیان ایزوفرم‌های گیرنده استروژن (ERα<sup>۵</sup> و ERβ<sup>۶</sup>) تغییر می‌کند (۶، ۵۱). در اکثر سرطان‌های پستان بیان ERα بطور قابل توجهی افزایش می‌یابد (۶، ۵۱). همچنین مطالعه روی سلول‌های سرطان پستان (MCF-7) نشان می‌دهد که ERα اثر تکثیری داشته و در پیشرفت تومور نقش دارد (۵). بنابراین مهار عملکرد گیرنده استروژن یک راهکار مفید برای درمان سرطان پستان است (۳۴).

رزوراترول فیتواستروژنی است که ساختاری مشابه با استرادیول دارد (۲۴) و از طریق اتصال به گیرنده‌های استروژنی اما با تمایل ضعیفتری از استروژن اندوژن (۵، ۵۲)، اثرات متفاوتی القا می‌کند (۵۳). مطالعات مختلف نشان می‌دهد که رزوراترول سبب کاهش بیان ERα می‌شود (۳۹) و همچنین تمایل آن برای اتصال به ERβ کمی بیشتر از ERα است (۴۰)، البته مطالعات موجود در این باره متناقض هستند و نیاز به بررسی‌های بیشتر می‌باشد (۵۴).

<sup>۵</sup> Estrogen Receptor α

<sup>۶</sup> Estrogen Receptor β

<sup>۳</sup> Reactive Oxygen Species

<sup>۴</sup> IκB kinase

رزوراترول به دلیل فعالیت ضد توموری بالا و عملکرد شبه استروژنی می‌تواند به عنوان یکی از امیدبخش‌ترین کاندیدهای کمک درمانی و عامل پیشگیری سرطان پستان مطرح شود (۳۸)، هر چند که نیاز است مطالعات *in vivo* بیشتری در این زمینه صورت گیرد (۱۱).

#### تقدیر و تشکر

از همکاری بزرگوارانه همکاران کتابخانه دانشگاه علوم پزشکی ایران که در فراهم آوری منابع مشارکت مهمی داشتند کمال تشکر و قدردانی را داریم.

اگرچه تحقیقات *in vitro* اثرات مثبت و امیدوارکننده رزوراترول را نشان می‌دهد اما مطالعات *in vivo* درباره این فیتواستروژن حاکی از اثرات متناقض استروژنیک-آنتی استروژنیک است (۱۱، ۲۴، ۵۲).

#### نتیجه گیری

نتایج مطالعات حاکی از آن است که رزوراترول با فعال کردن هر دو مسیر داخلی و خارجی آپوپتوز، کاهش فعالیت NF-KB و کاهش بیان ER $\alpha$  سبب مهار سلول های سرطان پستان می‌شود. در نهایت می‌توان گفت،

منابع

1. Aghoosi H, Majid S, Nabatchian F, Mordadi A, Khodaverdi F. Evaluation Of Effects Of Alfalfa Extract And Risk Of Breast Cancer. *Payavard Salamat*. 2015;8(5):415-426.
2. Rezagholi T, Yavari P, Abolhasani F, Etemad K, Khosravi A, Hashemi Nazari S, et al. Estimating the burden of breast cancer in Iranian women in 2009. *Iranian Journal of Epidemiology*. 2015;10(4):32-40.
3. <http://www.NCI.gov/Breast Cancer/Cancer Stat Fact Sheet/Cancer of the Breast>. Accessed: Apr 25, 2015.
4. Takagi A, Kano M, Kaga C. Possibility of breast cancer prevention: use of soy isoflavones and fermented soy beverage produced using probiotics. *International journal of molecular sciences*. 2015;16(5):10907-10920.
5. Liu MM, Huang Y, Wang J. Developing phytoestrogens for breast cancer prevention. *Anti-cancer agents in medicinal chemistry*. 2012;12(10):1306-1313.
6. Yager JD, Davidson NE. Estrogen carcinogenesis in breast cancer. *New England Journal of Medicine*. 2006;354(3):270-282.
7. Samavat H, Kurzer MS. Estrogen metabolism and breast cancer. *Cancer letters*. 2015; 356(2):231-243.
8. Spitale A, Mazzola P, Soldini D, Mazzucchelli L, Bordoni A. Breast cancer classification according to immunohistochemical markers: clinicopathologic features and short-term survival analysis in a population-based study from the South of Switzerland. *Annals of oncology*. 2009;20(4):628-635.
9. Zurrida S, Veronesi U. Milestones in breast cancer treatment. *The breast journal*. 2015; 21(1):3-12.
10. Sledge GW, Mamounas EP, Hortobagyi GN, Burstein HJ, Goodwin PJ, Wolff AC. Past, present, and future challenges in breast cancer treatment. *Journal of clinical oncology : official journal of the American Society of Clinical Oncology*. 2014; 32(19):1979-1986.
11. Carter LG, D'Orazio JA, Pearson KJ. Resveratrol and cancer: focus on in vivo evidence. *Endocrine-related cancer*. 2014;21(3):209-225.
12. Marin J, Castano B, Blazquez A, Rosales R, Efferth T, Monte M. Strategies for overcoming chemotherapy resistance in enterohepatic tumours. *Current molecular medicine*. 2010;10(5):467-485.
13. Sprouse AA, Herbert B-S. Resveratrol augments paclitaxel treatment in MDA-MB-231 and paclitaxel-resistant MDA-MB-231 breast cancer cells. *Anticancer research*. 2014;34(10):5363-5374.
14. Blum KA, Lozanski G, Byrd JC. Adult Burkitt leukemia and lymphoma. *Blood*. 2004;104(10):3009-3020.
15. Easton J, Houghton P. mTOR and cancer therapy. *Oncogene*. 2006;25(48):6436-6446.
16. Le Corre L, Chalabi N, Delort L, Bignon YJ, Bernard- Gallon D. Resveratrol and breast cancer chemoprevention: molecular mechanisms. *Molecular nutrition & food research*. 2005;49(5):462-471.
17. Mathew A, Peters U, Chatterjee N, Kulldorff M, Sinha R. Fat, fiber, fruits, vegetables, and risk of colorectal adenomas. *International journal of cancer*. 2004;108(2):287-292.
18. Cojocneanu Petric R, Braicu C, Raduly L, Zanoaga O, Dragos N, Monroig P, et al. Phytochemicals modulate carcinogenic signaling pathways in breast and hormone-related cancers. *OncoTargets and therapy*. 2015;8:2053-2066.
19. Szliszka E, Krol W. The role of dietary polyphenols in tumor necrosis factor-related apoptosis inducing ligand (TRAIL)-induced apoptosis for cancer chemoprevention. *European Journal of Cancer Prevention*. 2011;20(1):63-69.
20. Athar M, Back JH, Kopelovich L, Bickers DR, Kim AL. Multiple molecular targets of resveratrol: Anti-carcinogenic mechanisms. *Archives of biochemistry and biophysics*. 2009;486(2):95-102.
21. Levi F, Pasche C, Lucchini F, Ghidoni R, Ferraroni M, La Vecchia C. Resveratrol and breast cancer risk. *European journal of cancer prevention*. 2005;14(2):139-142.
22. Samadi AK, Bilsland A, Georgakilas AG, Amedei A, Amin A, Bishayee A, et al., editors. A multi-targeted approach to suppress tumor-promoting inflammation. *Seminars in cancer biology*; 2015;35:151-184.

23. Jang M, Cai L, Udeani GO, Slowing KV, Thomas CF, Beecher CW, et al. Cancer chemopreventive activity of resveratrol, a natural product derived from grapes. *Science*. 1997;275(5297):218-220.
24. Zhu W, Qin W, Zhang K, Rottinghaus GE, Chen YC, Kliethermes B, et al. Trans-resveratrol alters mammary promoter hypermethylation in women at increased risk for breast cancer. *Nutrition and cancer*. 2012;64(3):393-400.
25. Sprouse AA, Herbert BS. Resveratrol augments paclitaxel treatment in MDA-MB-231 and paclitaxel-resistant MDA-MB-231 breast cancer cells. *Anticancer Res*. 2014;34(10):5363-5374.
26. Zykova TA, Zhu F, Zhai X, Ma WY, Ermakova SP, Lee KW, et al. Resveratrol directly targets COX-2 to inhibit carcinogenesis. *Molecular carcinogenesis*. 2008;47(10):797-805.
27. Nonn L, Duong D, Peehl DM. Chemopreventive anti-inflammatory activities of curcumin and other phytochemicals mediated by MAP kinase phosphatase-5 in prostate cells. *Carcinogenesis*. 2007;28(6):1188-1196.
28. Hu Y, Sun C-Y, Huang J, Hong L, Zhang L, Chu Z-B. Antimyeloma effects of resveratrol through inhibition of angiogenesis. *Chinese medical journal*. 2007;120(19):1672-1677.
29. Filomeni G, Graziani I, Rotilio G, Ciriolo M. trans-Resveratrol induces apoptosis in human breast cancer cells MCF-7 by the activation of MAP kinases pathways. *Genes & nutrition*. 2007;2(3):295-305.
30. [http://www.atcc.org/Products/Cell Lines & Hybridomas](http://www.atcc.org/Products/CellLines&Hybridomas). Accessed: Mar 15, 2016.
31. Green DR. Means to an end: apoptosis and other cell death mechanisms: Cold Spring Harbor Laboratory Press; 2011.
32. Fulda S, Debatin K. Extrinsic versus intrinsic apoptosis pathways in anticancer chemotherapy. *Oncogene*. 2006;25(34):4798-4811.
33. Okada H, Mak TW. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumour cells. *Nature Reviews Cancer*. 2004;4(8):592-603.
34. Sinha D, Sarkar N, Biswas J, Bishayee A. Resveratrol for breast cancer prevention and therapy: Preclinical evidence and molecular mechanisms. *Seminars in cancer biology*. 2016.
35. Han G, Xia J, Gao J, Inagaki Y, Tang W, Kokudo N. Anti-tumor effects and cellular mechanisms of resveratrol. *Drug discoveries & therapeutics*. 2015;9(1):1-12.
36. Favaloro B, Allocati N, Graziano V, Di Ilio C, De Laurenzi V. Role of apoptosis in disease. *Aging (Albany NY)*. 2012;4(5):330-349.
37. Krakowsky RH, Tollefsbol TO. Impact of Nutrition on Non-Coding RNA Epigenetics in Breast and Gynecological Cancer. *Frontiers in nutrition*. 2015;2:16.
38. Sakamoto T, Horiguchi H, Oguma E, Kayama F. Effects of diverse dietary phytoestrogens on cell growth, cell cycle and apoptosis in estrogen-receptor-positive breast cancer cells. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2010;21(9):856-864.
39. Bhat KP, Lantvit D, Christov K, Mehta RG, Moon RC, Pezzuto JM. Estrogenic and antiestrogenic properties of resveratrol in mammary tumor models. *Cancer research*. 2001;61(20):7456-7463.
40. Garvin S, Ollinger K, Dabrosin C. Resveratrol induces apoptosis and inhibits angiogenesis in human breast cancer xenografts in vivo. *Cancer letters*. 2006;231(1):113-122.
41. Schafer ZT, Kornbluth S. The apoptosome: physiological, developmental, and pathological modes of regulation. *Developmental cell*. 2006;10(5):549-561.
42. Lawrence T, Fong C. The resolution of inflammation: anti-inflammatory roles for NF-kappaB. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2010;42(4):519-523.
43. Dolcet X, Llobet D, Pallares J, Matias-Guiu X. NF-kB in development and progression of human cancer. *Virchows Archiv : an international journal of pathology*. 2005;446(5):475-482.
44. Sfikas A, Batsi C, Tselikou E, Vartholomatos G, Monokrousos N, Pappas P, et al. The canonical NF-kappaB pathway differentially protects normal and human tumor cells from ROS-induced DNA damage. *Cellular signalling*. 2012;24(11):2007-2023.
45. Iwai K. Diverse ubiquitin signaling in NF-kB activation. *Trends in cell biology*. 2012;22(7):355-364.
46. DA COSTA RMG, BASTOS MM, MEDEIROS R, OLIVEIRA PA. The NFkB

Signaling Pathway in Papillomavirus-induced Lesions: Friend or Foe? *Anticancer Research*. 2016;36(5):2073-2083.

47. Aggarwal BB. Nuclear factor- $\kappa$ B: the enemy within. *Cancer cell*. 2004;6(3):203-208.

48. Li Q, Withoff S, Verma IM. Inflammation-associated cancer: NF- $\kappa$ B is the lynchpin. *Trends in immunology*. 2005;26(6):318-325.

49. Escarcega R, Fuentes-Alexandro S, Garcia-Carrasco M, Gatica A, Zamora A. The transcription factor nuclear factor-kappa B and cancer. *Clinical Oncology*. 2007;19(2):154-161.

50. Aggarwal BB, Shishodia S, Sandur SK, Pandey MK, Sethi G. Inflammation and cancer: how hot is the link? *Biochemical pharmacology*. 2006;72(11): 1605-1621

51. Revankar CM, Cimino DF, Sklar LA, Arterburn JB, Prossnitz ER. A transmembrane intracellular estrogen receptor mediates rapid cell signaling. *Science*. 2005;307(5715):1625-1630.

52. Castillo-Pichardo L, Cubano LA, Dharmawardhane S. Dietary grape polyphenol resveratrol increases mammary tumor growth and metastasis in immunocompromised mice. *BMC complementary and alternative medicine*. 2013;13:6.

53. Sato M, Pei RJ, Yuri T, Danbara N, Nakane Y, Tsubura A. Prepubertal resveratrol exposure accelerates N-methyl-N-nitrosourea-induced mammary carcinoma in female Sprague-Dawley rats. *Cancer letters*. 2003;202(2):137-145.

54. Aiyer HS, Warri AM, Woode DR, Hilakivi-Clarke L, Clarke R. Influence of berry polyphenols on receptor signaling and cell-death pathways: implications for breast cancer prevention. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2012;60(23):5693-5708.

## Anti-Tumor Effects of Resveratrol in Breast Cancer

**Zahra Hassanpour**, MSc Student in Nutritional Sciences, School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. z\_hassanpour.2009@yahoo.com

**\*Fatemehsadat Amiri**, Ph.D in Nutritional Sciences, Assistant Prof., School of Public Health, Iran University of Medical Sciences, Tehran, Iran. amiri.fs@iums.ac.ir (\*Corresponding author)

### Abstract

Breast cancer is the most common cancer in women worldwide. Current cancer treatments have multiple side effects, including damage to healthy cells, drug resistance and disease recurrence. Therefore, new therapeutic strategies are needed to achieve fewer toxicity and side effects.

Several studies suggest that phytochemicals could be considered as appropriate choices for cancer prevention and treatment. Resveratrol (trans-3,5,4-trihydroxystilbene) is a polyphenol found in many plant species such as grapes, raspberries, mulberries, peanuts and blueberries, containing a wide range of health benefits. Resveratrol not only induces apoptosis of tumor cells and inhibits inflammatory factor NF- $\kappa$ B, but also inhibits some of estrogen-receptor isoforms and prevents the progression of cancer.

Therefore, based on the available studies, resveratrol can be considered as one of the most promising candidates for cancer prevention and treatment and could be used after further investigations.

**Key words:** Resveratrol, Breast Cancer, Apoptosis, NF- $\kappa$ B, Phytoestrogen