



مروری بر اثر اسیدهای چرب لینولئیک کونژوگه بر مهار سلول‌های سرطانی و مکانیسم‌های احتمالی تأثیر آن‌ها

***ناهد آریائیان:** گروه تغذیه، دانشکده بهداشت، مرکز تحقیقات تکنولوژی بهداشت محیط دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران (*نویسنده مسئول)
aryaian.n@iums.ac.ir

سهبیلا فرجی: دانشجوی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی ایران، تهران، ایران

چکیده

کلیدواژه‌ها

اسید چرب لینولئیک کونژوگه،
مکانیسم،
سرطان

تاریخ دریافت: ۹۷/۲/۲۵

تاریخ پذیرش: ۹۷/۶/۱۷

اسیدهای چرب لینولئیک کونژوگه (Conjugated linoleic acids-CLAs) از ایزومرهای فضایی و موقعیتی اکتادکادی انوات (18:2) می باشند، آن‌ها در غذاهای تهیه شده از نشخوارکنندگان (گوشت گوسفند، گاو و لبنیات تولید شده از آن‌ها) یافت می‌گردند. وقتی که مخلوطی از ایزومرهای این اسید چرب به حیواناتی که با مواد شیمیایی به سرطان‌های مختلف مانند پستان، روده و پوست دچار شده‌اند، داده می‌شود سرطان‌زایی کاهش می‌یابد. مکانیسم‌های مهار سلول‌های سرطان به وسیله آن‌ها هنوز دقیقاً مشخص نیست ولی احتمالاً کاهش تکثیر سلولی، القاء مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی و تغییر در ترکیب اجزاء چرخه سلولی می‌باشد. به علاوه CLAs شاخص‌های ایمنی و همچنین تشکیل ایکوزانوئیدها نیز متابولیسم چربی‌ها و بیان ژن را تعدیل می‌کند. CLAs خواص خود را به وسیله یک یا چند تا از این روش‌ها اعمال می‌کند. این مقاله پیشرفت‌های اخیر در کشف مکانیسم‌های مهم ضد سرطانی CLAs را بیان می‌کند.

تعارض منافع: گزارش نشده است.

منبع حمایت کننده: گزارش نشده است.

شیوه استناد به این مقاله:

Aryaean N, Faraji S. A review of the effect of conjugated linoleic acids on tumor cells suppression and probable mechanism of its effect. Razi J Med Sci.2018;25(7):1-17.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با **CC BY-NC-SA 1.0** صورت گرفته است.



A review of the effect of conjugated linoleic acids on tumor cells suppression and probably the mechanism of its effect

***Nahid Aryaeian**, PhD, Department of Nutrition, School of Public Health, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran
(*Corresponding author) aryaeian.n@iums.ac.ir

Soheila Faraji, Medical student, Iran University of Medical Science, Tehran, Iran

Abstract

Conjugated Linoleic Acids (CLAs) are composed of positional and stereo isomers of octadecadienoate (18:2). They are found in foods derived from ruminants (beef and lamb as well as dairy products from these sources). When a mixture of isomers is fed to experimental animals, chemically induced cancer, tumorigenesis in mammary gland, colon and skin is decreased. Mechanisms of inhibition of carcinogenesis may include reduction of cell proliferation, induction of apoptosis and alterations in the components of the cell cycle. In addition, CLAs modulate markers of immunity and also eicosanoid formation in numerous species as well as lipid metabolism and gene expression. It is likely that CLAs exert inhibitory properties in carcinogenesis via one or more of these pathways. This review will explain recent advances by exploring the putative mechanisms of reduction of carcinogenesis by CLAs.

Conflicts of interest: None

Funding: None.

Keywords

Conjugated linoleic acids,
Mechanism,
Cancer

Received: 05/15/2018

Accepted: 09/08/2018

Cite this article as:

Aryaeian N, Faraji S. A review of the effect of conjugated linoleic acids on tumor cells suppression and probable mechanism of its effect. Razi J Med Sci.2018;25(7):1-17.

*This work is published under [CC BY-NC-SA 1.0 licence](https://creativecommons.org/licenses/by-nc-sa/4.0/).

مقدمه

پستان خاصیت ضد سرطانی دارند. تماس با CLAs در پیش از مرحله اولیه، در طی رشد و تکامل غده باعث کاهش قدرت سرطان‌زایی و تغییر به وسیله مواد سرطان‌زا می‌گردد. به هر حال تماس با اسیدهای لینولئیک کونژوگه در مراحل ابتدایی منجر به کاهش ایجاد و رشد تومور می‌شود (۵) و خاصیت ضد پروليفراتیو (تکثیری) دارند (۶) و می‌توانند هم اندازه و هم گسترش متاستاتیک سلول‌های سرطانی پستان، پروستات و کولون را کاهش دهند (۲ و ۷). هدف از این مقاله، مطالعه‌ی مروری روی تحقیقات انجام شده در زمینه‌ی تأثیر CLA بر انواع سرطان و مکانیسم‌های احتمالی می‌باشد.

روش کار

برای انجام این مطالعه مروری از کلیه‌ی نتایج حاصل از منابع Pubmed، Scopus و ISI و با کلمات کلیدی اسیدهای چرب لینولئیک کونژوگه با سرطان، تکثیر سلولی و سیکل آن، مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول و رگ‌زایی استفاده گردید.

یافته‌ها

مطالعات گوناگون تأثیر CLA بر مهار سرطان را نشان داده‌اند که در جداول ۱ و ۲ به آن‌ها اشاره گردیده است.

مکانیسم عمل اسیدهای لینولئیک کونژوگه در کنترل رشد و نابودی سلول‌های سرطانی دقیقاً مشخص نشده است.

تأثیر CLAs در تعدیل تکثیر سلولی، مرگ برنامه‌ریزی‌شده (آپوپتوزیس) سلول و تعادل میان تکثیر سلولی و مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلول باعث ممانعت از ایجاد سرطان می‌گردد. CLA باعث القاء آپوپتوزیس در بسیاری از بافت‌ها مانند کولون (۸)، کولون موش (۹)، پستان (۱۰)، پستان موش (۱۱-۱۳)، کبد (۱۴)، گلیوبلاست موش صحرایی (۱۵)، پريتون موش (۱۶) و بافت چربی (۱۷) گردیده است. مهار سیکلواکسیژناز ۲

اسیدهای لینولئیک کونژوگه (Conjugated -CLAs linoleic acids) اسیدهای چربی می‌باشند که به‌طور طبیعی به وسیله باکتری‌های روده نشخوارکنندگان و در طی فرآیند حرارتی غذاهای حیوانی تولید می‌گردند. گوشت پخته شده، محصولات پاستوریزه شده لبنیات و پنیرهای فرآیند شده منابع خوبی از این اسیدهای چرب می‌باشند و مقدار آن بین ۱۵-۲/۵ میلی‌گرم در گرم چربی متغیر است. اسید لینولئیک کونژوگه گروه‌هایی از مشتقات لینولئات (۹ و ۱۲، دکادی انوئیک) را که چندین جایگاه احتمالی و ایزومرهای فضائی (۱۱-۹، ۱۲-۷-۹-۸-۱۰، ۱۰-۱۰ در اشکال سیس و ترانس) دارند (۱ و ۲) را در برمی‌گیرد. حداقل هشت ایزومر مختلف اسید لینولئیک کونژوگه مشاهده گردیده است (۱).

مهم‌ترین منبع طبیعی CLAs، گوشت نشخوارکنندگان می‌باشد. ایزومر اصلی CLAs در چربی شیر ایزومر ۹-سیس، ۱۱-ترانس است (۹۰-۸۵٪) که یک محصول واسطه بیوهیدروژناسیون باکتریال می‌باشد. به علاوه بومن و همکارانش دریافتند که ۸۹ دیسچورایز، یک آنزیمی که به مقدار زیاد در غدد پستانی و بافت چربی موجود است، می‌تواند واکسینیک اسید (t11-c18:1) محصول دیگر واسطه بیوهیدروژناسیون باکتریال را در بافت به CLA تبدیل نماید. بنابراین CLAs می‌تواند به‌طور اندوژنز نیز ساخته شود (۳).

توجه علمی به اسیدهای لینولئیک کونژوگه از سال ۱۹۸۷ که گروه مایکل پاریزا از دانشگاه ویسکانسین اثرات مهاری آن‌ها را بر تومورهای پوست در موش‌ها مشاهده نمودند، آغاز گردید (۱). مطالعات زیادی بر روی نقش اسیدهای لینولئیک کونژوگه در سرطان، عملکرد ایمنی، استرس اکسیداتیو، آترواسکلروزیس و متابولیسم اسیدهای چرب و لیپیدها، شکل‌گیری و ترکیب استخوان‌ها، چاقی و دیابت انجام گردیده است (۱-۴). در مدل‌های تجربی CLAs در چندین جایگاه مانند لوزالمعده، پوست، پروستات، کولورکتال، کولون و

بار/ Pmol/mouse ۲۰۰ یا ۶۰۰) موجب کاهش تعداد و اندازه تومورها و کاهش سلول‌های تکثیری گردید؛ در حالی که سلول‌های آپوپتوزی افزایش یافتند که مکانیسم احتمالی آن، کاهش PPAR- α و پروتئین‌های گیرنده فاکتور رشد اندوتلیال (EGFR) - Endothelial Growth Factor Receptor) و افزایش پروتئین‌های Bax و در نتیجه کاهش متاستاز می‌باشد (۱۵). در مطالعه کمپ و همکاران که بر روی اثرات اسید لینولئیک کونژوگه سلول‌های سرطانی MCF-7 پستان انجام گردید نشان داده شد که CLA باعث تجمع تومور ساپرسورهای p21, p27, p53, pRb هایپوفسفریله (فعال) و کاهش بیان سیکلین E (G1/S Cyclin) فعال کننده ساخت DNA) و در نتیجه باعث توقف رشد سلولی می‌گردد (۱۶-۱۸). البته ایزومر ۱۰ - ترانس، ۱۲ - سیس CLA از ایزومر ۹- سیس، ۱۱- ترانس در مهار تکثیر سلول‌های MCF-7 سرطانی و بالا بردن p53 و pRb موثرتر می‌باشد (۱۸). راجانگاز و همکاران نیز در مطالعه‌ای که بر تأثیر CLAs در سرطان کولون بر روی موش‌ها انجام دادند مشاهده نمودند که ایزومر ۱۰ - ترانس، ۱۲ - سیس CLA می‌تواند از طریق تأثیر بر روی مسیرهای NF- κ B، سایکلین D1 (G1- Cyclin) فعال کننده ساخت DNA و در نتیجه، افزایش دهنده اندازه تومور) سرطان کولون را مهار نماید (۱۹). در متاستاز تومور پستانی موش، ۱۲ گروه غذایی مختلف در ترکیب با اسیدهای چرب مختلف CLA به مدت ۱۱ هفته به موش‌ها داده شد که وقتی که پیه گوساله با نیمی از مخلوط چربی گیاهی (Vegetable fat blend) جایگزین شد، رشد تومورها تغییری نکرد ولی به شدت متاستاز کاهش یافت. این پیه CLA مورد نیاز برای درمان را نیز از ۱٪ به ۰.۵٪ کاهش داد (۲۰).

علی رغم تأثیر مفید CLA در کاهش و یا پیشگیری از رشد سرطان‌ها، برخی مطالعات مانند مطالعه‌ی مک و همکاران بر روی تأثیر مصرف CLA و اسید چرب n-3 در تومورهای غده‌ی بزاقی در انسان (Salivary Gland Tumours-SGT)، رابطه‌ی بین مصرف گوشت گوساله و غلظت CLA نشان ندادند. نتیجه آنکه اسیدهای چرب اولئیک و لینولئیک سرم یک رابطه‌ی منفی قابل توجه با این تومورها را نشان دادند (۲۱). در مطالعه‌ی

توسط c9, t11 و مهار لیپواکسیژناز توسط t10, c12 که دارای اثر روی آپوپتوزیس است، مشاهده شده است (۶ و ۱۸). در مطالعه کوهنو و همکاران شاخص مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی در سطح موکوزای کولون انتهایی در گروه دریافت‌کننده CLAs ۵/۲ برابر گروه کنترل بود، اما مکانیسم انتقال پیامی (سیگنالی) که باعث افزایش آپوپتوز در این گروه گردید را نتوانستند پیدا نمایند. افزایش میزان آپوپتوزیس در سطح ماکروسکوپی موکوزی طبیعی کولون ممکن است مکانیسمی برای دفع سلول‌های آسیب‌دیده به وسیله دی متیل هیدرازین و بنابراین توضیحی برای عمل مهار سلول‌های سرطانی به وسیله CLAs باشد (۷).

در سرطان پستان ایجاد شده به وسیله متیل نیتروزاوره آ در موش، CLAs به روش‌های متفاوت منجر به آپوپتوزیس گردید. القاء آپوپتوزیس با کاهش در پروتئین Bcl2 (مهارکننده آپوپتوزیس) همراه بود که این کاهش شدیدتر از کاهش Bax (القاء کننده آپوپتوزیس) بود (۱۰). همچنین ایزومر t10, c12 اثر آپوپتوزی خود را از طریق تحریک گیرنده‌ی جفت شده با پروتئین G، فسفولیپاز C، اینوزیتول تری فسفات ۱ و ۴ و ۵، فعال‌سازی ترشح کلسیم از شبکه اندوپلاسمی و سرانجام تحریک مسیر کلسیم کالمودولین کیناز کیناز، یعنی به‌طور کلی مسیرهای بالادست و پایین دست پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) القاء نمود (۱۱).

در مطالعه‌ی دیگر بر روی تومورهای ناشی از متیل نیتروز اوره آ، القای آپوپتوز با کاهش متابولیت‌های اسید آراشیدونیک و با تأثیر بیشتر CLA t-t نسبت به ایزومرهای دیگر CLA همراه بود (۱۲). t10, c12 CLA با تأثیر بر فعال‌سازی مسیر P38-AMP kinase بر فعالیت AMPK اثر گذارده و باعث القای آپوپتوزیس شده است (۱۳). در یک بررسی دیگر بر روی موش‌های صحرایی، CLA t باعث مهار سنتز DNA، توقف چرخه‌ی سلولی و تنظیم افزایشی بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز مثل سیتوکروم P4501A1، لیگاند آدنوزین دی فسفات ریبوزیل ترانسفراز (ADPRTL) و گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسیزومی PRAR گردید (۱۴). تجویز CLA در تومورهای LL2 در پریتمون موش برای ۲ هفته (هفته‌ای ۲

کولورکتال دارد ولی اثر هر دو بر ضد سرطان پروستات مشابه می‌باشد. ایزومر ۱۰ - ترانس، ۱۲ - سیس موجب آپوپتوزیس وابسته به کسپیز می‌گردد (۲۵) و کسپیزهای ۳ و ۹ به وسیله این ایزومر فعال می‌شوند. ایزومر ۱۰ - ترانس، ۱۲ - سیس باعث تراکم و تجمع اجزاء هسته می‌گردد که اولین نشانه آپوپتوز است. سیتوکروم c از میتوکندری آزاد می‌شود و دزوکسی ATP و فاکتور فعال‌کننده آپوپتوز ۱ (Apaf1) به وسیله کاسپاز ۹ فعال می‌گردند و موجب تولید کاسپاز ۳ از پیش ساز آن می‌گردند (۲۵).

با توجه به این که اولئیک اسید و یا پالمیتیک اسید این اثر آپپتوتیک را در هپاتوما موش مهار می‌نمایند، به نظر می‌رسد اثر ضد آپوپتوز ایزومر ۱۰ - ترانس، ۱۲ - سیس CLA از طریق ایجاد اختلال در متابولیسم اسیدهای چرب با یک زنجیره غیراشباع باشد (۲۴). ایزومر ۱۰ - ترانس، ۱۲ - سیس CLA نیز بیان ژن bcl2 (نوعی پروتئین مهارکننده آپوپتوز) را کاهش و میزان p21 را در mRNA افزایش می‌دهد (۲۴). به علاوه مطالعه مارگوت و همکارانش بر روی موش‌ها با دریافت CLA به میزان ۱ و ۲٪ کل کالری روزانه نشان داد که CLA تمایز سلول‌های چربی را در سلول‌های استرومال پستان القاء می‌نماید و از پیشرفت آن‌ها به شبکه سه‌بعدی رگ‌ها ممانعت به عمل می‌آورد (۲). این یافته‌ها نشان می‌دهند که CLA می‌تواند آنژیوژنز (رگ سازی) را در بدن کاهش بدهد. اثر ضد رگ زایی در غدد پستانی از طریق کاهش در فاکتور رشد اندوتلیال عروق (Vascular Endothelial Growth Factor-VEGF) و گیرنده آن، VEGFR-2 (KDR/Flk-1) عمل می‌نماید و با افزایش میزان دریافت تأثیر آن افزایش می‌یابد (۲۶). همچنین CLA میزان لپتین را که در سلول‌های بافت چربی شامل غدد پستانی ترشح می‌گردد، کاهش می‌دهد و از آنجایی که لپتین نوعی فاکتور رشد می‌باشد، کاهش آن علاوه بر کم نمودن VEGF و IGF-1 و IGF-2 و تغییرات متابولیزم ایکوزانوئیدها، باعث کاهش آنژیوژنز و خون‌رسانی به بافت‌های سرطانی و در نتیجه مرگ آن‌ها می‌شود (۲۶).

فوق‌الذکر عدم تأثیر مصرف گوشت گوساله بر غلظت CLA سرم، شاید به دلیل میزان ناکافی CLA در گوشت گوساله بوده است، زیرا این غلظت بسته به شرایط زندگی حیوان، میزان چربی بدن و غذای دریافتی او می‌تواند متفاوت باشد (۲۱).

در مقایسه ی دیگری که بین اسیدهای چرب موجود در گوشت گوساله و CLA در سلول‌های سرطانی سینه، ریه، کولون، ملانوما و تخمدان انسان صورت گرفته بود، اسیدهای چرب پیه و CLA برای ۴۸ ساعت به میزان ۱۰۰ میکرو مول استفاده شده بودند و نتایج نشان داد که در مقایسه سلول‌های با اسید چرب و سلول‌های بدون اسید چرب CLA، تعداد سلول‌های سرطانی از ۲۵ به ۶۷٪ کاهش یافته بود که نشان دهنده آن بود که فعالیت مهاري اسید چرب پیه بهتر از نسبت های غنی شده با CLA مشابه بود (۲۲) که می‌تواند بیانگر این باشد که منابع حیوانی CLA موثرتر از نسبت های آزمایشگاهی آن هستند.

در سلول‌های گلیوما C6 تومور مغزی موش صحرایی، CLA-paclitaxel conjugated تأثیر خفیفی در توقف چرخه‌ی سلولی در فاز MG(2) نشان داد (۲۳). برخی مطالعات نشان داده‌اند که مخلوط سنتتیک حاوی ایزومرهای ۹-سیس، ۱۱-ترانس و ۱۰-ترانس، ۱۲-سیس CLAs به‌طور بارزی آپوپتوزیس را بیش از یک ایزومر تنها القاء می‌نمایند (۲۴).

در بررسی دیگری AOM (آزومتان) برحسب ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۰/۱٪، ۱/۱٪ و ۲٪ بار در هفته تزریق زیر جلدی و CPO (c9,t11/t11,t13CLA included) (روغن دانه کاتالپا) برای ۴ هفته و ۱ هفته قبل از اوزمتان در موش‌ها شروع می‌شود. آپوپتوز در اثر مصرف CPO با AOM اثر بهتری از AOM تنها داشت (۹).

در یک مطالعه دیگر که بر روی تأثیر ضد پرولیفراتیو دو ایزومر فوق CLAs بر روی دو نوع سلول سرطانی پروستات و کولورکتال انسانی در Invitro انجام گردید نشان داده شد که ایزومر ۱۰ - ترانس، ۱۲ - سیس CLA بیشترین توانایی ضد تکثیر را بر روی سرطان

جدول ۱- مطالعات سلولی حیوانی و انسانی انجام شده بر روی تاثیر CLAS بر سلول های سرطانی

سال انتشار و نویسنده	نوع سلولها	روش مطالعه	مکانیسم
Stawarska A 2015 (56)	میکروزوم های کبد موش نژاد اسپراگو داوولی	CLA	همبستگی منفی بین فعالیت ساچوراز و مکمل یاری با CLA دیده شد.
Białek A et al 2014 (52)	تومورهای پستانی موش های بارداری و شیرده نژاد اسپراگو داوولی	CLA	فرآیند نئوپلاستی اثر تحریمی روی فعالیت دلتا ۶ دساچوراز دارد که کاهش فعالیت آن می تواند مکانیسم ضد سرطانی CLA باشد.
Hsu YC et al 2011 (11)	سلول های تومور پستانی موش	t10,c12	موش ها عوامل سرطان را دریافت کردند. CLA به رژیم مادران اضافه شد و موجب کاهش اسید آراشیدونیک و تاثیر روی میکروزوم های کبدی در فرزندان آن ها شد.
Tian M et al 2011 (7)	مرحله ی انتهایی تومور ۲۶ کولون القایی در موش های مذکر	روغن غنی شده ی c9-t11 با	اثر آپوپتوزی از طریق تحریک گیرنده ی جفت شده با پروتئین G، اینوزیتول ۱ و ۴ و تری فسفات و فسفولیپاز C، فعال سازی ترشح کلسیم از شبکه اندوپلاسمی و سرانجام تحریک مسیر کلسیم کالمودولین کیناز کیناز. یعنی به طور کلی مسیرهای بالادست و پایین دست AMPK
Ke XY et al (23) 2010	سلول های گلیوما C6 (تومور مغزی) در موش صحرایی	CLA-paclitaxel conjugate	c9-t11 باعث بیان ژن گیرنده های شاخص های التهابی E3 ligase , Muscle Ring finger 1، فاکتور نکروز توموری آلفا، IL6، فاکتور دخیل در پروتئولیز عضله می شود و منجر به دلیپیداسیون و کاهش اندازه آدیپوسیت شده در بهبود کاشکسی نقش دارد.
Chen J et al (53) 2010	سرطان سینه	CLA	تاثیر خفیف بر توقف چرخه ی سلولی در فاز M/G(2)
Lau DS (61) 2010	سلول های سرطانی سینه، کولون و پروستات انسان	t10,c12 CLA c9,t11 CLA	Src ممکن است در اثر ضد سرطانی CLA مشارکت داشته باشد. کاهش رشد سلولی و تهاجم از طریق مسیر PI3K/Akt شبکه ی آندوپلاسمی (ER) صورت می گیرد.
Islam MA et al (12) 2010	تومورزایی در پستان موش های صحرایی ماده ی ۷ هفته ای	t, t CLA %1 c9,t11 CLA %1 t10,c12 CLA %1 LA 1% گروه کنترل	t10,c12 در غلظتهای بالاتر (۱۰۰-۲۵ میکرومول ، اثر مهارتی بیشتری نسبت به c9,t11 داشت. هر دو ایزومر در مهار فعالیت آنزیم fatty acid synthetase (FAS) نقش داشتند ولی در تنظیم کاهشی FAS ، فقط t10,c12 CLA نقش داشت .
Shiraishi R et al (62) 2010	سرطان زایی کولون در موش های صحرایی ۶ هفته ای با تغذیه ی طولانی مدت به وسیله پیه گوساله	CLA به شکل تری گلیسیرید و به شکل اسید های چرب آزاد به مدت ۱۲ هفته	در تومورهای ناشی از MNU (متیل ان نیتروزاوره آ)، القای آپوپتوز با کاهش متابولیت های اسید آراشیدونیک مشاهده شدو تاثیر t-t CLA از ایزومرهای دیگر CLA بیشتر بود.
			افزایش فعالیت کاسپاز ۳- سرکوب هردو فرم سیگنالینگ (Wingless and /NT1) Wnt , سرکوب آبشار اسیدآراشیدونیک

گرچه در مقاله ای دیگر که اپیتلیوم پستانی موش مورد مطالعه قرار گرفته بود نتایج نشان دادند که t10,c12 موجب تحریک هایپرپلازی لوبولی اپیتلیوم و تسریع رشد تومور و افزایش متاستاز (بعد از شیرخوارگی) می شود و بعد از بلوغ مجدداً سبب تحریک رشد و افزایش سایز کبد-قلب-طحال و غدد لنفاوی

جدول ۱ (ادامه)

افزایش فعالیت مسیر پروتئیناز P38-AMPkinase فعال شده توسط AMP با آپوتوز القا می‌توسط CLA	t10,c12 CLA	سلول‌های جهش یافته LP-53 (تومورهای پستانی) موش	Hsu YC et al (13) 2010
با فعال سازی PPAR γ و کاهش درصد ماکروفاژها در غدد لنفاوی و مزانتریک (MLN) بدون توجه به ژنوتیپ و افزایش سلول‌های T تنظیمی در غدد لنفاوی مزانتریک بیان کننده ی گاما منجر به بهبود کولیت و پیشگیری از تومور گردید. تاثیرات وابسته به طول درمان و سن موش بودند. افزایش رشد تومور همراه با افزایش فسفریلاسیون گیرنده ی IGF1 ، افزایش سیگنالینگ توسط پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MEK)/ کیناز تنظیمی ونیز AKT/IP3	CLA t10,c12 CLA %0/5 در ۴ هفته	سرطان کولورکتال القا شده توسط التهاب در موش‌ها تومورهای پستانی در موش Her2/Erb	Evans NP et al 2010 (50) Meng X et al 2008 (63)
کاهش تعداد و افزایش قطر پولیپ مرتبط با رژیم حاوی t10,t12 CLA و خصوصاً با ترکیبی از ایزومرها . t11,c9 منجر به کاهش تعداد پولیپ‌های روده ایی و عدم رشد آن‌ها گردید. مهار سنتز DNA ، توقف چرخه ی سلولی و تنظیم افزایشی بیان ژن‌های مرتبط با آپوتوز مثل ADPRTL,CYP1A1 (cytochrome P4501A1), PRAR γ	t10,c12 CLA c9,t11 CLA tCLA	مدل‌های موش سرطان روده Apc سلول‌های گلیوبلاستوما موش صحرایی	Mandir N et al 2008 (64) Hu JL et al 2008 (14)
گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسیزومی مشاهده افزایش قابل توجه در ارتشاح لکوسیت‌ها در بافت چربی-رسوب کلاژن و کاهش اندازه آدیپوسیت‌ها بر اثر t10,c12. ایجاد یک فنوتیپ التهابی و فیبروتیک در استرومای غدد پستانی وابسته به TNF α یا ماست سل که می‌تواند هشدار برای استفاده باشد.	ایزومرهای ترکیبی CLA 2g/100g برای ۱ تا ۷ هفته	استرومای غده ی پستانی موش رده ی سلولی آدنوکارسینوما انسانی CaCo-2	Russell JS et al 2007 (42)
t10,c12 موجب تحریک هایپرپلازی لوبولی اپیتلیوم و تسریع رشد تومور و افزایش متاستاز (بعد از شیرخوارگی) شد. بعد از بلوغ مجدداً تحریک رشد و افزایش سایز کبد- قلب- طحال و غدد لنفاوی پستان گردید (برخلاف c9,t11).	c9,t11 CLA t10,c12 CLA	اپی تلیوم پستانی موش ترانس ژنیک دارای بیان بالای Erb2	Ip MM et al 2007 (27)
سرکوب رشد سلول‌های بدخیم توسط هردو ایزومر، مهار سلول‌های پستانی مرتبط با تومور سرکوب بیان گیرنده EP2 در سلول‌های بدخیم و طبیعی. تاثیر t10,C12 روی کاهش بیان (سیکلوآکسیژناز ۲) COX-2 در بدخیمی بیشتر بود.	c9,t11 CLA t10,c12 CLA	سلول‌های پستانی سگ	Wang LS et al 2006 (49)
با این رژیم رشد تومورها تغییری نکرد ولی به شدت متاستاز کاهش یافت وقتی که پیه گوساله با نیمی از مخلوط چربی گیاهی (Vegetable fat blend) VFB جایگزین شد. این پیه مورد نیاز برای درمان را نیز از ۱٪ به ۰.۵٪ کاهش داد.	۱۲ گروه غذایی مختلف در ترکیب با اسید چرب CLA به مدت ۱۱ هفته	تومور پستانی موش	Hubbard NE et al 2006 (20)

می‌تواند اکسی استرول را مهار نموده و موجب فعال سازی LXR- α و تعدیل بیان پروتئین‌های SREBPs گردند (۲۸). به علاوه CLAs می‌تواند انتقال پیام (سیگنالینگ) استروژن را در سلول‌های سرطانی

پستان می‌شود و برخلاف c9,t11 نقش پیشگیری در بعضی از سرطان‌های سینه دارد (۲۷). CLAs از راه‌های دیگر مانند اثر بر روی SREBPs، LXR- α و HNF-4 α می‌تواند اثرات ضد سرطانی داشته باشند. CLAs

جدول ۱ (ادامه)

Suzuki R et al 2006 (9)	سرطان کولون	آزومتان (AOM) ۲ بار در هفته تزریق زیرجلدی، روغن دانه کاتالپا (CPO) برای ۴ هفته و ۱ هفته قبل از آزومتان شروع شد. CPO از 9،t11 و غنی شده بود. t11،t13	AOM برحسب ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم -۰/۰۱٪، ۰/۱٪ CLA (CPO included) در موش‌های دریافت کننده ی CPO یافت شد. آپوپتوز در اثر مصرف CPO با AOM اثر بهتری از AOM تنها داشت.
Sakai Y et al 2006 (65)	تومورهای LL2 در پریئون موش	CLA (هفته ای ۲ بار/۲۰۰ تا ۶۰۰ Pmol/mouse)	کاهش تعداد و اندازه تومورها، کاهش فاکتورهای تکثیر و افزایش سلول‌های آپوپتوزی بعد از ۲ هفته. کاهش PPAR-α
Della Torre A et al 2006 (22)	سلول‌های سرطانی سینه، ریه، کولون، ملانوما و تخمدان انسان	اسیدهای چرب CLA برای ۴۸ ساعت به میزان ۱۰۰ میکرو مول اسید چرب	اسیدهای چرب گوشت گاو، فعالیت بهتری از نسبت‌های غنی شده با CLA مشابه خود در مهار رشد سلول‌های سرطانی داشتند به طوری که تعداد سلول‌های سرطانی انکوبه شده، از ۲۵٪ تا ۶۷٪ کاهش یافته بود.
Suzuki R et al 2006 (9)	سرطان کولون	آزومتان (AOM) ۲ بار در هفته تزریق زیرجلدی، روغن دانه کاتالپا (CPO) برای ۴ هفته و ۱ هفته قبل از آزومتان شروع شد. CPO از 9،t11 و غنی شده بود. t11،t13	AOM برحسب ۲۰ میلی‌گرم بر کیلوگرم -۰/۰۱٪، ۰/۱٪ CLA (CPO included) در موش‌های دریافت کننده ی CPO میزان آپوپتوز در اثر مصرف CPO با AOM بیشتر از AOM تنها بود.

موش APC: مدل‌های موشی سرطان کولورکتال که به صورت ژنتیکی دستکاری می‌شوند یا تحت رژیم و مواد شیمیایی قرار می‌گیرند تا به سرطانی‌های دستگاه گوارشی مبتلا گردند. AMP-activated protein kinase (AMPK)، آنزیمی که نقش مهمی در هموستاز انرژی نقش مهمی دارد. پروتئین کیناز B، Akt، پروتئین کیناز اختصاصی سرین/ترئونین که نقش کلیدی در فرآیندهای چندانگانه سلولی ایفا می‌کند مثل متابولیسم گلوکز یا آپوپتوز. AOM آزومتان، یک گاز بی‌رنگ تا زرد کم‌رنگ قابل احتراق است. Caspase-3 عضو خانواده ی سیستئین-آسپارتیک اسید پروتاز. CLA اسید لینولئیک کونژوگه t10-t12 ترانس ۱۰- سیس ۱۲، c9-۱۱ سیس ۹- ترانس ۱۱- پروتئینی است که در کاتالیز انتقال یوپی کوفتین از E2 به لایه ی پروتئینی شرکت می‌کند. E3 ligas، LXR-α، Liver X receptor-α یکی از انواع گیرنده های هسته ای. Her2/Erb خانواده ای از پروتئین‌ها شامل چهار گیرنده تیروزین کیناز که به طور ساختاری با گیرنده ی فاکتور رشد اپیدرمی مرتبط هستند. α 4-hepatic nuclear factor، HNF-4α، یکی از انواع گیرنده های هسته ایی، IGF1، Insulin growth factor 1 یکی از فاکتورهای رشد. MMPs، Matrix Metallo Proteinases، یک گروه از آنزیمهایی که مسئول تجزیه بیشتر پروتئین‌های ماتریکس خارج سلولی بوده و نقش مهمی در تکثیر، تفرق و مرگ برنامه ریزی شده سلول دارند. Mitogen-activated protein kinase (also known as MAP2K، MEK، MAPKK). یک آنزیم کیناز که mitogen-activated protein kinase (MAPK) را فسفریله می‌کند. 1 Muscle Ring finger، NF-κB، Nuclear factor- kappa، پروتئین لیگاز اختصاصی عضله. Paclitaxel، light-chain-enhancer of activated B cell فاکتور رونویسی است که در پاسخ پیامهای گیرنده سلول T فعال میگردد و برای ساخت سایتوکاینها ضروری میباشد. PPARγ دارویی است که برای درمان سرطان‌های مختلفی استفاده میشود. PI3K/AKT/mTOR pathw یک مسیر داخل سلولی سیگنالینگ مهم در تنظیم چرخه ی سلولی است. PPARα، peroxisome proliferator-activated receptor، فاکتور رونویسی متعلق به خانواده ی گیرنده های هسته ایی. PPARα، peroxisome proliferator-activated receptor α فاکتور رونویسی متعلق به خانواده ی گیرنده های هسته ایی. PGE2، Prostaglandin E2 یکی از ایکوزانوئیدهای مهم التهابی ROS، Reactive Oxygen Species، رادیکالهای آزاد، گونه های واکنشگر با اکسیژن STAT، Signal Transducer and Activator of Transcription فاکتورهای رونویسی داخل سلولی که جنبه های ایمنی، مرگ برنامه ریزی شده، تکثیر و تفرق سلولی را میانجیگری می‌کنند. SREBPs، Sterol- regulatory element binding proteins پروتئین‌های متصل شونده تنظیمی- استرول TNF-α، Tumor Necrosis Factor- Alpha یکی از سایتوکاین‌های مهم التهابی Wnt-1، proto-Oncogene Int-1 homolog، Wntless nt1، گروهی از ژنها که پروتئین‌های دخیل در سیگنالینگ را کد می‌نمایند که این پروتئین‌ها نقش آنکوژنی دارند.

به‌خصوص ایزومر ۹- سیس، ۱۱- ترانس تکثیر سلول‌های رشد داده‌شده با ۱٪ FBS (سرم جنینی گاو fetus bovine serum) را مهار نموده و ۱۰- ترانس، ۱۲- سیس CLA، تکثیر سلولی القاء شده به وسیله انسولین در سلول‌های MCF-7 را مهار می‌نماید (۲۶). به علاوه ایزومر ۱۰- ترانس، ۱۲- سیس CLA فرآیند کشتن سلولی را در سلول‌های MCF-7 موش‌های مورد آزمایش که انسولین دریافت کرده بودند، کاهش می‌دهد (۱۸). همچنین اکوا و همکاران از مطالعه‌ای که

پستان متوقف نمایند و این یکی از مکانیسم‌های اثر ضد سرطانی CLAs می‌باشد (۲۵). HNF-4α فعال نیز به‌عنوان یک همودیمیر به توالی DNA متصل می‌شود و با ژن‌هایی که فاکتورهای رونویسی را به رمز درمی‌آورند، واکنش می‌دهد (۱۸). در مطالعه انجام شده به وسیله هیتامی و همکاران مشاهده گردید که ایزومرهای ۹- سیس، ۱۱- ترانس و ۱۰- ترانس، ۱۲- سیس CLA می‌توانند تکثیر سلول‌های سرطانی MCF-7 پستان انسان را مهار کنند،

جدول ۲- مطالعات انسانی انجام شده بر روی تاثیر CLA در انواع سرطان

سال انتشار و نویسنده	نوع سلول‌ها	روش مطالعه	نتیجه
Cittadini MC., et al. 2014 (21)	تومورهای غده‌ی بزاقی	و اسید چرب CLA n-3	هیچ رابطه‌ی ای بین مصرف گوشت گوساله و غلظت CLA سرم یافت نشد. نتیجه آنکه اسیدهای چرب اولئیک و لینولئیک سرم یک رابطه‌ی منفی قابل توجه با (salivary gland tumors)SGT را نشان دادند.
Bialek A., et al 2013 (52)	سرطان سینه	CLA	تاثیرات احتمالی بهبود دهنده‌ی سلامت در چاقی-آترواسکروز-قلبی-عروقی-پوکی استخوان-دیابت و مقاومت به انسولین - التهاب و انواع سرطان خصوصاً سرطان سینه
Cichosz G., et al 2012 (59)	سرطان	چربی شیر شامل CLA ویتامین‌های A، E و آنزیم Q10 است.	CLA تاثیر مفیدی در نگهداری و حفظ و تعادل پیش اکسیداسیونی و ضد اکسیداسیونی دارد.
Louw L., et al 2012 (30)	کودکان با پاپیلوماتوز حنجره‌ای القا شده توسط HTV	CLA ۲/۵ میلی لیتر برای ۲ هفته HOSF ۲/۵ میلی لیتر برای ۸ هفته با یک دوره‌ی استراحت ۶ هفته‌ای	بر روی ۱۰ کودک تاثیرات CLA و HOSF مقایسه گردید. گروه CLA شدت بیماری کم‌تر و به پاپیلوما‌ی تهاجمی خفیف تا متوسط محدود شد.

HOSF, High oleic acid Safflower: روغن گلرنگ با اسید الئیک بالا
Src (gene): خانواده‌ی تیروزین کینازهای پروتو انکوژن

بیشتر بود نتایج بهتری حاصل می‌شد (۳۰). در یک مطالعه دیگر بر روی موش‌هایی که با مواد شیمیایی دچار سرطان پستان شده بودند، نشان داده شد که رژیم حاوی ۲٪ CLA باعث مهار متاستاز تومور و افزایش آن در بافت چربی پستان تا ۱۰ برابر می‌گردد (۳۱). ماگیورا و همکاران عقیده دارند که با توجه به القاء آپوپتوزیس به وسیله PPAR α و مهار تکثیر سلولی به وسیله عمل تعدیلی PPAR γ ، CLAs اثرات خود را از طریق گیرنده‌های فعال تکثیری پراکسیزوم (PPRAs) القاء می‌نمایند (۳۲). مطالعات لامپن و همکاران نیز کاهش مسیر انتقال پیام PPAR δ و PPAR γ و سرکوب ژن هدف APC-h-catenin-TCF-4 و در نتیجه افت تکثیر سلولی در محیط کشت سلول‌های مبتلا به سرطان کولون را با تجویز ایزومر ۹- سیس، ۱۱- ترانس CLA نشان داد (۳۳).

گمان می‌رود، اثرات ضد التهابی اسیدهای لینولئیک کونژوگه به دلیل اثر مهارتی آن‌ها روی ساخت اسید آراشیدونیک و PPARs باشد. مکانیسم‌های بالا برنده فعالیت سیستم ایمنی توسط CLAs دقیقاً شناخته نشده‌اند. در مطالعه مینگدر و همکاران که روی سلول‌های ماکروفاژ موش بود که به وسیله لیپوساکارید

بر روی تأثیر CLA بر روی سلول‌های line کارسینوما پروستات انسان انجام دادند، نتیجه‌گیری نمودند که ایزومر ۱۰- ترانس، ۱۲- سیس CLA به نظر می‌رسد ترجیحاً از طریق تعدیل آپوپتوزیس و کنترل چرخه سلولی و ایزومر ۹- سیس، ۱۱- ترانس از طریق متابولیسم آراشیدونیک اسید اثر نماید (۲۴). در مطالعه چو و همکاران بر روی تأثیر ایزومرهای CLA در سلول‌های سرطانی کولون مشاهده شد که ۱۰- ترانس، ۱۲- سیس CLA، IGF-II (فاکتور رشد شبه انسولینی) را افزایش می‌دهد در حالی که ایزومر ۹- سیس، ۱۱- ترانس هیچ اثری بر این فاکتور که تکثیر سلولی را تنظیم می‌نماید، ندارد (۲۹).

در یک مطالعه بر روی ۱۰ کودک با پاپیلوماتوز حنجره‌ای القا شده توسط HPV، تحت رژیم ۲/۵ میلی لیتر CLA برای ۲ هفته و ۲/۵ میلی لیتر High oleic acid safflower (HOSF) برای ۸ هفته با دوره‌ی استراحت ۶ هفته‌ای قرار گرفتند که از ۱۰ کودک ثبت نام شده، ۸ نفر مطالعه را کامل نمودند. نتایج حاکی از آن بودند که در گروه CLA شدت بیماری کمتر بود و به پاپیلوما‌ی تهاجمی خفیف تا متوسط محدود شد. در مطالعه فوق‌الذکر تعداد نمونه‌ها کم بود؛ شاید اگر تعداد

تولید اینترفرون $TNF\alpha$ در آن‌ها تحریک شده بود و سپس در سلول‌های ماکروفاژ پریتونئال ۳۰ موش که بعد از خروج از بدن موش به وسیله لیپوساکارید یا $IFN-\gamma$ ، تولید $TNF\alpha$ در آن‌ها تحریک شده بود و همچنین سلول‌های طحال موش‌های فوق که با کانکاناوالین جهت تولید سایتوکاین‌ها تحریک شده بودند، انجام گردید، نشان داده شد که ایزومر ۹- سیس ۱۱-ترانس CLA تولید $TNF\alpha$ را در ظرف دو ساعت در سلول‌های ماکروفاژی کاهش می‌دهد و در سلول‌های ماکروفاژ پریتونئال موش‌ها تولید NO به‌طور چشمگیری کاهش می‌یابد، ولی تولید $TNF\alpha$ تغییر قابل‌توجهی ندارد و نیز در سلول‌های طحال موش‌ها بعد از ۴۴ ساعت $IL4$ کاهش و $IL2$ افزایش پیدا می‌کند (۳۴).

در مطالعه‌ای بر روی تومورهای پستانی موش‌های باردار و شیرده اسپراگو داوولی در ۵۰ روز، فرزندان در دوران شیرخوارگی عوامل کارسینوژن دریافت کردند. CLA به رژیم مادران اضافه شد و موجب کاهش اسید آراشیدونیک و تأثیر روی میکروزوم‌های کبدی شد (۳۵). در مطالعات بر روی سلول‌های سرطانی سینه، کولون و پروستات انسان، $c12$, $t10$ در یک روش وابسته به غلظت بیان ساخت اسیدهای چرب را در همهی رده‌های سلولی کاهش داد ولی $C9, T11$ دارای این اثر نبود (۳۶).

یک سری از مطالعات بر روی مدل‌های حیوانی نشان داده‌اند که CLAS بر فعالیت‌های بخش‌های متفاوت سیستم ایمنی تأثیرگذار می‌باشند. به‌خصوص تمایز دودمان متعهد سلول‌های تیموسی را با افزایش تولید سلول‌های $CD8$ در جهت کاهش تنظیمی $CD4$ ، واسطه پاسخ‌های التهابی تعدیل می‌نمایند. به‌علاوه گزارش شده است که CLAS در غدد لنفاوی محیطی تکثیر اختصاصی سلول‌های T و میزان سیتوکین‌ها را تنظیم می‌نمایند و باعث مهار اختصاصی پاسخ $Th2$ می‌گردد. این پاسخ‌های تعدیلی می‌توانند التهاب را در مدل‌های تجربی مانند کولیت (Colitis) مهار نمایند (۳۷).

در مدل‌های موش Apc دارای سرطان روده، افزایش قطر پولیپ مرتبط با رژیم $c12, t10$ و خصوصاً با ترکیبی از ایزومرها ایجاد شد ولی $c9, t11$ منجر به کاهش تعداد پولیپ‌های روده‌ای و عدم رشد آن‌ها گردید که نشانگر

نقش پیشگیری‌کننده آن می‌باشد (۳۸). در موش‌ها اثر افزایش دهندگی فعالیت سیستم ایمنی به وسیله CLAS با بالا بردن تعداد مونوسیت‌های خون دیده شده است. ترکیبات مختلف CLAS می‌توانند به‌طور متفاوتی سیستم ایمنی را تحریک نمایند. این اختلافات می‌تواند به دلیل طبیعت ناهمگن CLAS رژیمی باشد. در مطالعه *invivo* ماساو در سلول‌های طحال موش‌هایی که ایزومر ۱۰- ترانس، ۱۲- سیس CLA خورنده شده بود، مشاهده گردید. IGA، IGM بالاتر و $TNF-\alpha$ کمتر از گروهی است که ایزومر ۹- سیس، ۱۱- ترانس دریافت می‌نمایند. تناسب سلول‌های B به‌طور چشمگیری در گروه سیس، ۱۱ ترانس کمتر و در گروه ۱۰- ترانس، ۱۲ سیس CLA بیشتر از گروه کنترل بود و نسبت $CD4$ سلول‌های T در گروه ۱۰- ترانس، ۱۲ سیس CLA و درصد $CD8$ در گروه سیس، ۱۱ ترانس بالاتر بود (۳۹) و در مطالعه یو و همکاران با استفاده از ۳۰ میکرومول CLA بر روی کشت سلول‌های ماکروفاژ موش درمان شده با $IFN\gamma$ ، تولید پروستاگلاندین E_2 ، $TNF\alpha$ ، NO، $IL1\beta$ ، $IL6$ کاهش پیدا نمود (۱). در بررسی گریوز و همکاران همچنین نشان داده شد کاهش PGE_2 و TNF به وسیله CLA با کاهش کاشکسی (لاغری مفرط و تحلیل عضلات که معمولاً با کاهش اشتها و حالت تهوع همراه است) در موش‌های دارای آدنوکاسینومی کولون همراه است (۴۰).

در یک بررسی مشابه که در مرحله‌ی انتهایی تومور ۲۶ کولون القایی در موش‌های مذکر Ecd2F1 صورت گرفت، روغن غنی شده با $c9, t11$ ، باعث بیان ژن گیرنده‌های شاخص التهابی فاکتور نکروز توموری آلفا، $IL6$ و $E3$ ligase ۱ و Muscle Ring finger درگیر در پروتئولیز عضله شده و منجر به دلیپیداسیون و کاهش اندازه آدیپوسیت گردید و باعث بهبود کاشکسی شد (۴۱).

در استرومای غده‌ی پستانی موش بر اثر ایزومرهای ترکیبی CLA 2g/100g، برای ۱ تا ۷ هفته مورد بررسی قرار گرفت. $c12$, $t10$ CLA باعث افزایش قابل توجه در ارتشاح لکوسیت‌ها در بافت چربی-رسوب کلژن و کاهش اندازه آدیپوسیت‌ها گردید. یک فنوتیپ التهابی و فیبروتیک در استرومای غدد پستانی وابسته به $TNF\alpha$

(سیکلوآکسیژناز ۲) Cox-2 در بدخیمی بیشتر بود (۴۹). طبق فرضیه پارک و همکارانش اسیدهای لینولئیک کونژوگه ممکن است یک سوپسترا برای سیکلو آکسیژناز باشند و در همان سیستم‌های زنجیره‌ای طویل شدن و غیراشباع شدن با اسید لینولئیک و لینولنیک و آراشیدونیک اسید مشترک باشند. وجود CLAs باعث رقابت بین اسیدهای چرب و تولید ایکوزانوئیدهای متفاوت می‌گردد (۸). این دانشمندان نشان دادند که استفاده از رژیم حاوی ۱٪ اسیدهای لینولئیک کونژوگه در موش‌های مبتلا شده به سرطان کولون (به وسیله دی متیل هیدرازین) با کاهش سطح پروستاگلاندین E2 و ترومبوکسان B2 در موکوزای کولون همراه می‌باشد (۸).

یو و همکاران نیز عقیده دارند که CLA عمل خود در تنظیم ژن‌های مورد نظر را از طریق PPAR γ انجام می‌دهند و مشاهده نمودند که آن تولید فرآورده‌های التهابی مانند NO و TNF α را کاهش می‌دهد و بنابراین ممکن است مانند داروهای ضد التهابی غیراستروئیدی در درمان بیماری‌های التهابی مهم باشد (۱). CLA در سرطان کولورکتال القا شده توسط التهاب در موش‌ها توسط فعال‌سازی PPAR، با کاهش درصد ماکروفاژها در غدد لنفاوی و مزانتریک (Mesenteric Lymph Node-MLN) بدون توجه به ژنوتیپ و افزایش سلول‌های T تنظیمی در غدد لنفاوی مزانتریک منجر به بهبود کولیت و پیشگیری از تومور گردیده است (۵۰).

PPAR γ نقش اساسی در تنظیم تمایز و تفرق سلول‌های چربی متابولیسم اسیدهای چرب و هموستاز گلوکز بازی می‌کند. در نتیجه این پذیرنده برای ساخت چربی ضروری است و فعالیت ضد دیابتیک دارد (۳۹).

به علاوه مطالعات جدید نشان داده‌اند که PPAR γ فعال شده اثرات عمیقی روی تمایز و فعالیت ماکروفاژ دارد (۱). CLAs تشابهات کاربردی با لیگاندهای PPAR γ دارند. برای مثال فعالیت PPAR γ با کاهش سرطان کولون و پستان همراه است. CLAs بسیاری از اعمال بیولوژیکی خود را از طریق PPAR γ اعمال می‌کنند و بنابراین این فرضیه وجود دارد که CLAs نیز بر روی ماکروفاژها تأثیر دارند. مطالعات جدید نشان داده‌اند که فعال شدن PPAR γ تولید سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند TNF α و IL-6 را مهار می‌نماید. به

یا ماست سل ایجاد شد که می‌تواند هشدار برای استفاده باشد (۴۲). نیز لازم به ذکر می‌باشد که افزایش التهاب و اکسیداسیون در بافت چربی در مطالعات انجام‌شده‌ی دیگر در مورد مکانیسم CLA در کاهش بافت چربی نیز دیده شده است. احتمالاً افزایش اکسیداسیون چربی‌ها در بافت چربی یک مکانیسم جهت کاهش مقدار بافت چربی می‌باشد (۴).

اگرچه در مطالعات دیگری با همان ایزومرها در انسان‌های سالم نتایج متفاوتی گزارش گردیده است (۵) ولی در مطالعه‌ای که سانگ و همکاران بر روی ۲۸ مرد سالم ۵۰-۲۵ ساله به مدت ۱۲ هفته انجام دادند با دادن ۳ گرم (۶ کپسول ۰/۵ گرمی) ایزومر ۹ سیس-۱۱ ترانس و ۱۰ سیس-۱۲- ترانس در شکل تری گلیسیرید به نسبت ۵۰-۵۰ مقدار IGA، IGM به‌طور چشمگیری افزایش یافت در حالی که مقدار IGE پلازما به‌طور چشمگیری کاهش پیدا نمود. سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند TNF α ، IL1 β به‌طور چشمگیری کاهش یافت و سایتوکاین ضد التهابی IL10 افزایش یافت و پاسخ افزایش حساسیت نوع تأخیری (DTH) کاهش یافت، اما تغییر چشمگیری در CRP ایجاد نگردید ولی اثر مفید چشمگیری بر شروع پاسخ اختصاصی به واکنش‌های بر علیه هیپاتیت B مشاهده گردید و این اهمیت نیاز به مطالعات بعدی را برای فهم مکانیسم‌های دخیل روشن می‌سازد (۴۳). در مطالعه‌ی آریائیان و همکاران کاهش معنی‌دار IL1 β و غیر معنی‌دار TNF α در بیماران دارای روماتوئید آرتریت فعال مشاهده گردید (۴۴). همچنین در این بیماران کاهش پیر اکسیداسیون چربی و استرس اکسیداتیو نیز دیده شد (۴۵). به علاوه علائم بیماران و فعالیت بیماری کاهش معنی‌دار یافت (۴۶). در مطالعه دیگر آریائیان و همکاران بر روی همین بیماران کاهش غیر معنی‌دار PGE2 مشاهده گردید (۴۷ و ۴۸).

مکانیسم ضد التهابی دیگری که روی سلول‌های پستانی سگ توسط ایزومرهای CLA c9,t11 و t10,c12 مورد مطالعه قرار گرفت از این قرار بود که هردو ایزومر نه تنها رشد سلول‌های بدخیم را سرکوب کردند، بلکه تأثیر مهارتی روی سلول‌های پستانی مرتبط با تومور توسط سرکوب بیان EP2 در سلول‌های بدخیم و طبیعی داشتند و تأثیر t10,c12 روی کاهش بیان

ترانس، ۱۲ - سیس CLA اثرات چشمگیری بر متابولیسم اسیدهای چرب ضروری در سلول‌های کبدی (HepG2) از طریق مهار دلتا ۵، ۶، ۹ دی سچوراز دارد، در حالی که ایزومر ۹- سیس، ۱۱- ترانس فقط تأثیر اندکی در دلتا ۹ دی سچوراز ایجاد می‌نماید. در نتیجه ایزومر ۱۰ - ترانس، ۱۲ - سیس CLA کاهش بارزی در نسبت MUFA:SFA نسبت به ایزومر ۹- سیس، ۱۱- ترانس ایجاد می‌کند (۵۴). مطالعات آگاتا و همکاران بر روی سلول‌های لوسمیایی نشان داد که ایزومرهای ۹- سیس، ۱۱- ترانس CLA و ۹- سیس، ۱۱- سیس CLA از طریق اثرات مهار بر فعالیت دیسچوراز رشد سلولی و بقای سلول‌های لوسمیایی را تنظیم و کنترل می‌نماید (۵۵).

ستاروارسکا و همکاران در آزمایش‌هایی که روی میکروزوم‌های کبدی موش‌های صحرایی اسپراگو داوولی انجام دادند متوجه همبستگی منفی بین فعالیت دسچوراز و مکمل یاری با CLA شدند؛ بدین صورت که فرآیند نئوپلاستی اثر تحریکی روی فعالیت دلتا ۶ دسچوراز دارد که کاهش فعالیت آن می‌تواند مکانیسم ضد سرطانی CLA باشد (۵۶).

در مطالعه چاجز و همکارانش بر روی ۲۰۹ بیمار تحت درمان سرطان پستان مشاهده گردید که سطح CLA چربی پستان بسیار کم است که یک نشانه‌ای از میزان کم دریافت CLAs در تاریخچه غذایی بیماران می‌باشد (۲۸). این نتایج نشان داده‌اند که مسیرهای ضد سرطان CLAs برای انواع ایزومرهای آن (ایزومرهای ۹- سیس، ۱۱- ترانس CLA و ۹- سیس، ۱۱- سیس CLA) متفاوت می‌باشد (۳۶، ۴۱-۵۳) و افزایش مصرف CLAs با تجمع آن‌ها در بافت چربی پستان همراه می‌باشد (۲۶).

در مطالعه‌ای بر روی تأثیر دو ایزومر فوق بر سلول‌های پستان سگ سرکوب رشد سلول‌های بدخیم توسط هردو ایزومر، مهار سلول‌های پستانی مرتبط با تومور سرکوب بیان گیرنده EP2 در سلول‌های بدخیم و طبیعی، تأثیر t10, C12 روی کاهش بیان (سیکلوآکسیژناز ۲) Cox-2 در بدخیمی بیشتر بود (۴۹). در مطالعه دیگری بر روی سلول‌های اپیتلیال پستان موش ترانس ژنیک دارای بیان بالای Erb2، t10, c12 برخلاف c9, t11 موجب تحریک هایپرپلازی

علاوه استفاده از PPAR γ ساخت اکسید نیتریک را در پاسخ به IFN γ کاهش می‌دهد (۳۱ و ۳۳). بنابراین مکانیسم‌های مولکولی احتمالی دخیل در فعالیت ضد التهابی CLAs احتمالاً شامل این موارد می‌باشد: مهار تشکیل آراشیدونیک اسید و ساخت ایکوزانوئیدها به دلیل سوستر بودن CLAs برای سیکلوآکسیژناز، همچنین فعال نمودن گروهی از گیرنده‌های هورمون‌های استروئیدی PPAR α و فاکتورهای نسخه‌برداری که به وسیله فعالیت‌های آنتاگونیستی با STAT1 و NF κ B موجب کاهش در بیان سیتوکاین‌های پیش التهابی می‌شوند (۹).

اثر بر روی SCD (استئرایل کوآنزیم آ دی سچوراز): در مطالعه چوی و همکاران بر روی تأثیر ایزومرها CLA در سلول‌های line سرطان پستان (MDA-MCF-7, SCD 231-MB) در انسان مشاهده گردید که میزان SCD بدون تغییری در بیان ژن آن کاهش می‌یابد. SCD، یک تعدیل کننده اسیدهای چرب میکروزومال است و در تولید اسیدهای چرب با یک زنجیره غیراشباع به وسیله کاتالیز نمودن ایجاد اولین پیوند دوگانه سیس بین کربن شماره ۹ و ۱۰ نقش دارد (۵۱). همان طور که می‌دانید اسید اولئیک مهم‌ترین اسیدهای چرب با یک زنجیره غیراشباع در فسفولیپید غشاء، واکس‌ها و استرهای کلسترول می‌باشد. اسیدهای چرب با یک زنجیره غیراشباع به‌عنوان یک واسطه انتقال پیام و تمایز سلولی شناخته شده‌اند. روی هم رفته SCD در سیالیت و متابولیسم غشاء نقش دارد. افزایش فعالیت SCD و تغییر در تعادل بین اسیدهای چرب اشباع و غیراشباع در بسیاری از بیماری‌ها مانند سرطان، دیابت، چاقی و آترواسکلروزیس نقش دارد (۱).

اثرات احتمالی CLA بر سلامتی در چاقی، آترواسکلروز، قلبی-عروقی، پوکی استخوان، دیابت، مقاومت به انسولین، التهاب و اشکال مختلف سرطان خصوصاً سرطان سینه در مطالعات متعدد تایید شده (۴۷) ولی تایید اینکه آیا پروتئین SCD با اثر ضد سرطان‌زایی CLAs به‌طور مستقیم ارتباط دارد؟ نیازمند به مطالعات بیشتری دارد (۴۶).

همچنین در مطالعه دیگری که به وسیله ادر و همکاران بر روی ایزومرهای CLAs بر روی سلول line هیپاتوما انسان انجام گردید مشخص شد که ایزومر ۱۰ -

نتیجه‌گیری

اسیدهای لینولئیک کونژوگه (CLAs)، اسیدهای چرب ۱۸ کربنی با ایزومرهای فضایی گوناگون می‌باشند که به‌طور طبیعی به وسیله باکتری‌های روده نشخوارکنندگان و در طی فرآیند حرارتی غذاهای حیوانی تولید می‌گردند (۱). CLAs در مدل‌های تجربی ضد سرطان‌هایی مانند لوزالمعده، پوست، پروستات، کولورکتال، روده و پستان می‌باشند و می‌تواند متاستاز سلول‌های سرطانی را کاهش دهند (۳۹).

CLAs یک سوپسترا برای سیکلواکسیژناز هستند. در سیستم‌های زنجیره‌ای طویل شدن و غیراشباع شدن، با لینولئات و لینولنات و آراشیدونیک اسید مشترک می‌باشند و باعث تولید ایکوزانوئیدهای متفاوت می‌گردند (۳۹). CLAs سیستم ایمنی را تحریک می‌نمایند، باعث تجمع حذف‌کننده‌های مثل p27, p21, pRb فعال نمودن کاسپازها (سیستئین پروتئازهایی که اجزاء آبشار آنزیماتیکی می‌باشند که باعث مرگ آپتوتیک سلول‌ها می‌شود (Caspases) و کاهش سیکلین E (G1/S- Cyclin) فعال‌کننده ساخت DNA در نتیجه باعث افزایش میزان آپوپتوزیس (مرگ برنامه‌ریزی‌شده سلولی) و توقف رشد سلولی می‌گردند (۶۶-۶۹).

همچنین با کاهش آنژیوزنز در توده سرطانی خو نرسانی به آن را کاهش می‌دهند (۳۱). CLAs احتمالاً دارای اثر آنتی‌اکسیدانی نیز می‌باشند و می‌توانند رادیکال‌های آزاد را پاکسازی نمایند (۵۸). به علاوه ایزومر ۱۰- ترانس، ۱۲- سیس CLA فاکتور رشد شبه انسولینی II را کاهش می‌دهد (۲۹-۲۳) و اثرات چشمگیری بر متابولیسم اسیدهای چرب ضروری از طریق مهار دلتا ۵، ۶، ۹ دی سچوراز دارد؛ در نتیجه این ایزومر کاهش بارزی در نسبت MUFA:SFA ایجاد می‌نماید (۵۴).

همچنین تعداد کمی مطالعه تأثیر CLA بر پیشرفت سرطان پستان از طریق ازدیاد تکثیر سلولی و تأثیر بر مسیرهای بقا را نشان داده‌اند (۷۰).

طبق بررسی‌ها مقدار CLAs موجود در پستان افراد مبتلا به سرطان پستان بسیار کم می‌باشد که نشانه‌ای از کاهش میزان دریافت CLAs در تاریخچه غذایی بیماران است (۷۱). در نتیجه CLA اثرات متابولیکی

لوبولی اپیتلیوم و تسریع رشد تومور و افزایش متاستاز (بعد از شیرخوارگی) شد. بعد از بلوغ مجدداً تحریک رشد و افزایش سایز کبد- قلب- طحال و غدد لنفاوی پستان گردید (۲۷). مطالعات نشان می‌دهند که پراکسیداسیون لیپیدها باعث القاء آپتوز می‌شود و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها با مصرف ایزومر ۱۰- ترانس، ۱۲- سیس CLA در موش‌ها به وسیله اندازه‌گیری ۸-ایزو پروستاگلاندین F2 α در ادرار آن‌ها معلوم گردیده است (۵۷). ولی بررسی‌های دیگری نشان می‌دهند که CLAs دارای اثر آنتی‌اکسیدانی می‌باشند، باعث افزایش تولید گلوکاتینون شده و می‌توانند رادیکال‌های آزاد را پاکسازی نمایند و از این طریق در پیشگیری از بسیاری از بیماری‌ها نقش داشته باشند (۵۸). چربی شیر شامل CLA، ویتامین‌های E و A و آنزیم Q10 است که CLA تأثیر مفیدی در نگهداری و حفظ و تعادل پیش‌اکسیداسیونی و ضد اکسیداسیونی دارد (۵۹).

اثرات ضد سرطانی CLA ممکن است، از طریق تأثیر بر Src (پروتو انکوژنی از خانواده تیروزین کینازها) با کاهش رشد سلولی و تهاجم از طریق مسیر PI3K/Akt شبکه‌ی آندوپلاسمی اعمال گردد (۵۳).

بیشتر دانش ما از میزان مصرفی CLAs از یافته‌های گروه IP نشات می‌گیرد که نشان دادند که CLAs در مقادیر کم ($\leq 1\%$ در رژیم غذایی) با یک اثر وابسته به مقدار فعال می‌باشد و اثر آن مستقل از نوع یا میزان چربی رژیم است (۱۰). اخیراً مطالعات تسوزوکی و همکاران نشان داده است که مهار رشد تومورها به وسیله α اولنو استئاریک اسید، یک ایزومر لینولئیک اسید با سیستم تری ان کونژوگه، قوی‌تر می‌باشد و القاء آپوپتوز، افزایش فعالیت کسپیز و ازدیاد بیان mRNA کسپیز را در برمی‌گیرد. حدس زده می‌شود که α اولنو استئاریک اسید از طریق پراکسیداسیون لیپید باعث القاء آپوپتوز می‌گردد (۶۰).

همچنین تعداد بسیار کمی مطالعه تأثیر CLA بر پیشرفت سرطان پستان از طریق ازدیاد تکثیر سلولی و تأثیر بر مسیرهای بقا را نشان داده‌اند (۲۷). البته این مغایرت ممکن است به دلیل اختلاف در نوع ایزومر مصرفی، مقدار مورد استفاده و یا نمونه و بافت مورد آزمایش باشد.

9. Suzuki R, Yasui Y, Kohno H, Miyamoto S, Hosokawa M, Miyashita K, et al. Catalpa seed oil rich in 9t,11t,13c-conjugated linolenic acid suppresses the development of colonic aberrant crypt foci induced by azoxymethane in rats. *Oncol Rep*; 2006. 16(5):989-96.

10. Ip C, Ip M M, Loftus T, Shoemaker SF, Shea Eaton W. Induction of apoptosis by conjugated linoleic acid in cultured mammary tumor cells and premalignant lesions of the rat mammary gland. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev*; 2000. 9(7):689-96.

11. Hsu YC, Ip MM. Conjugated linoleic acid-induced apoptosis in mouse mammary tumor cells is mediated by both G protein coupled receptor-dependent activation of the AMP-activated protein kinase pathway and by oxidative stress. *Cell Signal*; 2011. 23(12):2013-20.

12. Islam MA, Kim YS, Oh TW, Kim GS, Won CK, Kim HG, et al. Superior anticarcinogenic activity of trans,trans-conjugated linoleic acid in N-methyl-N-nitrosourea-induced rat mammary tumorigenesis. *J Agric Food Chem*; 2010. 58(9):5670-8.

13. Hsu YC, Meng X, Ou L, Ip MM. Activation of the AMP-activated protein kinase-p38 MAP kinase pathway mediated apoptosis induced by conjugated linoleic acid in p53-mutant mouse mammary tumor cells. *Cell Signal*; 2010. 22(4):590-9.

14. Hu JL, Wang XJ, Zhou PZ, Wang CD, Xu JG, Jiang S. [Apoptosis and differentiation induced with TCLA in rat glioblastoma cells in vitro]. *Sichuan Da Xue Xue Bao Yi Xue Ban*; 2008. 39(4):570-4.

15. Kuniyasu H, Yoshida K, Ohmori H, Sasahira T, Sakai Y. Conjugated linoleic acid reduced metastasized LL2 tumors in mouse peritoneum. *Virchows Arch*; 2006. 449(3):341-7.

16. Tsuboyama KN, Takahashi M, Tanemura K, Kim HJ, Tange T, Okuyama H, et al. Conjugated linoleic acid supplementation reduces adipose tissue by apoptosis and develops lipodystrophy in mice. *Diabetes*; 2000. 49:1534-42.

17. Kelley NS, Hubbard NE, Erickson KL. Conjugated linoleic acid isomers and cancer. *J Nutr*; 2007. 137(12):2599-607.

18. Kemp MQ, Jeffy BD, Romagnolo DF. Conjugated linoleic acid inhibits cell proliferation through a p53 mechanism: effects on the expression of G1 restriction points in breast and cancer colon cells. *J Nutr* 2003; 133(11):3670-7.

19. Rajakanagas J, Basu S, Salminen I, Mutanen M. Adenoma growth Stimulation by the trans-10, cis-12 isomer of conjugated linoleic acid is associated with changes in mucosal NF-KappaB and cyclin D1 protein levels in Min mouse. *J Nutr*; 2003. 133(6):1943-8.

زیادی مانند اثرات ضد سرطانی دارد ولی مسیر ضد سرطان CLAs برای انواع ایزومر آن متفاوت می باشد و در زمینه مقدار مجاز و مؤثر، تعیین ایزومرهای مفیدتر و نیز مکانیسم مولکولی تاثیرات آن به مطالعات بیشتری نیاز است. به علاوه در این مورد تاکنون مطالعات تجربی بر روی انسان صورت نگرفته است. همچنین CLAs احتمالاً در مشکلات التهابی و حتی آلرژی (به دلیل کاهش TH2، IGE و ایکوزانوئیدهای التهابی) نیز می تواند مفید باشد (۷۱). ولی این اثر نیز به طور تجربی در انسان تایید نگردیده است لذا، هنوز در زمینه غنی نمودن مواد غذایی با CLAs و استفاده از آنها به عنوان یک غذای کاربردی تردید وجود دارد (۴).

References

1. Yu Y, Correl PH, Heuvel V. Conjugated linoleic acid decreases production of pro – inflammatory in products in macrophages: evidence for a ppar – dependent mechanism. *Biochem Biophys*; 2002. 581:89-99.
2. Margot M Ip, Patricia A, Masso W, Clement IP. Prevention of mammary cancer with conjugated linoleic acid: Role of the stroma and the epithelium. *J Mammary Gland Biol Neoplas*; 2003. 8(1):103-14.
3. Corl BA, Barbanano DM, Bauman DE. cis -9 transe-11 derived endogenously from rans-11 18-1 reduces cancer risk in rats. *J Nutr*; 2003. 133(9):2893-900.
4. Orizo N, Ficoneri C, Riccioni G, Conti P, Theoharides TC, Bollea MR. Conjugated linoleic acid: a functional food ?. *Int J Immuno Pathol*; 2003. 16(3):215-20.
5. Lavillonniere F, Chajes V, Charles MJ, Louis J. Dietary purified cis-9, trans-11 conjugated linoleic acid isomer has anticarcinogenic properties in chemistry induced mammary tumors in rats. *Nutr Cancer*; 2003. 45(2):190-4.
6. Zampleni J, Daniel H. *Molecular Nutrition*. 1st ed: CAB eds. 2003. USA: 81.
7. Kohno H, Suzuki R, Yasui Y, Hosokawa M, Miyashita K, Tanaka T. Pomegranated oil rich in conjugated linolenic acid suppresses chemically induced colon carcinogenesis in rats. *Cancer Sci*; 2004. 95(6):481-6.
8. Park HS, Ryu JH, Ha YL, Park JHY. Dietary conjugated linoleic acid (CLA) induces apoptosis of colonic mucosa in 1,2-imethylhydrazine-treated rats: a possible mechanism of the anticarcinogenic effect of CLA. *Br J Nutr*; 2001. 86:549-55.

20. Hubbard NE, Lim D, Erickson KL. Beef tallow increases the potency of conjugated linoleic acid in the reduction of mouse mammary tumor metastasis. *J Nutr*; 2006. 136(1):88-93.
21. Cittadini MC, Heinze VM, Joekes S, Perovic NR, Cornaglia PM, Bernal C, et al. Beef consumption and fatty acids serum concentration: relationship with salivary gland tumors in Córdoba, Argentina. *Anticancer Res* 2014;34(10):5579-84.
22. De La Torre A, Debiton E, Juanéda P, Durand D, Chardigny JM, Barthomeuf C, et al. Beef conjugated linoleic acid isomers reduce human cancer cell growth even when associated with other beef fatty acids. *Br J Nutr* 2006;95(2):346-52.
23. Ke XY, Zhao BJ, Zhao X, Wang Y, Huang Y, Chen XM, et al. The therapeutic efficacy of conjugated linoleic acid - paclitaxel on glioma in the rat. *Biomaterials* 2010;31(22):5855-64.
23. Ochoa JJ, Farquharson AJ, Grant I, Moffat LE, Hey SD, Wahle KW. Conjugated linoleic acids decrease prostate cancer cell proliferation: different molecular mechanisms for cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 isomers. *Carcinogenesis* 2004;19(4):142-50.
24. Palombo JD, Ganguly A, Bistrrian BR, Menard MP. The antiproliferative effects of biologically active isomers of conjugated linoleic acid on human colorectal and prostatic cancer cells. *Cancer letter* 2002;177(2):163-72.
25. Hitami C, Masso Y, Shinsuke N, Nami K, Hirofumi T. effect of conjugated linoleic acid on growth factor – induced Proliferation of human breast cancer cells. *Cancer Letter* 2003;202:81-7.
26. Ip MM, McGee SO, Masso-Welch PA, Ip C, Meng X, Ou L, et al. The t10, c12 isomer of conjugated linoleic acid stimulates mammary tumorigenesis in transgenic mice over-expressing erbB2 in the mammary epithelium. *Carcinogenesis* 2007;28(6):1269-76.
27. Tanmahasamaut P, Liu J, Hendry LB, Sidel N. Conjugated linoleic acid blocks estrogen signaling in human breast cancer. *J Nutrition* 2004;134(3):674-80.
28. Cho HJ, Lee HS, Chung CK, Kang YH, Ha YL, Park HS, et al. Trans-10, Cis-12 conjugated linoleic acid reduces insulin-like growth factor-II secretion in HT-29 human colon cancer cells. *J Med Food* 2003;6(3): 193-9.
29. Louw L. Effects of conjugated linoleic acid and high oleic acid safflower oil in the treatment of children with HPV-induced laryngeal papillomatosis: a randomized, double-blinded and crossover preliminary study. *Lipids Health Dis* 2012;11:136.
30. Chajes V, Lavillonniere F, Maillard V, Giraudeau B, Lise –jordan M, Sebedio J. Conjugated linoleic acid content in breast adipose tissue of breast cancer patients and the risk of metastasis. *Nutrition and Cancer* 2003;45(1):17-23.
31. Maggiora M, Bologna M, Ceru MP, Possati L, Angelucci A, Cimini A, et al. An overview of the effect of linoleic and conjugated-linoleic acids on the growth of several human tumor cell lines. *Int J Cancer* 2004;112(6):909-19.
32. Lampen TA, Leifheit MJ, Nau H. Molecular and cellular effects of cis-9, trans-conjugated linoleic acid in enterocytes: Effects on proliferation, differentiation, and gene expression. *Biochimica et Biophysica Acta* 2005;173(5):30-40.
33. Mingder Y, Cook ME. Dietary conjugated linoleic acid decreased cachexia, macrophage tumor necrosis factor- α production, and modifies splenocyte cytokines production. *Experimental Biology and Medicine* 2003;228:51-8.
34. Stawarska A, Tokarz A, Czuba K, Konarska A, Mazurkiewicz M, Bialek A. Enrichment of maternal diet with conjugated linoleic acids influences desaturases activity and fatty acids profile in livers and hepatic microsomes of the offspring with 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumors. *Acta Pol Pharm* 2014;71(5):747-61.
35. Archer MC, Lau DS. The 10t, 12c isomer of conjugated linoleic acid inhibits fatty acid synthase expression and enzyme activity in human breast, colon, and prostate cancer cells. *Nutr Cancer* 2010;62(1):116-21.
36. Lunogo D, Mauro PB. Effects of Conjugated linoleic acid on growth and cytokine expression. *Immunology Letter* 2003;90(7):195-201.
37. Goodlad RA, Mandir N. Conjugated linoleic acids differentially alter polyp number and diameter in the Apc (min/+) mouse model of intestinal cancer. *Cell Prolif* 2008;41(2):279-91.
38. Masao Y, Hitomi C, Akira H, Nami K, Takeaki O, Naomi T. Immunoglobulin and cytokine production from spleen lymphocytes is modulated in C57BL/6J mice by dietary Cis-9, trans-11 and trans-10, Cis-12 conjugated linoleic acid. *J Nutr* 2003;133:784-88.
39. Graves E, Hitt A, Pariza MW, Cook ME, McCarthy DO. Conjugated linoleic acid preserves gastrocnemius muscle mass in mice bearing the colon-26 adenocarcinoma. *Res Nurs Health* 2005;28(1):48-55.
40. Belury MA, Stout MB, Asp ML, Kliever KL, Tian M. C9t11-Conjugated linoleic acid-rich oil fails to attenuate wasting in colon-26 tumor-induced late-stage cancer cachexia in male CD2F1 mice. *Mol Nutr Food Res* 2011;55(2):268-77.
41. Russell JS, McGee SO, Ip MM, Kuhlmann D, Masso-Welch PA. Conjugated linoleic acid induces mast cell recruitment during mouse mammary gland stromal remodeling. *J Nutr* 2007;137(5):1200-7.
42. Song HJ, Grant I, Rotondo D, Mohede I, Sattar N, Heys SD, et al. Effect of CLA supplementation

on immune function in young healthy volunteers. *Eur J Clin Nutr* 2005;59(4):508-17.

43. Aryaeian N, Djalali M, Shahram F, Djazayeri A, Eshragian MR. Effect of conjugated linoleic acid, vitamin e, alone or combined on immunity and inflammatory parameters in adults with active rheumatoid arthritis: a randomized controlled trial. *Int J Prev Med* 2014;5(12):1567-77.

44. Aryaeian N, Djalali M, Shahram F, Djazayeri A, Eshragian MR, Nadery N, Fatehi F, Zarei M, Chamarl M. The Effect of Conjugated Linoleic Acids, Vitamin E and Their Combination on Lipid Peroxidation in Active Rheumatoid Arthritis. *Iranian Journal of Public Health* 2009. 38(2):79-89.

45. Aryaeian N, Shahram F, Djalali M, Eshragian MR, Djazayeri A, Sarrafnejad A, et al. Effect of conjugated linoleic acids, vitamin E and their combination on the clinical outcome of Iranian adults with active rheumatoid arthritis. *Int J Rheum Dis* 2009;12(1):20-8.

46. Aryaeian N, Shahram F, Djalali M, Eshragian MR, Djazayeri A, Sarrafnejad A, et al. Effect of conjugated linoleic acid, vitamin E and their combination on lipid profiles and blood pressure of Iranian adults with active rheumatoid arthritis. *M. Vasc Health Risk Manag* 2008;4(6):1423-32.

47. Aryaeian N, Shahram F, Djalali M. CLA has a useful effect on bone markers in patients with rheumatoid arthritis. *Lipids* 2016;51(12):1397-405.

48. Wang LS, Huang YW, Liu S, Chang HL, Ye W, Shu S, et al. Conjugated linoleic acid (CLA) modulates prostaglandin E2 (PGE2) signaling in canine mammary cells. *Anticancer Res* 2006; 26(2A):889-98.

49. Evans NP, Bassaganya-Riera J, Hontecillas R, Guri AJ, Schmelz EM, Misyak SA. Conjugated linoleic acid ameliorates inflammation-induced colorectal cancer in mice through activation of PPARgamma. *J Nutr* 2010;140(3):515-21.

50. Choi Y, Park Y, Storkson JM, Pariza MW, Ntambi JM. Inhibition of Stearoyl-CoA desaturase activity by the cis-9, trans-11 and trans-10, cis-12 isomer conjugated linoleic acid in MDA-MB-231 and MCF-7 human breast cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun*. 2002; 294:785-90.

51. Bialek A, Tokarz A. Conjugated linoleic acid as a potential protective factor in prevention of breast cancer. *Postepy Hig Med Dosw (Online)* 2013;67:6-14.

52. Chen J. Src may be involved in the anti-cancer effect of conjugated linoleic acid. Comment on: CLA reduces breast cancer cell growth and invasion through ER and PI3K/Akt pathways. *Chem Biol Interact* 2010;186(2):250-1.

53. Eder K, Slomma N, Becker K. Transe-10, cis12 conjugated linoleic acid suppresses the desaturation of linoleic and alpha-linolenic acids in HepG2 cells *J Nutrition* 2002;132(6):1115-21.

54. Agatha G, Voigt A, Kauf E, Zintl F. Conjugated linoleic acid modulation of cell membrane in leukemia cells. *Cance Lett* 2004;209(1):87-103.

55. Stawarska A, Bialek A, Stanimirova I, Stawarski T, Tokarz A.

56. The effect of conjugated linoleic acids (CLA) supplementation on the activity of enzymes participating in the formation of arachidonic acid in liver microsomes of rats-probable mechanism of CLA anticancer activity. *Nutr Cancer* 2015; 67(1):145-55.

57. Smedman A, Vessby B, Basu S. Isomer-specific effects of conjugated linoleic acid on lipid peroxidation in humans: regulation by alpha-tocopherol and cyclo-oxygenase-2 inhibitor. *Clin Sci (Lond)* 2004;106(1):67-73.

58. Kim YJ, Lee HJ. Total Antioxidant capacity of Arginine-Conjugated Linoleic Acid complex. *J Agriculture Food Chem* 2004;52(3):439-44.

59. Cichosz G, Czczot H, Pol Merkur. Milk fat in prophylaxis of cancer diseases. *Lekarski* 2012;33(195):168-72.

60. Tsuzuki B.S, Smedman A, Vessby B. Conjugated linoleic acid induces lipid peroxidation in humans. *FEBS Lett* 2004;68:33-6.

61. Lau DS, Archer MC. The 10t, 12c isomer of conjugated linoleic acid inhibits fatty acid synthase expression and enzyme activity in human breast, colon, and prostate cancer cells. *Nutr Cancer* 2010;62(1):116-21.

62. Shiraishi R, Iwakiri R, Fujise T, Kuroki T, Kakimoto T, Takashima T, et al. Conjugated linoleic acid suppresses colon carcinogenesis in azoxymethane-pretreated rats with long-term feeding of diet containing beef tallow. *J Gastroenterol* 2010; 45(6):625-35.

63. Meng X, Shoemaker SF, McGee SO, Ip MM. t10, c12-Conjugated linoleic acid stimulates mammary tumor progression in Her2/ErbB2 mice through activation of both proliferative and survival pathways. *Carcinogenesis* 2008; 29(5):1013-21.

64. Mandir N, Goodlad RA. Conjugated linoleic acids differentially alter polyp number and diameter in the Apc(min/+) mouse model of intestinal cancer. *Cell Prolif*. 2008;41(2):279-91.

65. Sakai Y, Sasahira T, Ohmori H, Yoshida K, Kuniyasu H. Conjugated linoleic acid reduced metastasized LL2 tumors in mouse peritoneum. *Virchows Arch* 2006 Sep;449(3):341-7.

66. Miller A, Stanton C, Murphy J, Devery R. Conjugated linoleic acid enriched milk fat inhibits growth and modulates CLA-responsive biomarkers in MCF-7 AND SW 480 human cancer cell lines. *J Nutrition* 2003;133(5):877-85.

67. Albright CD, Klem E, Shah AA, Gallagher P. Breast cancer cell-targeted oxidative stress: Enhancement of cancer cell uptake of conjugated

linoleic acid, activation of p53, and inhibition of proliferation. *Exp Mol Pathol* 2005;79(2): 118-25.

68. Oh YS, Lee HS, Cho HJ, Lee SG, Jung KC, Park JH. Conjugated linoleic acid inhibits DNA synthesis and induces apoptosis in TSU-Pr1 human bladder cancer cells. *Anticancer Res* 2003;23(6C):4765-72.

69. Meng X, Ip MM, McGee SO, Shoemaker SF. t10, c12-Conjugated linoleic acid stimulates mammary tumor progression in Her2/ErbB2 mice through activation of both proliferative and survival pathways. *Carcinogenesis*; 2008. 29(5):1013-21.

70. O'Shea M, Bassaganya-Riera J, Mohede IC. Immunomodulatory properties of conjugated linoleic acid. *Am J Clin Nutr*; 2004. 79:1199S-1206S.

71. Lu M, Gottschling B, Kamendulis L, Klaunig JE, Belury MA. Dietary CLA induces hepatocyte proliferation in F33 rats. *FASEB J*.2000;4:A721.