



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

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

سهیلا 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 ایزوومرهای فضایی و موقعیتی اکتاکادی انوآت (18:2) می‌باشند، آن‌ها در غذاهای تهیه شده از نشخوارکنندگان (گوشت گوسفند، گاو و لبنتات تولید شده از آن‌ها) یافت می‌گردند. وقتی که مخلوطی از ایزوومرهای 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 متabolism چربی‌ها و بیان ژن را تعديل می‌کند. این 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:

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.

*انتشار این مقاله به صورت دسترسی آزاد مطابق با [CC BY-NC-SA 1.0](#) صورت گرفته است.



Review Article

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.



پستان خاصیت ضد سرطانی دارند. تماس با CLAs در پیش از مرحله اولیه، در طی رشد و تکامل غده باعث کاهش قدرت سرطان‌زاگی و تغییر به وسیله مواد سرطان‌زا می‌گردد. به هر حال تماس با اسیدهای لینولئیک کونژوگه در مراحل ابتدایی منجر به کاهش ایجاد رشد تومور می‌شود (۵) و خاصیت ضد پرولیفراتیو (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 Scopus، Pubmed و ISI و با کلمات کلیدی اسیدهای چرب لینولئیک کونژوگه با سرطان، تکثیر سلولی و سیکل آن، مرگ برنامه‌ریزی شده سلول و رگ‌زاگ 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 تعديل تکثیر سلولی، مرگ برنامه‌ریزی شده (آپوپتوزیس) سلول و تعادل میان تکثیر سلولی و مرگ برنامه‌ریزی شده 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)، پریتوئن موش (۱۶) و بافت چربی (۱۷) گردیده است. مهار سیکلواکسیژناز ۲

اسیدهای لینولئیک کونژوگه (Conjugated linoleic acids) اسیدهای چربی می‌باشند که به طور طبیعی به وسیله باکتری‌های روده نشخوار کنندگان و در طی فرآیند حرارتی غذاهای حیوانی تولید می‌گردند. گوشت پخته شده، محصولات پاستوریزه شده لبنتیات و پنیرهای فرآیند شده منابع خوبی از این اسیدهای چرب می‌باشند و مقدار آن بین ۲/۵-۱۵ میلی‌گرم در گرم چربی متغیر است. اسید لینولئیک کونژوگه گروههایی از مشتق‌ات لینولئات (۹ و ۱۲، دکادی اونئیک) را که چندین جایگاه احتمالی و ایزومرهای فضائی (۹-۱۱، ۹-۱۲ و ۹-۱۰) را در بر می‌گیرد. حداقل هشت ایزومر مختلف اسید لینولئیک کونژوگه مشاهده گردیده است (۱).

مهم‌ترین منبع طبیعی CLAs، گوشت نشخوار کنندگان می‌باشد. ایزومر اصلی CLAs در چربی شیر ایزومر ۹-۱۱-ترانس است (۸۵-۹۰٪) که یک محصول واسطه بیوهیدروژناناسیون 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 بیوهیدروژناناسیون باکتریال را در بافت به CLA تبدیل نماید. بنابراین CLAs می‌تواند به طور اندوژن نیز ساخته شود (۳).

توجه علمی به اسیدهای لینولئیک کونژوگه از سال ۱۹۸۷ که گروه مایکل پاریزا از دانشگاه ویسکانسین اثرات مهاری آن‌ها بر تومورهای پوست در موش‌ها مشاهده نمودند، آغاز گردید (۱). مطالعات زیادی بر روی نقش اسیدهای لینولئیک کونژوگه در سرطان، عملکرد ایمنی، استرس اکسیداتیو، آتروواسکلروزیس و متابولیسم اسیدهای چرب و لیپیدها، شکل‌گیری و ترکیب استخوان‌ها، چاقی و دیابت انجام گردیده است (۴-۱). 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 EGFR-Endothelial Growth Factor Receptor (Growth Factor Receptor) و افزایش پروتئین‌های Bax و در نتیجه کاهش متاستاز می‌باشد (۱۵). در مطالعه کمپ وهمکاران که بر روی اثرات اسید لینولئیک کونژوگه سلول‌های سرطانی-MCF-7 پستان انجام گردید نشان داده شد که CLA باعث تجمع تومور ساپرسورهای p21, p53, p27, pRb هایپوفسفیریله (فعال) و کاهش بیان سیکلین E G1/S Cyclin (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). راجانگار 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 (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) VFB جایگزین شد، رشد تومورها تغییری نکرد ولی به شدت متاستاز کاهش یافت. این پیه CLA مورد نیاز برای درمان را نیز از ۰/۰۵٪ به ۱٪ کاهش داد (۲۰).

علی‌رغم 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 Salivary Gland (Tumours-SGT)، رابطه‌ای 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 t10,c12 و مهار لیپوakkسیژناز توسط t11,c9 اثر روی آپوپتوزیس است، مشاهده شده است (۶ و ۱۸). در مطالعه کوهنو و همکاران شاخص مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی در سطح موكوزای کولون انتهایی در گروه دریافت کننده CLAs ۲/۵ 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 موكوزی طبیعی کولون ممکن است مکانیسمی برای دفع سلول‌های آسیب‌دیده به وسیله دی‌متیل هیدرازین و بنابراین توضیحی برای عمل مهار سلول‌های سرطانی به وسیله CLAs باشد (۷).

در سرطان پستان ایجاد شده به وسیله متمیل نیتروزاوره آ در موش، CLAs به روش‌های متفاوت منجر به آپوپتوزیس گردید. القاء آپوپتوزیس با کاهش در پروتئین Bcl2 (مهار کننده آپوپتوزیس) همراه بود که این کاهش شدیدتر از کاهش Bax (القاء کننده آپوپتوزیس) بود (۱۰). همچنین ایزومر ۱۰, t10,c12 اثر آپوپتوزی خود را از طریق تحریک گیرنده‌ی جفت شده با پروتئین G، فسفولیپاز C، اینوزیتول تری فسفات ۱ و ۴، 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 مطالعه‌ای دیگر بر روی تومورهای ناشی از متمیل نیتروزاوره آ، القای آپوپتوز با کاهش متابولیت‌های اسید آراسیدونیک و با تأثیر بیشتر t-t CLA نسبت به t10,c12 CLA همراه بود (۱۲). با تأثیر بر فعال‌سازی مسیر آپوپتوزیس P38-AMP kinase فعالیت AMPK اثر گذارده و باعث القای آپوپتوزیس شده است (۱۳). در یک بررسی دیگر بر روی موش‌های صحرایی، CLA باعث مهار سنتز DNA، توقف چرخه‌ی سلولی و تنظیم افزایشی بیان ژن‌های مرتبط با آپوپتوز مثل سیتوکروم P4501A1، لیگاند آدنوزین دی‌فسفات ریبوزیل ترانس‌فراز (ADPRTL) و PRAR گیرنده‌های فعال کننده تکثیر پراکسیزومی گردید (۱۴). تجویز CLA در تومور‌های LL2 در پریتوئن موش برای ۲ هفته (هفته‌ای ۴

کولورکتال دارد ولی اثر هر دو بر ضد سرطان پروسات 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 فعال کننده آپوپتوز (Apaf1) به وسیله کاسپاز ۹ فعال می‌گردد و موجب تولید کاسپاز ۳ از پیش ساز آن می‌گردد (۲۵).

با توجه به این که اولنیک اسید و یا پالمتیک اسید این اثر آپوپوتیک 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 (۲۶). ایزومر ۱۰ - ترانس، ۱۲ - سیس CLA نیز بیان ژن bcl2 (نوعی پروتئین مهارکننده آپوپتوز) را کاهش و میزان p21 را در mRNA افزایش می‌دهد (۲۶). 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 استروم ال پستان القاء می‌نماید و از پیشرفت آن‌ها به شبکه سه‌بعدی رگ‌ها ممانعت به عمل می‌آورد (۲). این یافته‌ها نشان می‌دهند که CLA می‌تواند آنژیوژن (رگ سازی) را در بدن کاهش بدهد. اثر ضد رگ زایی در غدد پستانی از طریق کاهش در فاکتور رشد اندوتیال (Vascular Endothelial Growth Factor- عروق VEGF) و گیرنده آن، (KDR/Flik-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 IGF-1 و IGF-2 و VEGF تغییرات متابولیزم ایکوزانوئیدها، باعث کاهش آنژیوژن 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 مقایسه‌ی 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، تعداد سلول‌های سرطانی از ۲۵ به ۶٪ کاهش یافته بود که نشان دهنده آن بود که فعالیت مهاری اسید چرب پیه بهتر از نسبت‌های غنی شده با CLA مشابه بود (۲۲) که می‌تواند بیانگر این باشد که منابع حیوانی CLA موثرتر از نسبت‌های آزمایشگاهی آن هستند.

در سلول‌های گلیوما C6 تومور مغزی موش صحرایی، CLA-paclitaxel conjugated چرخه‌ی سلولی در فاز (۲) نشان داد MG(2۳). برخی مطالعات نشان داده‌اند که مخلوط سنتیک حاوی ایزومرهای ۹-سیس، ۱۱- ترانس و ۱۰- ترانس، ۱۲- سیس CLAs به طور بارزی آپوپتوزیس را بیش از یک ایزومر تنها القاء می‌نمایند (۲۶).

در بررسی دیگری AOM (آزمتان) بر حسب میلی‌گرم بر کیلوگرم، ۰/۰۱٪ و ۰/۱٪ ۲ بار در هفته (c9,t11/t11,t13CLA CPO included) (روغن دانه کاتالپا) برای ۴ هفته و ۱ هفته قبل از متمان 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 پروسات و کولورکتال انسانی در invitro انجام گردید نشان داده شد که ایزومر ۱۰ - ترانس، ۱۲ - سیس CLA بیشترین توانایی ضد تکثیری 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 سلول ها	روش مطالعه	مکانیسم
Stawar ska A 2015 (56)	میکروزوم های کبد موش نژاد اسپراگو داولی	CLA	همبستگی منفی بین فعالیت ساچوراز و مکمل باری با CLA دیده شد. فرآیند نئوپلاستی اثر تحریکی روی فعالیت دلتا ۶ دساچوراز دارد که کاهش فعالیت آن می تواند مکانیسم ضد سرطانی باشد.
Bialek A et al 2014 (52)	تومورهای پستانی موش های باردار و شیرده نژاد اسپراگو داولی	CLA	موش ها عوامل سرطان زا دریافت کردند. مادران اضافه شد و موجب کاهش اسید آراشیدونیک و تاثیر روی میکروزوم های کبدی در فرزندان آن ها شد.
Hsu YC et al 2011 (11)	سلول های تومور پستانی موش	t10,c12	اثر آپوپتوزی از طریق تحریک گیرنده ای جفت شده با پروتئین G، اینوزیتو ۱۰۴ و ۵۷ تری فسفات و فسفولیپاز C، فال سازی ترشح کلسیم از شبکه اندوپلاسمی و سرانجام تحریک مسیر کلسیم کالmodولین کیناز کیناز. یعنی به طور کلی مسیرهای بالادست و پایین دست
Tian M et al 2011 (7)	مرحله ای انتهایی تومور ۲۶ کولون القابی در موش های مذکور	روغن غنی شده با C9-t11	C9-t11 باعث بیان ژن گیرنده های شاخص های التهابی فاکتور نکروز توموری آلفا، IL6، Muscle E3 ligase ۱، Ring finger ۱، دخیل در پروتولیز عضله می شود و منجر به دلپییداسیون و کاهش اندازه آدیپوسیت شده در بهود کاشکسی نقش دارد.
Ke XY et al (23) 2010	سلول های گلیوما (تومور مغزی) در موش صحرایی سرطان سینه	CLA-paclitaxel conjugate	M/G(2) تاثیر خفیف بر توقف چرخه ای سلولی در فاز
Chen J et al (53) 2010	سلول های سرطانی سینه، کولون و پروستات انسان	CLA	ممکن است در اثر ضد سرطانی Src مشارکت داشته باشد. کاهش رشد سلولی و تهاجم از طریق مسیر PI3K/Akt شبکه ای آندوپلاسمی (ER) صورت می گیرد.
Lau DS (61) 2010	سلول های سرطانی سینه، کولون و پروستات انسان	t10,c12 CLA c9,t11 CLA	t10,c12 در غلظتهاهی بالاتر (۲۵-۱۰۰ میکرومول اثر مهار فعالیت آنزیم fatty acid synthetase در مهار فعالیت آنزیم MNU (متیل ان نیتروزواوه آ)، القابی آپوپتوز با کاهش متابولیت های اسید آراشیدونیک مشاهده شد و تاثیر t-t CLA از ایزومرهای دیگر CLA بیشتر بود.
Islam MA et al (12) 2010	تومورزایی در پستان موش های صحرایی ماده ۷ هفتاهی	t,t CLA %1 c9,t11 CLA %1 t10,c12 CLA %1 LA 1% گروه کنترل	t10,c12 CLA نقش داشت.
Shiraishi R et al (62) 2010	سرطان زایی کولون در موش های صحرایی ۶ هفتاهی ای با تعذیه ای طولانی مدت به وسیله پیه گوساله	CLA به شکل تری گلیسیرید و به شکل اسید های چرب آزاد به مدت ۱۲ هفتاه	افزایش فعالیت کاسپاز ۳- سرکوب هردو فرم سیگنالینگ (Wingless and /NT1) Wnt ، سرکوب آبشار اسید آراشیدونیک

گرچه در مقاله‌ای 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 پروتیناز P38-AMPkinase با آپوتوز القابی توسط CLA	t10,c12 CLA	سلول های چهش یافته LP-53 (تومورهای پستانی) موش	Hsu YC et al (13) 2010
با فعال سازی γ PPAR و کاهش درصد ماکروفائزها در غدد لنفاوی و مزانتریک (MLN) بدون توجه به ژنتیپ و افزایش سلول های T تنظیمی در غدد لنفاوی مزانتریک بیان کننده ی گاما منجر به بهبود کولیت و پیشگیری از تومور گردید.	CLA	سرطان کولورکتال القا شده توسط التهاب در موش ها	Evans NP et al 2010 (50)
تاثیرات وابسته به طول درمان و سن موش بودند. افزایش رشد تومورهای با افزایش فسفوپلاسیون گیرنده ی IGF1 ، افزایش سیگنالینگ توسط پروتئین کیناز فعال شده با میتوژن AKT/IP3 /کیناز تنظیمی و نیز ADPRTL,CYP1A1 (cytochrome P4501A1), PRAR γ	t10,c12 CLA %0/5 در ۴ هفته	تومورهای پستانی در در موش Her2/Erb	Meng X et al 2008 (63)
کاهش تعداد و افزایش قطر پولیپ مرتبط با رژیم حاوی c12,t10 و خصوصاً ترکیبی از آیزومرها . t11,c9 کاهش تعداد پولیپ های روده ای و عدم رشد آن ها گردید. مهار سنتر DNA ، توقف چرخه ی سلولی و تنظیم افزایشی بیان ژن های مرتبه آپوتوز مثل	t10,c12 CLA c9,t11 CLA	مدل های موش سرطان روده Apc	Mandir N et al 2008 (64)
ADPRTL,CYP1A1 (cytochrome P4501A1), PRAR γ گیرنده های فعال کننده تکثیر پراکسیزومی مشاهده افزایش قابل توجه در ارتash لکوسیت ها در بافت چربی-رسوب کلائن و کاهش اندازه آدیپوسیت ها بر اثر t10,c12 ایجاد یک فنوتیپ التهابی و فیروتیک در استرومای غدد پستانی وابسته به TNF α یا ماست سل که می تواند هشداری برای استفاده باشد.	CLA	سلول های گلیوبلاستوما موش صحرایی	Hu JL et al 2008 (14)
t10,c12 موجب تحیریک هایپرپلازی لوبولی اپیتلیوم و تسریع رشد تومور و افزایش متاباژ (بعد از شیرخوارگی) شد. بعد از بلوغ مجدداً تحیریک رشد و افزایش سایز کبد- قلب- طحال و غدد لنفاوی پستان گردید (برخلاف c9,t11).	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)
سرکوب رشد سلول های بدخیم توسط هردو آیزومر، مهار سلول های پستانی مرتبه با تومورو سرکوب بیان گیرنده EP2 در سلول های بدخیم و طبیعی.	c9,t11 CLA t10,c12 CLA	پی تلیوم پستانی موش ترانس ژنیک دارای بیان بالای Eerb2	Ip MM et al 2007 (27)
تاثیر t10,C12 روی کاهش بیان (سیکلواکسیژنаз ۲ Cox-2 در بدخیمی بیشتر بود.	c9,t11 CLA t10,c12 CLA	سلول های پستانی سگ	Wang LS et al 2006 (49)
با این رژیم رشد تومورها تغییری نکرد ولی به شدت متاباژ کاهش یافت وقتی که پیه گوالله با نیمی از مخلوط چربی گیاهی (VFB) یا CLA مورد نیاز برای درمان را نیز از ۰/۵٪ به ۰/۰۵٪ کاهش داد.	۱۲ گروه غذایی مختلف در ترکیب با اسید چرب CLA به مدت ۱۱ هفته	تومور پستانی موش Hubbard NEet al 2006 (20)	

می تواند اکسی استرول را مهار نموده و موجب فعال سازی LXR- α و تعدیل بیان پروتئین های SREBPs گرددن (۲۸). به علاوه CLAs می تواند انتقال پیام (سیگنالینگ) استروژن را در سلول های سرطانی

پستان می شود و برخلاف c9,t11 نقش پیشگیری در بعضی از سرطان های سینه دارد (۲۷). CLAs از راه های HNF-4 α و LXR- α ، SREBPs دیگر مانند اثر بر روی CLAs از راه های دارد. این CLAs می تواند اثرات ضد سرطانی داشته باشند.

جدول ۱ (ادامه)

AOM بر حسب ۲۰ میلیگرم بر کیلوگرم	آزمونت (AOM) ۲ بار در هفته تزریق	سرطان کولون	Suzuki R et al 2006 (9)
CPO(CLA ۱٪ و ۰٪/۰۱، ۰٪)	زیرجلدی، روغن دانه کاتالپا (CPO) برای ۴ هفته و ۱ هفته قبل از آزمونت		
included)CLA در موش های دریافت کننده ای			
AOM CPO یافت شد. آپوپتوز در اثر مصرف CPO با AOM	c9,t11 و t11,t13 شروع شد.		
اثر بهتری از AOM تنها داشت.	غذی شده بود.		
کاهش تعداد و اندازه تومورها، کاهش فاکتورهای تکثیری و افزایش سلول های آپوپتوزی بعد از ۲ هفته.	CLA (هفته ای ۲ بار/۲۰۰ یا ۴۰۰ Pmol/mouse)	تومورهای LL2 در پریتوئن موش	Sakai Y et al 2006 (65)
PPAR-α کاهش و پروتئین های (گیرنده فاکتور رشد اندوتیال EGFR) و افزایش پروتئین های BAX منجر به کاهش متاستاز شد.			
اسیدهای چرب گوشت گاو، فعالیت بهتری از نسبت های غذی شده با CLA مشابه خود در مهار رشد سلول های سرطانی داشتند به طوری که تعداد سلول های سرطانی انکوبه شده، از ۷۶٪ تا ۲۵٪ کاهش یافتند.	اسیدهای چرب CLA برای ۴۸ ساعت به میزان ۱۰۰ میکرومول اسید چرب	سلول های سرطانی سینه، ریه، کولون، ملانوما و تخدمان انسان	Della Torre A et al 2006 (22)
AOM بر حسب ۲۰ میلی گرم بر کیلوگرم-۰٪ و ۱٪، CPO(CLA included) CLA در موش های دریافت کننده ای CPO میزان آپوپتوز در اثر مصرف CPO با AOM بیشتر از t11,t13 غذی شده بود.	آزمونت (AOM) ۲ بار در هفته تزریق زیرجلد، روغن دانه کاتالپا (CPO) برای ۴ هفته و ۱ هفته قبل از آزمونت شروع شد.	سرطان کولون	Suzuki R et al 2006 (9)

موش Apc : مدل های موشی سرطان کولون کتال که به صورت ژنتیکی دستکاری می شوند یا تحت رژیم و مواد شیمیایی قرار می گیرند تا به سرطانهای دستگاه هضمه ای مبتلا گردند. آدنوزین مونوففات:AMP MPK, AMP-activated protein kinase آنزیمی که نقش مهمی در هموستان انژی نقش مهی دارد. پروتئین کیاز اختصاصی سرین اترئین که نقش کلیدی در فرآیندهای چندگانه ای سلولی ایفا می کند مثل متاپولیسم گلوكز ای آپوپتوز. AKT, B; Z : پروتئین کیاز اختصاصی سرین اترئین که نقش کلیدی در فرآیندهای چندگانه ای سلولی ایفا می کند مثل متاپولیسم گلوكز ای آپوپتوز. Caspase-3 عضو خانواده ای سیستین آسپارتیک اسید پروتئاز. CLA اسید لیپویلیک کوتزوگه c12-t10 ترانس - سیس ۱۰-۱۲، c9-۹ ترانس - سیس ۱۱-۱۰، E3 ligas که از انواع گیرنده های هسته ای Liver X receptor- α LXR-α, E3 ligas که از انواع گیرنده های هسته ای Her2/Erb2 ای از ابروتین ها شامل چهار گیرنده HNF-4α: یکی از انواع گیرنده های هسته ای IGF-1، Insulin growth factor 1 یکی از فاکتورهای رشد. یک گروه از آنزیمهایی که مسئول تجزیه پیشتر پروتئین های ماتریکس خارج سلولی بوده و نقش مهمی در تکثیر، تفرق و مرگ برنامه ریزی شده سلول دارند. Mitogen-activated protein kinase kinase (also known as MAP2K, MEK, MAPKK) یکی از ابروتین های کیاز که NF-κB, Nuclear factor- kappa- B می باشد. Muscle Ring finger یکی از ابروتین های کیاز که از ابروتین هایی می باشد. Paclitaxel . دارویی است که برای درمان سرطان های مختلفی استفاده می شود. PPARγ یک مسیر داخل سلولی سیگنالینگ مهم در تنظیم چرخه ای سلولی است. PPAR-α, peroxisome proliferator- gamma فاکتور رونویسی متعلق به خانواده ای گیرنده های هسته ای. PGE2 یکی از ابروتین هایی که از ابروتین های رونویسی داخل سلولی که جنبه ROS, Reactive oxygen species را دارند. STAT, Signal Transducer and Activator of Transcription یکی از ابروتین های رونویسی داخل سلولی که جنبه ای اینمی، مرگ برنامه ریزی شده، تکثیر و تفرق سلولی را میانجگری می کنند. SREBPs, Sterol- regulatory element binding proteins یکی از ابروتین هایی که از ابروتین های رونویسی داخل سلولی که جنبه تنظیمی- استرول Wingless nt1, Wnt-1, proto-Oncogene Int-1 homolog گروهی از ژنها که پروتئین های دخل در سیگنالینگ را کد می نمایند که این پروتئین ها نقش آنکوئنی دارند.

به خصوص ایزومر ۹-سیس، ۱۱-ترانس تکثیر سلول های رشد داده شده 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 سلول های MCF-7 را مهار می نماید (۲۶). به علاوه ایزومر ۱۰-ترانس، ۱۲-سیس CLA فرآیند کشنن سلولی را در سلول های MCF-7 موش های مورد آزمایش که انسولین دریافت کرده بودند، کاهش می دهد (۱۸). همچنین اکوا و همکاران از مطالعه ای که

پستان متوقف نمایند و این یکی از مکانیسم های اثر ضد سرطانی CLAs می باشد (۲۵). HNF-4α فعال نیز به عنوان یک همودیمر به توالی DNA متصل می شود و با ژن هایی که فاکتورهای رونویسی را به رمز درمی آورند، واکنش می دهد (۱۸).

در مطالعه انجام شده به وسیله هیتمامی و همکاران مشاهده گردید که ایزومرهای ۹-سیس، ۱۱-ترانس و ۱۰-ترانس، ۱۲-سیس CLA می توانند تکثیر سلول های سرطانی MCF-7 پستان انسان را مهار کنند،

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

نتيجه	روش مطالعه	نوع سلول ها	سال انتشار و نويسنده
هیچ رابطه ای بین مصرف گوشت گوساله و غلاظت CLA سرم یافت نشد. نتیجه آنکه اسیدهای چرب اولئیک و لینولئیک سرم یک (salivary gland tumors)SGT را نشان دادند.	و اسید چرب CLA n-3	تومور های غده برازی	Cittadini MC., et al. 2014 (21)
تأثیرات احتمالی بهبود دهنده ای سلامت در چاقی-اترواسکروز-قلبی عروقی-پوکی استخوان-دیابت و مقاومت به انسولین - التهاب و انواع سرطان خصوصاً سرطان سینه تأثیر مفیدی در نگهداری و حفظ و تعادل پیش اکسیداسیونی و ضد اکسیداسیونی دارد.	CLA	سرطان سینه	Bialek A., et al 2013 (52)
بر روی ۱۰ کودک تأثیرات HOSF و CLA مقایسه گردید. گروه CLA شدت بیماری کمتر و به پاپیلوماتی تهاجمی خفیف تا متوسط محدود شد.	چربی شیر شامل CLA ویتامین های A, E، و آنزیم Q10 است.	سرطان	Cichosz G., et al 2012 (59)
	۲/۵ میلی لیتر برای ۲ هفته ۲/۵ میلی لیتر برای ۸ هفته با یک دوره ای استراحت ۶ هفته ای	کودکان با پاپیلوماتوز حنجره ای القا شده توسط HTV	Louw L., et al 2012 (30)

HosF, High oleic acid Safflower oil: رogen گلرنگ با اسید الیک بالا

Src (gene): خانواده ای تیروزین کیاز های پروتو انکوزن

بیشتر بود نتایج بهتری حاصل می شد (۳۰). در یک مطالعه دیگر بر روی موش هایی 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 می گردد (۳۱). ماگیورا و همکاران عقیده دارند که با توجه به القاء آپوپتوزیس به وسیله PPARα و مهار تکثیر سلولی به وسیله عمل تعدیلی CLAs، PPARγ CLAs اثرات خود را از طریق گیرنده های فعال تکثیری پراکسیزوم (PPRAs) (PPRAs) القاء می نمایند (۳۲). مطالعات لامپن و همکاران نیز کاهش مسیر انتقال پیام PPARδ و PPARγ و سرکوب ژن هدف APC-h-catenin-TCF-4 و در نتیجه افت تکثیر سلولی در محیط کشت سلول های مبتلا به سرطان کولون را با تجویز ایزومر ۹- سیس، ۱۱- ترانس CLA نشان داد (۳۳).

گمان می رود، اثرات ضد التهابی اسیدهای لینولئیک کونژوگه به دلیل اثر مهاری آن ها روی ساخت اسید آراشیدونیک و PPAs باشد. مکانیسم های بالا برندۀ فعلیت سیستم ایمنی توسط CLAs دقیقاً شناخته نشده اند. در مطالعه مینگدر و همکاران که روی سلول های ماکروفاز موش بود که به وسیله لیپوساکارید

بر روی تأثیر CLA بر روی سلول های کارسینوما پروسه انسان انجام دادند، نتیجه گیری نمودند که ایزومر ۱۰- ترانس، ۱۲- سیس CLA به نظر می رسد ترجیحاً از طریق تعديل 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 سلول های سرطانی کولون مشاهده شد که ۱۰- ترانس، ۱۲- سیس IGF-II, CLA (فاکتور رشد شبکه انسولینی) را افزایش می دهد در حالی که ایزومر ۹- سیس، ۱۱- ترانس هیچ اثری بر این فاکتور که تکثیر سلولی را تنظیم می نماید، ندارد (۲۹).

در یک مطالعه بر روی ۱۰ کودک با پاپیلوماتوز حنجره ای 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 دوره ای استراحت ۶ هفته ای 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 پاپیلوماتی تهاجمی خفیف تا متوسط محدود شد. در مطالعه فوق الذکر تعداد نمونه ها کم بود؛ شاید اگر تعداد

نقش پیشگیری کننده آن می باشد (۳۸). در موش ها اثر افزایش دهنده ای فعالیت سیستم ایمنی به وسیله CLAs با بالا بردن تعداد مونوپلیت های CLAs خون دیده شده است. ترکیبات مختلف می توانند به طور متفاوتی سیستم ایمنی را تحريك نمایند. این اختلافات می تواند به دلیل طبیعت ناهمگن CLAs رژیمی باشد. در مطالعه *invivo* ماساو در سلول های طحال موش هایی که ایزومر ۱۰ - ترانس، ۱۲ - سیس CLA خورانده شده بود، مشاهده گردید. IGM، IGA بالاتر و TNF- α کمتر از گروهی است که ایزومر ۹ - سیس، ۱۱ - ترانس دریافت می نمایند. تناسب سلول های B به طور چشمگیری در گروه سیس، ۱۱ ترانس کمتر و در گروه ۱۰ ترانس، ۱۲ سیس CLA بیشتر از گروه کنترل بود و نسبت CD4 سلول های 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 سلول های ماکروفاز موش درمان شده با IFN- γ ، IL6، IL1 β , NO، TNF α , E2، PGE $_2$ به CLA با کاهش کاشکسی (lagrی مفرط و تحلیل عضلات که معمولاً با کاهش اشتها و حالت تهوع همراه است) در موش های دارای آدنو کاسینومای کولون همراه است (۴۰).

در یک بررسی مشابه که در مرحله ای انتهایی تومور کولون القایی در موش های مذکور Ecd2F1 صورت گرفت، روغن غنی شده با c9, t11 باعث بیان ژن گیرنده های شاخص التهابی فاکتور نکروز توموری آلفا، IL6 و E3 ligase1 و Muscle Ring finger در گیر در پروتئولیز عضله شده و منجر به دلپیدادسیون و کاهش اندازه آدیپوسیت گردید و باعث بهبود کاشکسی شد (۴۱).

در استرومای غده ای پستانی موش بر اثر ایزومرهای ترکیبی 2g/100g CLA باعث افزایش قابل توجه در ارتباخ لکوسیت ها در بافت چربی - رسوب کلازن و کاهش اندازه آدیپوسیت ها گردید. یک فنتوتیپ التهابی و فیبروتیک در استرومای غدد پستانی وابسته به TNF α

تولید اینترفرون TNF α در آن ها تحريك شده بود و سپس در سلول های ماکروفاز پریتونال ۳۰ موش که بعد از خروج از بدن موش به وسیله لیپوساکارید یا IFN- γ ، تولید TNF α در آن ها تحريك شده بود و همچنین سلول های طحال موش های فوق که با کانکان اوالین جهت تولید سایتوکاین ها تحريك شده بودند، انجام گردید، نشان داده شد که ایزومر ۹ - سیس ۱۱ - ترانس CLA تولید TNF α را در ظرف دو ساعت در سلول های ماکروفازی کاهش می دهد و در سلول های ماکروفاز پریتونال موش ها تولید NO به طور چشمگیری کاهش می یابد، ولی تولید TNF α تغییر قابل توجهی ندارد و نیز در سلول های طحال موش ها بعد از ۴۴ ساعت IL4 کاهش و IL2 افزایش پیدا می کند (۳۴).

در مطالعه ای بر روی تومور های پستانی موش های باردار و شیرده اسپراغو داولی در ۵۰ روز، فرزندان در دوران شیرخوارگی عوامل کارسینوژن دریافت کردند. CLA به رژیم مادران اضافه شد و موجب کاهش اسید آرآشیدونیک و تأثیر روی میکروزوم های کبدی شد (۳۵). در مطالعات بر روی سلول های سرطانی سینه، کولون و پروستات انسان، t12, c12 در یک روش وابسته به غلظت بیان ساخت اسیدهای چرب را در همه رده های سلولی کاهش داد ولی C9, T11 دارای این اثر نبود (۳۶).

یک سری از مطالعات بر روی مدل های حیوانی نشان داده اند که CLAs بر فعالیت های بخش های متفاوت سیستم ایمنی تأثیرگذار می باشند. به خصوص تمایز دودمان معهد سلول های تیموسی را با افزایش تولید سلول های CD8 در جهت کاهش تنظیمی ۴، CD4 واسطه پاسخ های التهابی تعديل می نمایند. به علاوه گزارش شده است که CLAs در غدد لنفاوی محیطی تکثیر اختصاصی سلول های T و میزان سیتوکین ها را تنظیم می نمایند و باعث مهار اختصاصی پاسخ Th2 می گردد. این پاسخ های تعديلی می توانند التهاب را در مدل های تجربی مانند کولیت (Colitis) مهار نمایند (۳۷).

در مدل های موش Apc دارای سرطان روده، افزایش قطر پولیپ مرتبط با رژیم t10, c12 و خصوصاً با ترکیبی از ایزومرها ایجاد شد ولی c9, t11 منجر به کاهش تعداد پولیپ های روده ای و عدم رشد آن ها گردید که نشانگر

(سیکلوكسیزناز ۲ Cox-2) در بد خیمی بیشتر بود (۴۹). طبق فرضیه پارک و همکارانش اسیدهای لینولئیک کونژوگه ممکن است یک سوبسترا برای سیکلو اکسیزناز باشند و در همان سیستم‌های زنجیره‌ای طویل شدن و غیراشباع شدن با اسید لینولئیک و لینولنیک و آراسیدونیک 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 دی‌متیل 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 فعل سازی PPAR، با کاهش درصد ماکروفازها در غدد لنفاوی و مزانتریک (Mesenteric Lymph Node-MLN) بدون توجه به ژنتیپ 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 هموستان گلوكز 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 ماکروفاز 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 ماکروفازها 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 هشداری برای استفاده باشد (۴۲). نیز لازم به ذکر می‌باشد که افزایش التهاب و اکسیداسیون در بافت چربی در مطالعات انجام شده‌ی 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 ایزومرهای انسان‌های سالم نتایج متفاوتی گزارش گردیده است (۵) ولی در مطالعه‌ای که سانگ و همکاران بر روی ۲۸ مرد سالم ۲۵-۵۰ 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 IGM به‌طور چشمگیری افزایش یافت در حالی که مقدار IGE پلاسما به‌طور چشمگیری کاهش پیدا نمود. سایتوکاین‌های پیش التهابی مانند IL1 β , TNF α ، TNF α IL10 افزایش یافت و پاسخ افزایش حساسیت التهابی کاهش یافت و سایتوکاین ضد تأخیری (DTH) کاهش یافت، اما تغییر چشمگیری در CRP ایجاد نگردید ولی اثر مفید چشمگیری بر شروع پاسخ اختصاصی به واکسیناسیون بر علیه هپاتیت B مشاهده گردید و این اهمیت نیاز به مطالعات بعدی را برای فهم مکانیسم‌های دخیل روشن می‌سازد (۴۳). در مطالعه‌ای آریائیان و همکاران کاهش معنی‌دار IL1 β و غیر معنی‌دار TNF α در بیماران دارای روماتوئید آرتیت فعال مشاهده گردید (۴۴). همچنین در این بیماران کاهش پر 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 t10,c12 و c9,t11 ایزومر t10,c12 CLA مورد مطالعه قرار گرفت از این قرار بود که هردو ایزومر نه تنها رشد سلول‌های بد خیم را سرکوب کردند، بلکه تأثیر مهاری روی سلول‌های پستانی مرتبط با تومور توسط سرکوب بیان EP2 در سلول‌های بد خیم 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 ۹,۶,۵ دی سچورازدارد، 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 مهاری 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 اسپراغو داولی 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) 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 تومورو سرکوب بیان گیرنده EP2 در سلول‌های بدخیم و طبیعی، تأثیر t10,C12 روی کاهش بیان (سیکلواکسیژناز ۲ Cox-2) در بدخیمی بیشتر بود (۴۹). در مطالعه دیگری بر روی سلول‌های اپیتلیال پستان موش ترانس ژنیک دارای بیان بالای ErbB2، هپاتوما انسان انجام گردید مشخص شد که ایزومر ۱۰ - t10,c12 برخلاف t9,c11 موجب تحریک هایپرپلازی

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

اثر بر روی SCD (استئاریل کوانزیم آ دی سچوراز): در مطالعه چوی و همکاران بر روی تأثیر ایزومرهای CLA در سلول‌های line سرطان پستان (MCF-7, MDA- MB-231) در انسان مشاهده گردید که میزان SCD بدون تغییری در بیان زن آن کاهش می‌یابد. SCD، یک تعديل 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 کلسترونول می‌باشد. اسیدهای چرب با یک زنجیره غیراشباع به عنوان یک واسطه انتقال پیام و تمایز سلولی شناخته شده‌اند. روی هم رفته 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 آتروواسکلروزیس نقش دارد (۱).

اثر اسیدهای CLA بر سلامتی در چاقی، آتروواسکلروز، 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 به طور 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 هپاتوما 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 دهد (۳۹).

CLAs یک سوبسترا برای سیکلولاکسیژنائز هستند. در سیستم‌های زنجیره‌ایی طویل شدن و غیراشباع شدن، با لینولئات و لینولنات و آرشیدونیک اسید مشترک می‌باشند و باعث تولید ایکوزانوئید‌های متفاوت می‌گردند (۳۹). CLAs سیستم ایمنی را تحریک می‌نمایند، باعث تجمع حذف کننده‌های مثل pRb، p27، p21، آپوپتوزیس (سیستئین پروتئازهایی که اجزاء آبشار آنزیماتیکی می‌باشند که باعث مرگ آپیتوتیک سلول‌ها می‌شود) (Caspases) و کاهش سیکلین E (G1/S- Cyclin) فعال کننده ساخت DNA در نتیجه باعث افزایش میزان آپوپتوزیس (مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) و توقف رشد سلولی می‌گردد (۶۶-۶۹).

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

همچنین تعداد کمی مطالعه تأثیر CLA بر پیشرفت سرطان پستان از طریق افزایش تکثیر سلولی و تاثیر 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 تسريع رشد تومور و افزایش متاستاز (بعد از شیرخوارگی) شد. بعد از بلوغ مجدد تحریک رشد و افزایش سایز کبد- قلب- طحال و غدد لنفاوی پستان گردید (۲۷). مطالعات نشان می‌دهند که پراکسیداسیون لیپیدها باعث القاء آپیتوز می‌شود و افزایش پراکسیداسیون لیپیدها با مصرف ایزومر ۱۰-ترانس، ۱۲-سیس CLA در موش‌ها به وسیله اندازه گیری ۸-ایزو پروستاگلاندین F2α در ادرار آن‌ها معلوم گردیده است (۵۷). ولی بررسی‌های دیگری نشان می‌دهند که CLAs دارای اثر آنتی اکسیدانی می‌باشند، باعث افزایش تولید گلوتاتیون شده و می‌توانند رادیکال‌های آزاد را پاکسازی نمایند و از این طریق در پیشگیری از بیماری از بیماری از 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 پیش اکسیداسیونی و ضد اکسیداسیونی دارد (۵۹).

اثرات ضد سرطانی CLA ممکن است، از طریق تأثیر بر Src (پروتو انکوژنی از خانواده‌ی 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 در CLAs 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 اولو استئاریک اسید، یک ایزومر لینولنیک اسید با سیستم تری اکونژوگه، قوی تر می‌باشد و القاء آپوپتوز، افزایش فعالیت کسپیز و ازدیاد بیان mRNA کسپیز را دربرمی‌گیرد. حدس زده می‌شود که α اولو استئاریک اسید از طریق پراکسیداسیون لیپید باعث القاء آپوپتوز می‌گردد (۶۰).

همچنین تعداد بسیار کمی مطالعه تأثیر CLA بر پیشرفت سرطان پستان از طریق افزایش تکثیر سلولی و تاثیر 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, 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 CLAs بر روی انسان صورت نگرفته است. همچنین احتمالاً در مشکلات التهابی و حتی آرثی (به دلیل کاهش 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 MIP, 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. Lavillonnier 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, Bistrian 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, Lavillonnier 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 , Kliewer 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, Djazayery 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, Djazayery 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, Misjak SA. Conjugated linoleic acid ameliorates inflammation-induced colorectal cancer in mice through activation of PPAR γ . *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. *Cancer 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, Czeczot 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.