

مروری بر اثر کوثرستین بر بیوژنز سلول‌های بنیادی مزانشیمی در سرطان

● یاسمین پوشنه

زیست‌شناسی سلولی و مولکولی، کارشناسی
ارشد، کلینیک ژنتیک



● دکتر داریوش فرهود

متخصص ژنتیک، کلینیک ژنتیک، دانشکده
بهداشت، دانشگاه علوم پزشکی تهران، گروه
علوم پایه/اخلاق، فرهنگستان علوم پزشکی
ایران، تهران، ایران



● ندا گلچین

زیست‌شناسی گرایش بیوشیمی، کارشناسی
ارشد، کلینیک ژنتیک



خلاصه

مزانشیمی (Mesenchymal stem cells) و سرطان
(Cancer) جستجو و بررسی شدند.

یافته‌ها: در جستجوی اولیه ۲۰۰ مقاله به دست آمد که پس
از بررسی اولیه و حذف مطالعات غیر مرتبط، در نهایت تعداد ۲۵
مقاله بررسی شدند. کوثرستین، یک ترکیب فلاوونول طبیعی است
که به طور گسترده در رژیم غذایی روزانه یافت می‌شود و اثرات
مهارى قابل توجهی را بر پیشرفت تومور از طریق مکانیسم‌های
مختلف از خود نشان داده است. علاوه بر این، مطالعات بالینی
و پیش بالینی نشان داده‌اند که درمان‌های مبتنی بر سلول‌های
بنیادی، به ویژه سلول‌های بنیادی مزانشیمی، به دلیل پتانسیل
قابل توجه آن‌ها در تمایز به انواع مختلف سلول‌ها و همچنین
ایمنی زایی کم، نوید بخش درمان بسیاری از بیماری‌های انسانی
از جمله سرطان می‌باشند.

نتیجه‌گیری: بر اساس نتایج این مطالعه، کوثرستین
به عنوان یک ترکیب فلاوونوئیدی با تأثیر بر مسیرهای
سیگنال دهی سلولی متعدد، می‌تواند افق‌های جدیدی را
به عنوان یک عامل درمانی قدرتمند در درمان انواع مختلف
سرطان بگشاید.

کلمات کلیدی: کوثرستین، سلول‌های بنیادی
مزانشیمی، سرطان

مقدمه و هدف: سرطان یکی از مهم‌ترین علل
مرگ و میر انسان‌ها در سراسر جهان می‌باشد. درمان‌های
استاندارد برای مبارزه با این بیماری شامل رویکردهای
جراحی، شیمی درمانی و رادیو تراپی است که با توجه
به شرایط بیمار و مراحل بیماری توسط پزشکان پیشنهاد
می‌شود. با این حال، بیمارانی که از این روش‌ها استفاده
می‌کنند، ممکن است از عوارض جانبی جدی و پیامدهای
نامطلوب، رنج ببرند. اخیراً، محصولات طبیعی، به دلیل
فراهمی زیستی بالا، ایمنی، حداقل عوارض جانبی و مهم‌تر
از همه، مقرون به صرفه بودن به عنوان یک استراتژی جالب
و امیدوار کننده در درمان سرطان مورد توجه قرار گرفته
است. هدف از این مطالعه، بررسی اثر کوثرستین بر بیوژنز
سلول‌های بنیادی به عنوان یک چشم انداز نوین در درمان
سرطان می‌باشد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه مروری، بیشتر مقالات
ثبت شده در پایگاه‌های الکترونیکی گوگل اسکولار
(Scholar Google) و پاب مد (Med Pub) طی سال‌های
۲۰۲۳-۲۰۱۱، با در نظر گرفتن کلید واژه‌های تخصصی
مانند، کوثرستین (Quercetin)، سلول‌های بنیادی



۱- مقدمه

سرطان، یک بیماری با تقسیم سلولی غیرطبیعی است که از طریق خون و سیستم‌های لنفاوی گسترش می‌یابد. (۱) بر اساس آمار جهانی، بیش از ۱۹,۳ میلیون مورد جدید سرطان و تقریباً ۱۰ میلیون مرگ و میر ناشی از سرطان در سال ۲۰۲۰ رخ داده است. به طور خاص، سرطان ریه علت برجسته مرگ ناشی از سرطان در مردان است، در حالی که سرطان سینه و دهانه رحم علل اصلی مرگ ناشی از سرطان در زنان می‌باشد. (۲) تحقیقات نشان داده است، عوامل متعددی منجر به ایجاد سرطان می‌شود که می‌تواند از عوامل درون‌زا مانند سن یا استعداد ژنتیکی، جهش‌های ارثی، هورمون‌ها و وضعیت سیستم ایمنی یا عوامل برون‌زا مانند محیط، سبک زندگی، تغذیه، تنباکو و رژیم غذایی باشد. در دهه‌های گذشته پیشرفت قابل توجهی در درک قابلیت‌های بارز سرطان حاصل شده است که به تشخیص زود هنگام همراه با روش‌های درمانی کمک کرده و دامنه مهار و پیشگیری از سرطان را گسترش داده است (۳). با این حال، تعیین درمان مناسب برای هر نوع سرطان به دلیل تشخیص در مراحل پایانی، استراتژی‌های ناکافی برای رسیدگی به متاستازهای تهاجمی، فقدان روش‌های بالینی برای غلبه بر سرطان‌های مقاوم به چند دارو و همچنین عوارض جانبی مضر، هنوز دشوار می‌باشد. بنابراین، یکی از اهداف کنونی تحقیقات سرطان، توسعه درمان‌های جدید می‌باشد که آسیب کمتری برای بدن انسان دارند. (۴)

طبق طیف وسیعی از تحقیقات، ترکیبات گیاهی و مشتقات موجود در گیاهان، از جمله پلی فنول‌ها، فلاون‌ها و همچنین فلاونوئیدها به دلیل دسترسی آسان، مقرون به صرفه بودن و حداقل عوارض جانبی، گزینه‌های امیدوار کننده‌ای برای بهبود کارایی درمان در بیماران سرطانی هستند. (۵) فلاونوئیدها، دسته متنوعی از مواد مغذی گیاهی هستند که به طور گسترده در انواع گیاهان، به ویژه میوه‌ها، سبزیجات و نوشیدنی‌های مشتق شده از گیاهان مانند چای سبز، شراب و کاکائو یافت می‌شوند. شواهد قبلی نشان می‌دهد، فلاونوئیدها می‌توانند مسیرهای سیگنالینگ مختلف را با تأثیر گذاری بر بیان ژن درگیر در تنظیم چرخه سلولی، تمایز و آپوپتوز تعدیل کنند. همچنین، در کاهش

خطر ابتلا به اختلالات مزمن قلبی و مغزی و سرطان مؤثر باشند. یکی از برجسته‌ترین اعضای خانواده فلاونوئیدها، کوئرستین می‌باشد که به طور گسترده در انواع مختلف میوه‌ها و سبزیجات مانند، گندم سیاه، کلم بروکلی و پیاز وجود دارد. (۶-۸) مطالعات جدید نشان داده است که کوئرستین در درمان پوکی استخوان، واکنش‌های آلرژیک، التهاب، آرتریت و اختلالات قلبی و عروقی نقش دارد. (۹) علاوه بر این، با فعال کردن کاسپاز-۳، کاسپاز-۹ و کاهش پروتئین‌های ضد آپوپتوز Bcl-2، می‌تواند آپوپتوز را القا کند و با تنظیم چرخه سلولی و القای توقف G1 از تکثیر سلولی و همچنین سرطان جلوگیری کند. (۱۰) کوئرستین در دوز قابل تحمل می‌تواند فعالیت‌های بیولوژیکی متعددی از جمله، آنتی اکسیدانی، آپاپتوز، ضد التهابی و مهار رگ‌زایی نیز داشته باشد. (۷)

یکی دیگر از اقدامات درمانی مؤثر در بیماری‌های مختلف از جمله سرطان، استفاده از سلول‌های بنیادی است. (۱۱) سلول‌های بنیادی، سلول‌های غیر تخصصی بدن انسان هستند که توانایی خودنوسازی دارند و در پزشکی بازساختی، ایمونوتراپی و درمان هدفمند سلول‌های سرطانی به کار برده می‌شوند. (۱۲) در میان انواع سلول‌های بنیادی، سلول‌های بنیادی مزانشیمی، سلول‌های چند توان با توانایی تمایز بالا به سلول‌های متعددی هستند که در چندین بافت مانند چربی، مغز استخوان، پالپ دندان، بند ناف و جفت یافت می‌شوند و به بازسازی آن‌ها کمک می‌کنند. (۱۳) بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند که این سلول‌ها مکان‌های ریز محیط تومورها را مشخص می‌کنند و از طریق سیگنال دهی پاراکرین با سلول‌های سرطانی تعامل دارند. بنابراین، به عنوان یک ابزار درمانی امیدوار کننده برای درمان سرطان در نظر گرفته می‌شوند. (۱۴) این مطالعه مروری، به تأثیرات بالقوه ماده مؤثره کوئرستین بر بیوژنز سلول‌های بنیادی مزانشیمی در روند درمانی سرطان می‌پردازد.

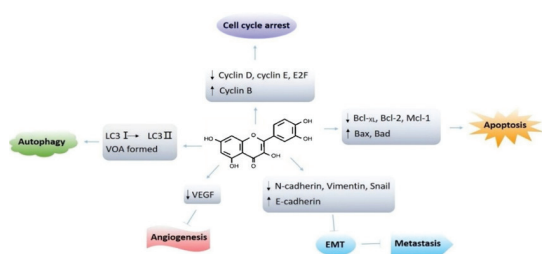
۲- کوئرستین

یکی از شش زیر گروه از ترکیبات فلاونوئیدی که به نام فلاونول‌ها شناخته می‌شوند، شامل کوئرستین

۳- فعالیت‌های بیولوژیکی کوئرستین

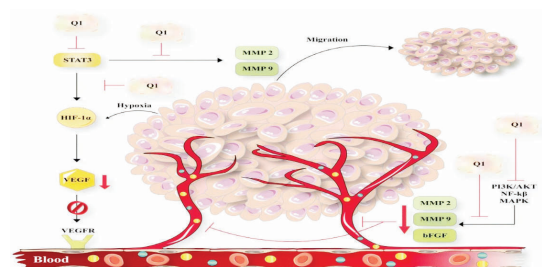
۳-۱- فعالیت ضد سرطانی:

در میان بسیاری از ترکیبات طبیعی مختلف، کوئرستین به دلیل پتانسیل درمانی بالا، عملکرد قابل پیش بینی و سمیت کم به عنوان مهم‌ترین عامل، در پیشگیری و درمان سرطان شناخته شده است (۵). این فلاونوئید اثرات خود را در مراحل مختلف سرطان، با تأثیر گذاری بر مسیرهای سیگنال دهی مختلف که رشد و تقسیم سلولی، آپوپتوز، چرخه سلولی، التهاب، متاستاز و رگ زایی را تنظیم می‌کند، اعمال می‌کند (شکل ۲) (۱۸).



شکل ۲: اثرات ضد سرطانی کوئرستین (۱۸)

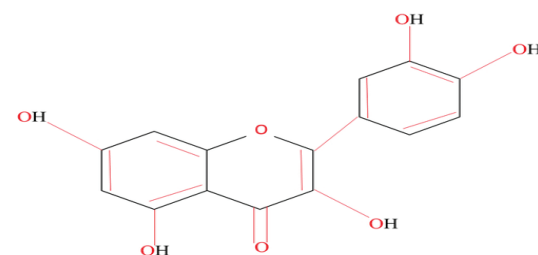
طبق مطالعات جدید، فرآیند رگ زایی به عنوان یکی از ویژگی‌های مهم سلول‌های سرطانی شناخته شده است. این سلول‌ها از طریق فرآیند رگ زایی رگ‌های خونی جدید را برای دریافت اکسیژن و مواد مغذی ایجاد می‌کنند. بررسی‌ها نشان داده شده است، کوئرستین با مهار تولید فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)، فرآیند رگ زایی را کاهش داده و از تشکیل عروق خونی جدید جلوگیری می‌کند (شکل ۳).



شکل ۳: اثرات رگ زایی کوئرستین (۱۹)

کوئرستین با افزایش حساسیت سلول‌های سرطانی نسبت به داروهای شیمی درمانی، سبب بهبود اثر بخشی آن‌ها

می‌باشد. این نام از کلمه لاتین Quercetum، به معنای جنگل بلوط گرفته شده است که یک مهار کننده انتقال اکسین قطبی می‌باشد و به طور طبیعی وجود ندارد. نام علمی کوئرستین بر اساس اتحادیه بین المللی شیمی محض و کاربردی (IUPAC) ۳، ۳'، ۴، ۵، ۷-پنتاهیدروکسی فلوانون (یا مترادف آن ۳، ۳'، ۴'، ۵، ۷-پنتاهیدروکسی-۲-فنیل کرومن-۴-۱) می‌باشد. این بدان معنی است که گروه‌های OH روی کوئرستین در موقعیت‌های ۳، ۴، ۵، ۷، ۳' و ۴' به هم متصل هستند (شکل ۱). رنگ این فلاونوئید زرد است و کاملاً در لیپیدها و الکل محلول، در آب سرد نامحلول و در آب گرم به ندرت محلول می‌باشد. کوئرستین به طور گسترده در سبزیجات و میوه‌های مختلف مانند انواع توت‌ها، پیاز قرمز، گشنیز، شوید، سیب، گوجه فرنگی و چای سبز یافت می‌شود. در میان سبزیجات مورد بررسی قرار گرفته مشخص شده است، پیاز قرمز حاوی بیشترین غلظت کوئرستین (تقریباً ۳۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم) می‌باشد. با توجه به طیف گسترده‌ای از اثرات دارویی، این فلاونوئید اغلب به عنوان یک مکمل غذایی در قالب کپسول و پودر مورد استفاده قرار می‌گیرد. میانگین مصرف روزانه کوئرستین برای استفاده انسانی تقریباً ۵۰ تا ۸۰۰ میلی گرم در روز متغیر می‌باشد که می‌توان آن را از ۵۰۰ تا ۱۰۰۰ میلی گرم عصاره خالص به دست آورد. در کشورهای مختلف میانگین مصرف روزانه کوئرستین متفاوت گزارش شده است. بر اساس بررسی‌های انجام شده، متوسط مصرف روزانه کوئرستین برای بزرگسالان در کشورهایی مانند ایالات متحده آمریکا، اسپانیا، ژاپن و چین به ترتیب، ۹،۷۵، ۱۸،۴۸، ۱۶،۲ و ۱۸ میلی گرم می‌باشد (۷، ۱۵، ۱۶).



شکل ۱: ساختار شیمیایی کوئرستین (۱۷)



می‌شود. همچنین، با جلوگیری از آسیب به سلول‌های سالم، عوارض جانبی ناشی از داروهای شیمی درمانی را کاهش می‌دهد. علاوه بر این، با تعدیل بیان ژن‌های سرکوبگر سرطان مانند تومور پروتئین ۵۳ (p53) و p21، که در تنظیم چرخه سلولی، ترمیم DNA و القای آپوپتوز نقش اساسی دارند، از تقسیم غیر کنترل شده سلول‌ها و رشد سلول‌های سرطانی جلوگیری می‌کند. طبق بررسی‌های انجام شده، سلول‌های سرطانی از طریق فرآیندی به نام متاستاز به سایر قسمت‌های بدن گسترش می‌یابند و تومورهای جدیدی را در آن نواحی تشکیل می‌دهند. کوئرتستین با مهار آنزیم‌ها و پروتئین‌های خاص که در فرآیند تهاجم و گسترش سلول‌های سرطانی نقش دارند، به کاهش متاستاز کمک می‌کند. مسیرهای سیگنال دهی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز/پروتئین کیناز MAPK، PI3K/AKT، B، کینازهای تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی (ERK) و فاکتور هسته‌ای کاپا بی (NF-κB) از جمله مسیرهای کلیدی در سرطان می‌باشند که نقش مهمی در رشد و گسترش سلول‌های سرطانی ایفا می‌کنند. کوئرتستین با تأثیر بر این مسیرها، توانایی سلول‌های سرطانی را برای بقا کاهش داده و از پیشرفت سرطان جلوگیری می‌کند (۱۷). بسیاری از مطالعات نشان داده‌اند، این فلاونوئید می‌تواند با سرکوب مسیرهای سیگنال دهی پروتئین هومولوگ ناچ لوکوس نوروزنیک ۱ PI3K/Akt، Notch1) و نیز با افزایش بیان ژن هومولوگ زست ۲ (EZH2)، قادر است فرآیند انتقال اپیتلیال به مزانشیمی (EMT) و تشکیل سلول‌های بنیادی سرطانی (CSC) را مهار کند. در پی این مکانیسم‌ها، تکثیر، مهاجرت و تهاجم سلول‌های سرطانی پستان به طور قابل توجهی سرکوب می‌گردد (۲۰).

□ ۱-۱-۳-۱- فعالیت آنتی اکسیدانی

شناخته شده ترین ویژگی کوئرتستین تا به امروز فعالیت آنتی اکسیدانی آن می‌باشد. این ترکیب، قوی‌ترین آنتی اکسیدان فلاونوئیدی در طبیعت است که از بدن ما در برابر رادیکال‌های آزاد محافظت می‌کند. فعالیت آنتی اکسیدانی کوئرتستین عمدتاً از طریق تأثیر آن بر گلوکاتایون (GSH)، فعالیت آنزیمی، مسیرهای انتقال سیگنال و گونه‌های فعال اکسیژن (ROS) ناشی از عوامل محیطی و سم شناسی

آشکار می‌باشد.

طبق بررسی انجام شده، وقتی رادیکال‌های آزاد اکسیژن در بدن تولید می‌شوند، آنزیم سوپراکسید دیسموتاز (SOD) به سرعت O₂- را جذب کرده و به هیدروژن پروکساید (H₂O₂) تبدیل می‌کند. سپس بیشتر H₂O₂ تولید شده را به H₂O کاتالیز می‌کند. این واکنش به گلوکاتایون (GSH) به عنوان دهنده هیدروژن نیاز دارد که کوئرتستین سنتز آن را القاء می‌کند و در نتیجه ظرفیت آنتی اکسیدانی بدن افزایش می‌یابد. علاوه بر این نشان داده شده است، بیشترین آسیب‌های اکسیداتیو ایجاد شده در داخل بدن ناشی از وجود ROS می‌باشد. بنابراین، کوئرتستین با حذف رادیکال‌های آزاد و افزایش ظرفیت آنتی اکسیدان‌های درون ز، به طور مؤثر از سلول‌ها در برابر آسیب‌های اکسیداتیو ناشی از تابش اشعه‌های ماوراء بنفش و سمیت ژنتیکی محافظت می‌کند. طبق بررسی‌های انجام شده، گروه‌های -OH در حلقه فنیل جانبی کوئرتستین به اسید آمینه‌های مهم در محل فعال دو آنزیم استیل کولین استراز (AChE) و بوتیریل کولین استراز (BChE) متصل می‌شوند و اثرات اکسیداتیو آن‌ها را مهار می‌کنند. کوئرتستین همچنین می‌تواند فعالیت آنزیم‌های آنتی اکسیدانی مانند GSH ترانسفراز و آلدو کتو ردوکتاز را افزایش دهد.

نتایج حاصل از مطالعات دانشمندان نشان داده است، کوئرتستین با تأثیر گذاری بر مسیرهای مختلف انتقال سیگنال، خواص آنتی اکسیدانی را افزایش می‌دهد و از پیشرفت بسیاری از بیماری‌ها جلوگیری می‌کند. مکانیسم حفاظتی کوئرتستین در برابر آسیب حاد نخاعی به واسطه اثر مهاري آن بر مسیرهای سیگنال دهی پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK-p38) و پروتئین کیناز اکسید سنتز القایی (iNOS)، کاهش سطح مالون دی آلدئید (MDA) و افزایش فعالیت SOD می‌باشد که فعالیت آنتی اکسیدانی را تقویت می‌کند. علاوه بر این، با تنظیم مسیرهای سیگنال دهی مانند پروتئین کیناز فعال شده با میتوزن (MAPK) و پروتئین کیناز فعال شده با AMP (AMPK) ناشی از ROS، سیستم دفاعی آنتی اکسیدانی را ارتقاء می‌دهد و تعادل اکسیداتیو را حفظ می‌کند. (۹،۱۶) کوئرتستین، در غلظت‌های خاص می‌تواند با

فعال کردن مسیر سیگنال دهی پروتئین کیناز فعال شده با AMP/سیرتوین ۱ (AMPK/SIRT1)، پاسخ‌های آنتی اکسیدانی و تمایز استخوانی را در سلول‌های بنیادی مزانشیمی انسان افزایش دهد و اثر درمانی مناسبی بر پوکی استخوان و سایر بیماری‌های استخوانی داشته باشد. (۲۱)

□ ۳-۱-۲- فعالیت ضد التهابی

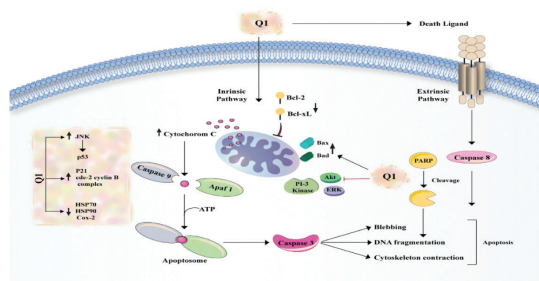
از دیگر فعالیت‌های بیولوژیکی کوئرستین، ویژگی‌های ضد التهابی آن می‌باشد. این فلاوونوئید به طور قابل توجهی مسیرهای سیگنال دهی درگیر در فرآیندهای التهابی از جمله فسفوریلاسیون MAPK، مهار کننده فاکتور هسته‌ای κ -B کیناز، α/β (IKK) پروتئین‌های c-Jun، پروتئین متصل شونده به عنصر پاسخ آدنوزین منوفسفات حلقوی (cAMP) و فعال کننده فاکتور رونویسی ۲ را مهار می‌کند (۲۲). علاوه بر این، با کاهش بیان ژن‌های التهابی از جمله، فاکتور نکروز توموری آلفا (TNF- α)، اینترلوکین-۶ (IL-6)، اینترلوکین-۸ (IL-8)، اینترلوکین-۱بتا (IL-1 β)، سیکلو اکسیژناز-۲ (COX-2)، پروستاگلاندین E2 (PGE2) و نیتریک اکسید سنتاز القایی (iNOS)، سبب مهار فعالیت مسیر سیگنال دهی NF- κ B، فعال کننده پروتئین-۱ (AP-1) و c-Jun N ترمینال کیناز (JNK) می‌شود. (۱۵، ۲۳). سلول‌های بنیادی مزانشیمی تیمار شده با کوئرستین می‌توانند اثر درمانی زخم‌های ناشی از سوختگی را با کاهش التهاب و افزایش نفوذا و اسکولاریزاسیون بهبود دهند. همچنین، با مهار فعالیت مسیر سیگنال دهی لکتین نوع C قابل القاء با ماکروفاژها/تیروزین کیناز طحالی (Mincle/Sky)، سبب سرکوب بیشتر تولید عوامل التهابی در ماکروفاژها می‌شود. در نتیجه، التهاب عصبی ناشی از خونریزی داخل مغزی (ICH) را کاهش و عملکرد عصبی را بهبود می‌بخشد. (۲۴)

□ ۴- نتیجه گیری

ترکیبات گیاهی منابع جذابی از داروهای جایگزین ضد

سرطانی می‌باشند. تعدادی از آزمایش‌های in vivo و in vitro نشان داده‌اند که این ترکیبات، به دلیل در دسترس بودن گسترده، توقف چرخه سلولی، خواص ضد التهابی، ضد تکثیر و آنتی اکسیدانی، دارای بالاترین پتانسیل پیشگیری کننده هستند. کوئرستین یک فلاوونوئید طبیعی است که با تنظیم تکثیر سلول‌های سرطانی، القای آپوپتوز، توقف چرخه سلولی، ایجاد استرس اکسیداتیو، مهار رگ زایی و مهاجرت سلولی، اثرات ضد سرطانی خود را اعمال می‌کند. همچنین قادر است با انتخاب پذیری بالا و سمیت اندک برای سلول‌های طبیعی، سلول‌های سرطانی را به طور اختصاصی از بین ببرد. اثرات ضد سرطانی کوئرستین از طریق تعدیل مسیرهای متعدد سیگنال دهی سلولی از جمله، P53، NF- κ B، PI3K/AKT، وینت/یتا-کاتنین (Wnt/ β -catenin)، MAPK و جانوس کیناز/پروتئین‌های ترا غشایی پیام رسان و فعال کننده رونویسی (JAK/Stat)، که در فرآیندهای آپوپتوز و اتوفاژی نقش دارند، اعمال می‌شود. علاوه بر این، با بسیاری از مولکول‌های سیگنال دهی درون سلولی مانند، فاکتور نکروز تومور آلفا Bcl-2، Bax، (TNF- α)، کاسپازها و VEGF بر هم کنش دارد (شکل ۴).

نتایج ما نشان می‌دهد که کوئرستین به عنوان یک کاندیدای امیدوار کننده برای درمان سرطان می‌باشد (۲۵-۲۷).



شکل ۴: اثرات کوئرستین بر آپوپتوز





References:

- 1- Sharma A, Sharma L, Nandy SK, Payal N, Yadav S, Vargas-De-La-Cruz C, et al. Molecular aspects and therapeutic implications of herbal compounds targeting different types of cancer. *Molecules*. 2023;28(2):750.
- 2- Aamekyeh H, Alkhader E, Sabra R, Billa N. Prospects of curcumin nanoformulations in cancer management. *Molecules*. 2022;27(2):361.
- 3- Javan MR, Khosrojerdi A, Moazzeni SM. New insights into implementation of mesenchymal stem cells in cancer therapy: prospects for anti-angiogenesis treatment. *Frontiers in oncology*. 2019;9:840.
- 4- Montané X, Kowalczyk O, Reig-Vano B, Bajek A, Roszkowski K, Tomeczyk R, et al. Current perspectives of the applications of polyphenols and flavonoids in cancer therapy. *Molecules*. 2020;25(15):3342.
- 5- Vafadar A, Shabaninejad Z, Movahedpour A, Fallahi F, Taghavipour M, Ghasemi Y, et al. Quercetin and cancer: new insights into its therapeutic effects on ovarian cancer cells. *Cell & bioscience*. 2020;10:1-17.
- 6- Zhang Z, Shi J, Nice EC, Huang C, Shi Z. The multifaceted role of flavonoids in cancer therapy: leveraging autophagy with a double-edged sword. *Antioxidants*. 2021;10(7):1138.
- 7- Mirazimi SMA, Dashti F, Tobeiha M, Shahini A, Jafari R, Khoddami M, et al. Application of quercetin in the treatment of gastrointestinal cancers. *Frontiers in pharmacology*. 2022;13:860209.
- 8- Bhatiya M, Pathak S, Jothamani G, Duttaroy AK, Banerjee A. A comprehensive study on the anti-cancer effects of quercetin and its epigenetic modifications in arresting progression of colon cancer cell proliferation. *Archivum immunologiae et therapiae experimentalis*. 2023;71(1):6.
- 9- Xu D, Hu M-J, Wang Y-Q, Cui Y-L. Antioxidant activities of quercetin and its complexes for medicinal application. *Molecules*. 2019;24(6):1123.
- 10- Shala AL, Arduino I, Salihi MB, Denora N. Quercetin and Its Nano-Formulations for Brain Tumor Therapy—Current Developments and Future Perspectives for Paediatric Studies. *Pharmaceutics*. 2023;15(3):963.
- 11- Dai L-J, Moniri MR, Zeng Z-R, Zhou JX, Rayat J, Warnock GL. Potential implications of mesenchymal stem cells in cancer therapy. *Cancer letters*. 2011;305(1):8-20.
- 12- Zhang C-L, Huang T, Wu B-L, He W-X, Liu D. Stem cells in cancer therapy: opportunities and challenges. *Oncotarget*. 2017;8(43):75756.
- 13- Guo Y, Zhai Y, Wu L, Wang Y, Wu P, Xiong L. Mesenchymal stem cell-derived extracellular vesicles: Pleiotropic impacts on breast cancer occurrence, development, and therapy. *International Journal of Molecular Sciences*. 2022;23(6):2927.
- 14- Szwec M, Radzikowska-Büchner E, Wdowiak P, Kozak J, Kusza P, Niezabitowska E, et al. MSCs as tumor-specific vectors for the delivery of anticancer agents—a potential therapeutic strategy in cancer diseases: perspectives for quinazoline derivatives. *International Journal of Molecular Sciences*. 2745: 2022;23(5).
- 15- Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry MT, Wang S, et al. Quercetin, inflammation and immunity. *Nutrients*. 2016;8(3):167.
- 16- Aghababaei F, Hadidi M. Recent advances in potential health benefits of quercetin. *Pharmaceutics*. 2023;16(7):1020.
- 17- Shahbaz M, Naeem H, Momal U, Imran M, Alsagaby SA, Al Abdulmonem W, et al. Anticancer and apoptosis inducing potential of quercetin against a wide range of human malignancies. *International Journal of Food Properties*. 2023;26(1):2590-626.
- 18- Tang S-M, Deng X-T, Zhou J, Li Q-P, Ge X-X, Miao L. Pharmacological basis and new insights of quercetin action in respect to its anti-cancer effects. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2020;121:109604.
- 19- Vafadar A, Shabaninejad Z, Movahedpour A, Fallahi F, Taghavipour M, Ghasemi Y, et al. Quercetin and cancer: new insights into its therapeutic effects on ovarian cancer cells. *Cell & bioscience*. 2020;10(1):32.
- 20- Cao L, Yang Y, Ye Z, Lin B, Zeng J, Li C, et al. Quercetin-3-methyl ether suppresses human breast cancer stem cell formation by inhibiting the Notch1 and PI3K/Akt signaling pathways. *International journal of molecular medicine*. 2018;42(3):1625-36.
- 21- Wang N, Wang L, Yang J, Wang Z, Cheng L. Quercetin promotes osteogenic differentiation and antioxidant responses of mouse bone mesenchymal stem cells through activation of the AMPK/SIRT1 signaling pathway. *Phytotherapy Research*. 2021;35(5):2639-50.
- 22- Zhao L, Wang H, Du X. The therapeutic use of quercetin in ophthalmology: Recent applications. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. 2021;137:111371.
- 23- Sato S, Mukai Y. Modulation of chronic inflammation by quercetin: The beneficial effects on obesity. *Journal of inflammation research*. 2020:421-31.
- 24- Yang G, Kantapan J, Mazhar M, Bai X, Zou Y, Wang H, et al. Mesenchymal stem cells transplantation combined with IronQ attenuates ICH-induced inflammation response via Mincle/syk signaling pathway. *Stem Cell Research & Therapy*. 2023;14(1):131.
- 25- Asgharian P, Tazekand AP, Hosseini K, Forouhandeh H, Ghasemnejad T, Ranjbar M, et al. Potential mechanisms of quercetin in cancer prevention: focus on cellular and molecular targets. *Cancer cell international*. 2022;22(1):257.
- 26- Reyes-Farias M, Carrasco-Pozo C. The anti-cancer effect of quercetin: molecular implications in cancer metabolism. *International journal of molecular sciences*. 2019;20(13):3177.
- 27- Han C, Gao H, Zhang X. Quercetin anti-cancer effect in renal cancer through regulating survivin expression and caspase 3 activity. *Med One*. 2016;1(1).

