مقاله تحقیقی

مجله دانشگاه علوم پزشکی بابل

دوره بیستم، شمارهٔ ۱۱، آبان ۱۳۹۷، صفحه ۳۹-۳۴

تاثیر عصاره هیدروالکلی سس اروپایی (Cuscuta europaea) بر سلول های سرطانی پستان (MCF7) درمقایسه با سلول های اپی تلیالی کلیه (Vero)

رحیم احمدی (PhD)[۱*]، محسن صدری (MSc)[۲]، سپیده غلامی (BSc)[۳]، زهرا کریمی قزلی (MSc)[۴]

۱-گروه فیزیولوژی، دانشکده علوم پایه، واحد همدان، دانشگاه آزاد اسلامی، همدان، ایران

۲-گروه زیست شناسی، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان، همدان، ایران

۳-گروه زیست جانوری، دانشکده علوم پایه، دانشگاه آزاد اسلامی واحد اسلامشهر، تهران، ایران

۴-گروه شیمی دارویی، دانشکده شیمی دارویی، واحد علوم پزشکی دانشگاه آزاد اسلامی، تهران، ایران

دریافت: ۹۶/۱۱/۲۵، اصلاح: ۹۷/۲/۱۸، پذیرش: ۹۷/۳/۱۲

خلاصه

سابقه و هدف: مطالعات نشان داده که گیاهان خانواده سس می توانند بر رشد و تکوین سلولهای سرطانی اثرگذار باشند. اینکه گیاهان دارویی مورد استفاده بر سلولهای غیرسرطانی اثر سیتوتوکسیک نداشته باشند، حایز اهمیت است. لذا این مطالعه به منظور بررسی اثرات عصاره هیدروالکلی سس اروپایی بر زنده مانی سلولهای سرطانی پستان (MCF7) در مقایسه با سلولهای غیرسرطانی اپی‌تلیالی کلیه (Vero) می پردازد.

مواد و روش‌ها: در این مطالعه تجربی سلولهای Vero و سلولهای MCF7 از بانک سلولی انستیتو پاستور تهیه شده و به گروه کنترل و گروه های تحت تاثیر عصاره با دوز های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر تقسیم بندی شدند. ۴۸ ساعت پس از مواجهه، اثر سیتوتوکسیک عصاره به روش MTT مورد سنجش قرار گرفت.

یافته‌ها: در مقایسه با گروه کنترل، مواجهه با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر عصاره هیدروالکلی سس اروپایی سبب کاهش معنی دار زنده مانی سلول‌های MCF7 (به ترتیب ۰/۳۵± ۵۴/۴۷، ۰/۴۲±۵۵، ۰/۳۸± ۴۴/۶۲ و۰/۷۳± ۴/۶۴ درصد) و Vero (به ترتیب۰/۴۵±۵۸/۴۲، ۰/۵۵±۴۸/۶۱، ۰/۲۳±۴۳/۱۴ و ۰/۲۷±۵/۳۵ درصد) گردید ($p<0/001$).

نتیجه‌گیری: نتایج تحقیق نشان داد که عصاره هیدروالکی سس اروپایی اگرچه اثر سمیت بر سلولهای سرطانی سینه دارد، اما همزمان می تواند سبب مسمومیت در سلولهای غیرسرطانی گردد و از این نظر استفاده از این عصاره در درمان سرطان پستان به دلیل اثرات سمیت بر سلول‌های غیرسرطانی، مطلوب به نظر نمی رسد.

واژه‌های کلیدی: سس اروپایی، MCF7، Vero، زنده مانی.

مقدمه

سرطان پستان دارای شیوع بالا در سرتاسر جهان است (۱). از میان تمامی انواع سرطانها، سرطان پستان دارای مرگ و میر بالایی می باشد. درمانهای رایج مشتمل بر هورمون درمانی، جراحی، شیمی درمانی و رادیوتراپی به دلیل عوارض جانبی قابل توجه، دارای نارسایی ها و ناتوانی های خاص خود می باشند. استفاده از درمانهای جایگزین به ویژه استفاده از ترکیبات ضد سرطانی مشتق از منابع طبیعی می تواند یکی از راه حل های مهم در درمان سرطان پستان باشد (۲). مطالعات بسیاری نشان داده اند که فلاونوییدهای موجود در عصاره های گیاهی می توانند در درمان سرطان به ویژه سرطان پستان موثر باشند (۴و۳). گیاه سس اروپایی(*Cuscuta europaea*) یکی از معروفترین گیاهان پارازیتی از خانواده پیچک صحرایی است و از نظر دارویی برای بیماری‌های عصبی، جنون، مالیخولیا، سردرد، دردهای مفصل و سرطان نتایج خوبی نشان داده است (۵). مطالعات نشان دادند که گیاهان دارویی بر درمان سرطان های مختلف از قبیل سرطان گوارش (۶)، سرطان پوست (۷)، سرطان دهان (۸)، سرطان تولید مثل و سرطان پستان (۹) اثر گذار می‌باشند. در میان گیاهان دارویی، گیاهان پارازیتی بر درمان سرطان های گوارش،سرطان پوست ، سرطان دهان، سرطان تولید مثل و سرطان پستان تاثیر گذارند (۱۰). تحقیقات نشان دادند که عصاره گیاه سس اروپایی از خانواده گیاهان پارازیتی اثرات ضدسرطانی دارد (۵). همچنین، بررسی ها نمایانگر آن است که گیاهان پارازیتی می توانند بر سرطان سیستم تولید مثل اثر بگذارند (۱۱). گیاهان دارویی به ویژه گیاهان پارازیتی بر درمان سرطان سینه موثر می باشند (۱۴-۱۲) نتایج تحقیقات نشان داده که عصاره گیاه سس اروپایی می تواند در مهار و پیشگیری از سرطان سینه موثر باشد (۱۵). در مقابل، برخی مطالعات بیانگر آنند عصاره این گیاه باعث تحریک تکثیر سلول های سرطانی پستان شده و در نتیجه در رشد و تکوین این سرطان نقش دارد (۱۶). از طرفی، بررسی ها نشان می دهند که گیاهان دارویی از جمله گیاهان پارازیتی در موارد قابل ملاحظه ای بر سلول‌های غیرسرطانی

▣ این مقاله حاصل پایان نامه محسن صدری دانشجوی کارشناسی ارشد رشته علوم تکوینی دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان می‌باشد.

*مسئول مقاله: دکتر رحیم احمدی

آدرس: همدان، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد همدان، دانشکده علوم پایه، گروه فیزیولوژی. تلفن: ۰۱۱-۳۴۴۸۱۰۰۰

E-mail: Rahahmadi2001@yahoo.com

به ویژه سلول‌های غیرسرطانی اپیتلیال کلیه اثرات سیتوتوکسیک ندارند(۱۶و۱۵). با توجه به شیوع قابل ملاحظه انواع سرطانها و به ویژه شیوع سرطان پستان در جهان(۱۹) و ایران (۲۰) و نیز عوارض گسترده حاصل از این سرطان در افراد مبتلا و تحمیل هزینه های اجتماعی و مالی قابل توجه بر خانواده و اجتماع و همچنین با توجه به عوارض جانبی حاصل از درمانهای رایج مبتنی بر رادیوتراپی و شیمی درمانی و با توجه به اینکه مطالعات پیشین در خصوص موضوع این پژوهش در موارد زیادی دارای نتایج ضد و نقیض بوده (۱۸-۱۵)؛ این مطالعه به منظور به بررسی اثرات سیتوتوکسیک عصاره هیدروالکلی سس اروپایی بر زنده مانی سلول های سرطانی پستان درمقایسه با سلول‌های غیرسرطانی اپی تلیالی کلیه انجام شد تا نتایج حاصل از این بررسی بتواند در تصمیم گیری استفاده یا عدم استفاده از عصاره گیاه سس اروپایی در درمان سرطان پستانکمک کننده باشد.

مواد و روش ها

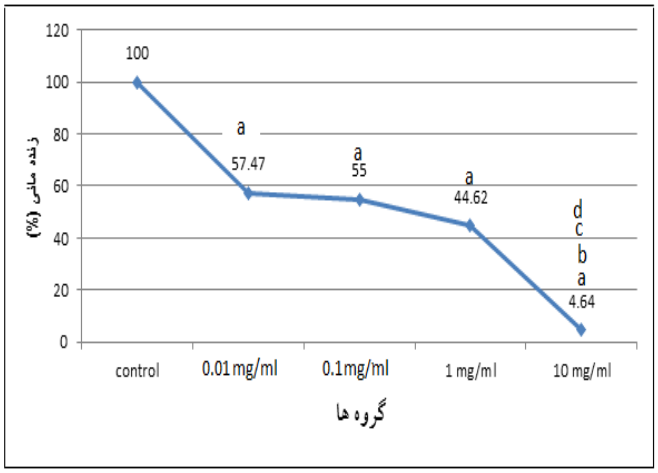
در طی این مطالعه تجربی پس از تصویب در کمیته اخلاق دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان با کد ۷۵۲۹/د/۱۳۹۷ نمونه گیاهی از مراتع استان گیلان در ارتفاع ۲۰۵۰ متری ییلاقات اشکور شهرستان رودسر جمع آوری شد. نمونه ای از گیاه با کد هربایومی ۲۳۱۴ در دانشکده کشاورزی دانشگاه آزاد کرج وجود دارد. اندام هوایی گیاه شامل ساقه و گل بوده و این گیاه فاقد برگ است. دراین مطالعه، اندام های هوایی گیاه مورد استفاده قرار گرفتند. عصاره هیدروالکلی گیاه بر مبنای مطالعات پیشین (۲۳-۲۱) تهیه شد. ابتدا نمونه های گیاهی در سایه خشک گردید. اندام های هوایی گیاه آسیاب شدند. سپس ۱۰۰ گرم پودر در ۳۰۰ cc حلال هیدروالکلی ۵۰ درصد (۵۰۰cc اتانول۹۶٪ با ۵۰۰cc آب مقطر) به مدت ۲۴ ساعت خیسانده شد و به وسیله دستگاه سوکسله [Behr, Germany] عصاره‌گیری شد و عصاره حاصله به وسیله آون با حرارت ۵۰ تا ۴۰ درجه سانتیگراد در طی ۲ تا ۳ روز خشک شد. در انتها، عصاره‌های بدست آمده به مدت ۲۴ ساعت در انکوباتور با دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد قرار داده شد و کاملا آب آن تبخیر و خشک شد. در مرحله بعد، عصاره وزن گردید و در حلال PBS حل شد و محلول ۱۰۰ میلی‌گرم در میلی‌لیتر به عنوان مخزن تهیه گردید.

سلول‌های سرطانی پستان (رده سلولی MCF7) وسلول های اپیتلیالی کلیه (Vero) نیز از انستیتو پاستور تهیه شدند. این سلول‌ها در محیط کشت رشد کامل دارای سرم گاوی جنینی (FBS) ده درصد و آنتی‌بیوتیک‌های (پنی سیلین/استرپتومایسین) یک درصد، نگهداری شدند. سلول ها (۱۰۶ سلول/میلی لیتر) در فلاسکهای T-25 حاوی ۵ میلی لیتر محیط کشت کامل تحت اتمسفر ۹۵ درصد هوا و دی اکسید کربن ۵ درصد در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد رشد یافتند. محیط کشت هر ۴۸ ساعت جایگزین شد. به محض آنکه سلول ها به confluency ۹۵ درصد رسیدند، محیط کشت آسپیره شد و لایه سلولی سه بار توسط بافر فسفاتی شستشو داده شد. لایه سلولی توسط ۱ میلی لیتر تریپسین-EDTA ۲۵ درصد تیمار شدند و در ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شدند. سلول‌ها به کمک میکروسکوپ اینورت [مدل XDS-2 ساخت کمپانی OPTIKA ایتالیا] از نظر جدا شدن سلول ها از یکدیگر مورد ارزیابی قرار گرفتند.

براساس مطالعات قبلی(۱۴-۱۱و ۵) رده سلولی MCF7 و رده سلولی Veroبه طور تصادفی به گروه شاهد و گروههای تحت تاثیر دوزهای ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر عصاره تقسیم بندی شدند. گروه شاهد تحت تاثیر هیچگونه تیماری قرار نگرفت. با در نظر گرفتن محیط کشت کافی برای سلول‌ها و همچنین در نظر گرفتن حداقل ۶ بار تکرار، عصاره‌ها به چاهک‌ها اضافه شدند و پلیت‌ها درون انکوباتور به مدت ۴۸ ساعت نگهداری شدند. در این راستا، از پلیت ۹۶ خانه استفاده شد و سلولها با دانسیته سلولی ۱۰۴ سلول در هر چاهک در پلیت ۹۶ چاهکی جای گرفتند. به دنبال سپری شدن زمان مورد نظر، مایع موجود از پلیت تخلیه شد و رنگ MTT اضافه گردید. ۴ الی ۶ ساعت پس از اضافه شدن رنگ، محلول MTT تخلیه شد و ماده DMSO اضافه شد و پس از حل شدن کامل، میزان جذب نوری محلول‌ها با استفاده از دستگاه الایزا ریدر با طول موج‌های ۵۷۰ نانومتر و ۶۳۰ نانومترخوانده شد. در نهایت جهت بررسی های آماری، ابتدا با استفاده از آزمون کولموگروف- اسمیرونوف توزیع طبیعی داده ها مورد بررسی قرار گرفت و پس از حصول از طبیعی بودن توزیع داده ها و با استفاده از نرم افزار SPSS و آزمون آماری آنالیز واریانس یکطرفه (ANOVA) و آزمون تعقیبی بن فرونی (Bonferroni) تجزیه و تحلیل داده ها صورت گرفت و $p<0/05$ معنی دار در نظر گرفته شد.

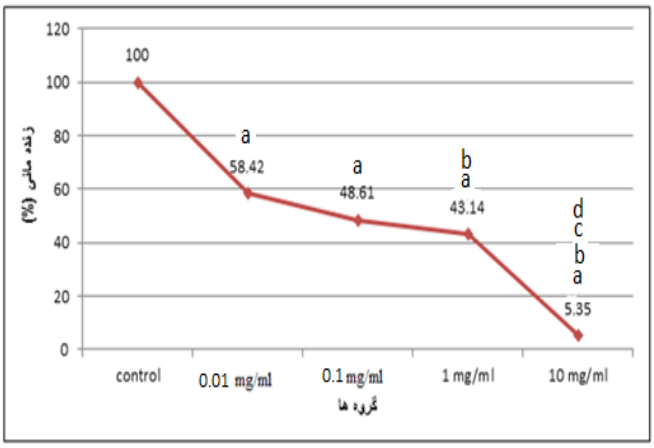
یافته ها

مطابق نتایج این پژوهش زنده مانی سلول های سرطانی سینه در گروه های در مواجهه با عصاره سس اروپایی با غلظت های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر نسبت به گروه کنترل دچار کاهش معنی داری گردید ($p<0/001$). از سویی، زنده مانی سلول های سرطانی سینه درگروه در مواجهه با عصاره با غلظت ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر نسبت به همه گروه های دیگر دارای تفاوت معنی داری بود ($p<0/001$)؛ درحالیکه زنده مانی سلول‌های سرطانی سینه در گروه های در مواجهه با عصاره با غلظت های ۰/۱ و ۰/۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر نسبت به هم تفاوت معنی داری نداشتند. همچنین، زنده مانی سلول های سرطانی سینه در گروه های در مواجهه با عصاره با غلظت های ۱و۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر نسبت به گروه در مواجهه با عصاره با غلظت ۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر دارای اختلاف معنی داری بود (به ترتیب $p<0/05$ و $p<0/001$) (نمودار ۱).



نمودار۱. درصد زنده مانی رده سلولی MCF7 در مواجهه با غلظت‌های مختلف عصاره سس اروپایی در محیط کشت سلولی

زنده مانی سلول های اپی تلیال کلیه در گروه های در مواجهه با عصاره با غلظت‌های ۰/۰۱، ۰/۱، ۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر نسبت به گروه کنترل دچار کاهش معنی داری گردید($p<۰/۰۰۱$). همچنین زنده مانی سلول های اپی تلیال کلیه درگروه مواجهه با عصاره با غلظت۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر نسبت به همه گروههای دیگر دارای تفاوت معنی داری بود ($p<۰/۰۰۱$)؛ در حالی که زنده مانی سلول های اپی تلیال کلیه در گروه های مواجهه با عصاره با غلظت های۰/۱ و۱ میلی گرم بر میلی لیتر نسبت به گروه مواجهه با عصاره با غلظت ۰/۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر تفاوت معنی داری نداشتند. از طرفی زنده مانی سلول های اپی تلیال کلیه در گروه های در مواجهه با عصاره با غلظت های ۱و۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر نسبت به گروه در مواجهه با عصاره با غلظت ۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر دارای اختلاف معنی داری بود (به ترتیب $p<۰/۰۵$ و$p<۰/۰۰۱$)؛ درصورتی که زنده مانی سلول اپی تلیال کلیه در گروه در مواجهه با عصاره با غلظت ۰/۰۱ میلی گرم بر میلی لیتر نسبت به گروه در مواجهه با عصاره با غلظت ۰/۱ میلی گرم بر میلی لیتر تفاوت معنی داری نداشت. زنده مانی سلول های اپی تلیال کلیه در گروه های در مواجهه با عصاره با غلظت های ۰/۱ و ۱۰ میلی گرم بر میلی لیتر نسبت به گروه در مواجهه با عصاره با غلظت ۱ میلی گرم بر میلی لیتر تفاوت معنی داری داشت (به ترتیب $p<۰/۰۵$ و$p<۰/۰۰۱$) (نمودار ۲).



نمودار۲. درصد زنده مانی رده سلولی Vero در مواجهه با غلظت‌های مختلف عصاره سس اروپایی در محیط کشت سلولی

بحث و نتیجه گیری

نتایج این تحقیق نشان داد که عصاره هیدرو الکی گیاه سس اروپایی همزمان سبب کاهش تکثیر سلول های سرطانی سینه و همچنین سلول های غیرسرطانی اپیتلیال کلیه می شود. این امر به وضوح نشان داد که عصاره گیاه سس اروپایی دارای اثرات سیتوتوکسیک بر سلول های غیرسرطانی بوده و در صورت استفاده به عنوان عصاره ضد سرطانی می تواند سلولهای طبیعی بدن را نیز تحت تاثیر سیتوتوکسیک قرار دهد. در این راستا، مطالعات نشان داده اند که گونه های مختلف جنسCuscuta دارای اثرات ضد سرطانی می باشند. نتایج تحقیقات نشانگر آنند که عصاره های گونه های مختلف این جنس می در درمان سرطان های گوارش ، سرطان پوست، سرطان دهان، سرطان تولید مثل و سرطان پستان تاثیر گذارند (۱۰و۱۴). موافق با یافته های حاصل از این پژوهش، گزارش ها حاکی از آن است که عصاره گیاه سس اروپایی دارای اثرات ضد سرطانی در سرطان های مثانه(۲۴) و سرطان گوارش (۲۵) می‌باشد. همچنین، نتایج پژوهش های قبلی نشان داده اند که عصاره گیاه سس اروپایی در درمان های سنتی، دارای اثرات پیشگیری ودرمانی در سرطان سینه در انسان بوده است (۱۵و۵). البته در مقابل برخی تحقیقات نشان می دهند که عصاره گیاه سس اروپای باعث تحریک تکثیر سلول های سرطانی پستان می شود (۱۶). همچنین، نتایج این تحقیق از سوی دیگر نشان داد که عصاره گیاه سس اروپایی بر سلول های غیرسرطانی نیز اثر سمیت سلولی دارد و این امر بیانگر آن است که استفاده از عصاره این گیاه در مقابله با سلول های سرطانی سینه می تواند عوارض جانبی سمیت سلولی را بر سلول‌های غیرسرطانی نیز بر جای بگذارد. لذا استفاده از این عصاره در می‌بایست با ملاحظات قابل توجهی از نظر عوارض جانبی همراه باشد. گرچه در مقابل یافته های این تحقیق، برخی نتایج پژوهش ها نشان داده اند که عصاره بعضی از اعضای خانواده گیاه سس اروپایی بر سلول های غیرسرطانی من الجمله سلول های اپی تلیال کلیه، اثرات سمیت سلولی ندارند (۱۸و۱۷).

از نظر مکانیسم احتمالی اثر عصاره سس اروپایی بر سلول های سرطانی سینه و نیز سلول‌های غیرسرطانی کلیه، اثر سمیت سلولی این عصاره را می توان به ترکیبات شیمیایی موجود در عصاره نسبت داد. نتایج پژوهش ها نشان داده اند که عصاره گیاهان خانواده Cuscuta حاوی ترکیباتی از قبیل‌تری ساکارید، اسید گلیکوزیدی به نام اسید کاسکوتیک و اسید آمینه های مختلف همراه با اسیدهای ارگانیک می باشند (۲۶) .از دیگر سوی، مطالعات نشان داده اند که ترکیب های گلوکوزیدی حاوی پیوندهای 1-β،6 و 1-β،3 دارای اثرات ضد سرطانی می باشند (۲۷). همچنین ترکیبات گلوکوزیدی باعث مهار آنزیم هپاریناز شده و از این طریق هم اثرات ضد تکثیری در سلول‌های سرطانی بر جای می‌گذارند (۲۸). ازسویی، ترکیبهای اسید آمینه نیز می توانند موجب پیشگیری از سرطان شوند(۲۹). بنابراین، با توجه به ترکیبات موجود در عصاره گیاه سس اروپایی که اغلب خصلت ضد سرطانی دارند، می توان این عصاره را به عنوان یک ماده مستخرجه گیاهی دارای اثرات سیتوتوکسیک قوی ضد سرطانی معرفی نمود.

نتایج این تحقیق بیانگر آن بود که عصاره هیدروالکی سس اروپایی اگرچه اثر سمیت بر سلول های سرطانی سینه دارد، اما همزمان می تواند سبب مسمومیت در سلول‌های غیرسرطانی گردد و از این نظر استفاده از این عصاره به دلیل تاثیر نامطلوب بر سلول های غیرسرطانی، مطلوب به نظر نمی رسد.

تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه آزاد اسلامی واحد همدان جهت حمایت مالی این تحقیق، تقدیر و تشکر می‌گردد.

The Effect of Hydroalcoholic Extract of Cuscuta Europaea on Breast Cancer Cells (Mcf7) in Comparison with Kidney Epithelial Cells (Vero cell line)

R. Ahmadi (PhD) *[1], M. Sadri (MSc)[2], S. Gholami (BSc)[3], Z. Karimi Ghezeli (MSc)[4]

1.Department of Physiology, Faculty of Basic Sciences, Hamedan Branch, Islamic Azad University, Hamedan, I.R.Iran
2.Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Hamedan Branch, Islamic Azad University, Hamedan, I.R.Iran
3.Department of Biology, Faculty of Basic Sciences, Eslamshahr Branch, Islamic Azad University, Tehran, I.R.Iran
4.Department of Pharmaceutical Chemistry, Faculty of Pharmaceutical Chemistry, Medical Sciences Branch, Islamic Azad University, Tehran, Iran

J Babol Univ Med Sci; 20(11); Nov 2018; PP: 34-9
Received: Jan 3th 2017, Revised: Feb 18th 2017, Accepted: Feb 20th 2017.

ABSTRACT

BACKGROUND AND OBJECTIVE: Studies have shown that plants of Family Cuscutaceae can affect the growth and development of cancer cells. It is important that the herbs used for non-cancerous cells do not have cytotoxic effects. The present study was conducted to evaluate the effects of hydroalcoholic extracts of Cuscuta europaea on the viability of breast cancer cells (MCF7) compared to non-cancerous kidney epithelial cells (Vero cell line).

METHODS: In this experimental study, Vero cells and MCF7 cells were prepared from Pasteur Institute Cell Bank and divided into the control group and the groups treated with doses of 0.01, 0.1, 1 and 10 mg / ml. 48 hours after exposure, the cytotoxic effect of the extract was measured by MTT.

FINDINGS: Compared with the control group, exposure to dose of 0.01, 0.1, 1 and 10 mg/ml of hydroalcoholic extract of Cuscuta europaea reduced the viability of MCF7 cells (54.47±0.35, 55±0.42, 44.62±0.38, and 4.64±0.73%, respectively) and Vero cells (58.42±0.45, 48.61±0.55, 43.14±0.23, and 5.35±0.27%, respectively) ($p<0.001$).

CONCLUSION: The results of this study showed that the hydroalcoholic extract of Cuscuta europaea can simultaneously cause toxicity in non-cancerous cells, although it has toxic effects on breast cancer cells, and in this regard, the use of this extract in the treatment of breast cancer does not seem favorable due to its toxic effects on non-cancerous cells.

KEY WORDS: *Cuscuta Europaea, MCF7, Vero, Viability.*

Please cite this article as follows:

Ahmadi R, Sadri M, Gholami S, Karimi Ghezeli Z. The Effect of Hydroalcoholic Extract of Cuscuta Europaea on Breast Cancer Cells (Mcf7) in Comparison with Kidney Epithelial Cells (Vero cell line). J Babol Univ Med Sci. 2018;20(11):34-9.

***Corresonding Author: R. Ahmadi (PhD)**
Address: Department of Physiology, Faculty of Basic Sciences, Hamedan Branch, Islamic Azad University, Hamedan, I.R.Iran
Tel:+98 11 34481000
E-mail: Rahahmadi2001@yahoo.com

References

1. Adeloye D, Sowunmi OY, Jacobs W, David RA, Adeosun AA, Amuta AO, et al. Estimating the incidence of breast cancer in Africa: a systematic review and meta-analysis. J Global Health. 2018;8(1): 010419.

2. Mitra S, Dash R. Natural products for the management and prevention of breast cancer. Evid Based Compl Alternat Med. 2018; 2018: Article ID 8324696

3. Pang BB, Chu YK, Yang H. Anti-breast cancer mechanism of flavonoids. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi. 2018;43(5):913-20.

4. Sak K. Epidemiological Evidences on Dietary Flavonoids and Breast Cancer Risk: A Narrative Review. Asian Pac J Cancer Prev. 2017;18(9):2309-28.

5. Ahmad A, Tandon S, Xuan TD, Nooreen Z. A Review on Phytoconstituents and Biological activities of Cuscuta species. Biomed Pharmacother. 2017; 92: 772-95.

6. Zaidi SF, Muhammad JS, Usmanghani K, Sugiyama T. Pharmacological ins and outs of medicinal plants against Helicobacter pylori: A review. Pak J Pharm Sci. 2015;28(Suppl):1171-6.

7. Tabassum N, Hamdani M. Plants used to treat skin diseases. Pharmacogn Rev. 2014;8(15):52-60.

8. Collado-Borrell R, Escudero-Vilaplana V, Romero-Jiménez R, Iglesias-Peinado I, Herranz-Alonso A, Sanjurjo-Sáez M. Oral antineoplastic agent interactions with medicinal plants and food: an issue to take into account. J Cancer Res Clin Oncol. 2016;142(11):2319-30.

9. George BP, Abrahamse H. A Review on Novel Breast Cancer Therapies: Photodynamic Therapy and Plant Derived Agent Induced Cell Death Mechanisms. Anticancer Agents Med Chem. 2016;16(7):793-801.

10. Lim YC, Rajabalaya R, Lee SH, Tennakoon KU, Le QV, Idris A, et al. Parasitic Mistletoes of the Genera Scurrula and Viscum: From Bench to Bedside. Molecules. 2016;21(8). pii: E1048.

11. Singh D, Singh B, Goel RK. Traditional uses, phytochemistry and pharmacology of Ficus religiosa: a review. J Ethnopharmacol. 2011;134(3):565-83.

12. Donnapee S, Li J, Yang X, Ge AH, Donkor PO, Gao XM, et al. Cuscuta chinensis Lam.: A systematic review on ethnopharmacology, phytochemistry and pharmacology of an important traditional herbal medicine. J Ethnopharmacol. 2014;157:292-308.

13. Wang H, Chen X, Li T, Xu J, Ma YA. Myrsinol diterpene isolated from a traditional herbal medicine, LANGDU reverses multidrug resistance in breast cancer cells. J Ethnopharmacol. 2016 24;194:1-5.

14. Bhuvaneswari R, Xavier RJ, Arumugam M. Facile synthesis of multifunctional silver nanoparticles using mangrove plant Excoecaria agallocha L. for its antibacterial, antioxidant and cytotoxic effects. J Parasit Dis. 2017;41(1):180-7.

15. Behbahani M. Evaluation of in vitro anticancer activity of Ocimum basilicum, Alhagi maurorum, Calendula officinalis and their parasite Cuscuta campestris. PLoS One. 2014;9(12):e116049.

16. Umehara K, Nemoto K, Ohkubo T, Miyase T, Degawa M, Noguchi H. Isolation of a new 15-membered macrocyclic glycolipid lactone, Cuscutic Resinoside a from the seeds of Cuscuta chinensis: a stimulator of breast cancer cell proliferation. Planta Med. 2004;70(4):299-304.

17. Dinda B, Dinda S, DasSharma S, Banik R, Chakraborty A, Dinda M. Therapeutic potentials of baicalin and its aglycone, baicalein against inflammatory disorders. Eur J Med Chem. 2017;131:68-80.

18. Omata Y, John NM, Rodriguez Zea ME, Kawano T, Saito A, Toyoda Y, et al. Identification of carbohydrates on Eimeria stiedai sporozoites and their role in invasion of cultured cells in vitro. Tokai J Exp Clin Med. 1998;23(6):365-71.

19. Hassan LM, Mahmoud N, Miller AB, Iraj H, Mohsen M, Majid J, et al. Evaluation of effect of self-examination and physical examination on breast cancer. Breast. 2015;24(4):487-90.

20. Salek R, Shahidsales S, Mozafari V. Changing pattern in the clinical presentation of breast cancer in the absence of a screening program over a period of thirty-three years in Iran. Breast. 2016;28:95-9.
21. Iwamoto T. Clinical application of drug delivery systems in cancer chemotherapy: review of the efficacy and side effects of approved drugs. Biol Pharm Bull. 2013;36(5):715-8
22. Farmani F, Moein M, Amanzadeh A, Kandelous HM, Ehsanpour Z, Salimi M. Antiproliferative Evaluation and Apoptosis Induction in MCF- 7 Cells by Ziziphus spina christi Leaf Extracts. Asian Pac J Cancer Prev. 2016;17(1):315-21.
23. Michel CG, Nesseem DI, Ismail MF. Anti-diabetic activity and stability study of the formulated leaf extract of Zizyphus spina-christi (L.) Willd with the influence of seasonal variation. J Ethnopharmacol. 2011;133(1):53-62.
24. Raju N, Sakthivel KM, Kannan N, Vinod Prabhu V, Guruvayoorappan C. Cuscuta chinensis Ameliorates Immunosuppression and Urotoxic Effect of Cyclophosphamide by Regulating Cytokines - GM-CSF and TNF-Alpha. J Ethnopharmacol. 2014 ;154(1):240-8.
25. Wang TJ, An J, Chen XH, Deng QD, Yang L. Assessment of Cuscuta chinensis seeds′ effect on melanogenesis: comparison of water and ethanol fractions in vitro and in vivo. J Hematol Oncol. 2017;10(1):144. 9.
26. Du XM, Kohinata K, Kawasaki T, Guo YT, Miyahara K. Components of the ether-insoluble resin glycoside-like fraction from Cuscuta chinensis. Phytochemistry. 1998;48(5):843-50.
27. Qamar TR, Syed F, Nasir M, Rehman H, Zahid MN, Liu RH, et al. Novel Combination of Prebiotics Galacto-Oligosaccharides and Inulin-Inhibited Aberrant Crypt Foci Formation and Biomarkers of Colon Cancer in Wistar Rats. Nutrients. 2016;8(8):pii: E465.
28. Ni M, Elli S, Naggi A, Guerrini M, Torri G, Petitou M. Investigating Glycol-Split-Heparin-Derived Inhibitors of Heparanase: A Study of Synthetic Trisaccharides. Molecules. 2016;21(11). pii: E1602.
29. Fung MKL, Chan GC. Drug-induced amino acid deprivation as strategy for cancer therapy. J Hematol Oncol. 2017;10(1):144.