

Therapeutic Potentials of Boswellic Acid: An Updated Review for Researchers

Abstract

Background: In recent years, much attention has been paid to using natural substances to treat many chronic diseases. Boswellic acid, obtained from the gum resin of *Boswellia serrata* (B. serrata) and *Boswellia carteri*, which consists of five-ring triterpene molecules, has been of interest since ancient times to treat various diseases. This review aims to provide an in-depth explanation of the origin, structure, pharmacokinetics, and especially the biological activities of boswellic acid derivatives.

Methods: Articles were reviewed to find studies on B. serrata and isolated boswellic acid derivatives and properties such as anti-cancer, anti-microbial, anti-inflammatory, anti-arthritic, blood lipid-lowering, immune modulator, anti-diabetic, liver protective, anti-asthmatic, and anti-Alzheimer disease. For this purpose, the keywords “Boswellia, Boswellic acid, Therapeutic reviews, Anti-inflammatory” which were selected according to the MeSH pattern were searched in Google Scholar, PubMed, and Scopus databases separately and together.

Results: The antitumor effects of B. serrata are due to its triterpenoid content, especially boswellic acid. Among boswellic acid derivatives, acetylketoboswellic acid has shown the greatest potential as a cytotoxic molecule. Activation of caspases, increase in Bax expression, decrease in NF-kB level, inhibition of TNF, cyclooxygenase, and lipoxygenase, and suppression of free radical production all play major roles in the cytotoxic and antitumor effects, blood lipid-lowering, immune system modulation, antidiabetes and treatment and prevention of neurodegenerative diseases.

Conclusion: Numerous preclinical researches and a wide range of clinical trials have shown that boswellic acid and its derivatives have a wide range of beneficial medicinal effects against many chronic diseases. These factors can inhibit several mechanisms that contribute to disease progression. However, doubts about the pharmacokinetic quality of this compound have been a decisive challenge in the development of boswellic acid derivatives as an effective drug. Many studies have been initiated to find ways to overcome these barriers and progress in this area will be gradual.

Keywords: Anti-inflammatory, Boswellia, Boswellic acid, Therapeutic reviews

Mohammad Javad Aghababaei¹, Mohammad Mashhadi Akbar Boojar², Mahdi Mashhadi Akbar Boojar^{3*}

¹ Student Research Committee, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

² Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, Iran

³ Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

* Corresponding Author

Department of Pharmacology and Toxicology, Faculty of Pharmacy, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

Email: mahdimashhadi@yahoo.com

Received: Aug 10 2024

Accepted: Oct 24 2024

Citation to this article

Aghababaei MJ, Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M. Therapeutic Potentials of Boswellic Acid: An Updated Review for Researchers. *J Med Coun Iran*. 2025;43(1):6-17.

پتانسیل‌های درمانی بوسولیک اسید: یک مرور به روز شده برای محققان

چکیده

زمینه: در سال‌های اخیر، توجه زیادی به استفاده از مواد طبیعی برای درمان بسیاری از بیماری‌های مزمن شده است. بوسولیک اسید که از رزین صمغ *Boswellia serrata* و *Boswellia carteri* به دست می‌آید و از مولکول‌های تری‌ترین پنج حلقه‌ای تشکیل شده است، از گذشته‌های دور برای درمان بیماری‌های مختلف مورد توجه بوده است. در این مطالعه مروری، هدف ارائه توضیحی عمیق در مورد منشأ، ساختار، فارماکوکینتیک و خصوصاً فعالیت‌های بیولوژیکی مشتقات بوسولیک اسید است.

روش کار: مقالات برای یافتن مطالعات بر روی *B. serrata* و مشتقات بوسولیک اسید جدا شده و خواصی مانند ضدسرطان، ضد میکروبی، ضد التهابی، ضد آرتрит، کاهش‌دهنده چربی خون، تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، ضد دیابت، محافظ کبد و ضد آسم بررسی شدند. بدین منظور کلمات کلیدی «Boswellia, Boswellic acid, Therapeutic reviews, Anti-inflammatory» را که مطابق با الگوی MeSH انتخاب شده بودند در پایگاه‌های اطلاعاتی، Google Scholar، PubMed و Scopus به صورت جداگانه و با هم جستجو شدند.

یافته‌ها: اثرات ضدتومور *B. serrata* به دلیل محتوای تری ترپنوئیدی آن، به ویژه بوسولیک اسید است. در میان مشتقات بوسولیک اسید، استیل کتوبوسولیک اسید بیشترین پتانسیل را به عنوان یک مولکول سایتوتوکسیک نشان داده است. فعال‌سازی کاسپازها، افزایش بیان Bax، کاهش سطح NF- κ B، مهار TNF، سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز و سرکوب تولید رادیکال‌های آزاد همگی نقش‌های عمده‌ای در اثرات سیتوتوکسیک و ضدتومور، کاهش‌دهنده چربی خون، تعدیل‌کننده سیستم ایمنی، ضد دیابت و درمان و پیشگیری‌کننده از بیماری‌های نورودژنراتیو این ترکیبات دارند.

نتیجه‌گیری: تحقیقات پیش‌بالینی متعدد و طیف وسیعی از کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که بوسولیک اسید و مشتقات آن دارای طیف وسیعی از اثرات مفید دارویی در برابر بسیاری از بیماری‌های مزمن هستند. این عوامل می‌توانند از مکانیسم‌های متعددی که به پیشرفت بیماری کمک می‌کنند ممانعت به عمل آورند. با این حال، تردیدها در مورد کیفیت فارماکوکینتیک این ترکیب چالش تعیین‌کننده‌ای در مسیر توسعه مشتقات بوسولیک اسید به عنوان یک داروی مؤثر بوده است. مطالعات زیادی برای یافتن راه‌هایی برای عبور از این موانع آغاز شده است و پیشرفت در این حوزه تدریجی خواهد بود.

واژگان کلیدی: بوسولیا، بوسولیک اسید، اثرات درمانی، ضد التهاب

محمدجواد آقابابایی، محمد مهدی اکبربوجار^۱،
مهدی مهدی اکبر بوجار^{۲*}

^۱ کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران
^۲ کمیته تحقیقات و فناوری دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، ساری، ایران
^۳ گروه فارماکولوژی و سم‌شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

* نشانی نویسنده مسئول:

گروه فارماکولوژی و سم شناسی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

نشانی الکترونیک:

mahdimashhadi@yahoo.com

تاریخ دریافت: ۱۴۰۳/۰۵/۲۰

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۳/۰۷/۳۰

مقدمه

اسیدهای بوسولیک، دسته‌ای از تری ترپنوئیدهای پنج حلقه‌ای استخراج شده از رزین درخت کندر هندی (*Boswellia serrata*)، هستند که در سال‌های اخیر به دلیل کاربردهای بالقوه درمانی خود توجه قابل ملاحظه‌ای را به خود جلب کرده‌اند (۱). استفاده تاریخی از اسیدهای بوسولیک را می‌توان از شیوه‌های طب سنتی در هند و سایر نقاط جهان جستجو کرد (۲). در فرهنگ‌های عربی و غربی، کندر را با زغال چوب می‌سوزانند که دود بخور با بوی مشخصی متصاعد می‌شود. رزین‌های این درخت برای قرن‌ها در طب آیورودا (*Ayurveda*) هند برای درمان انواع بیماری‌ها از جمله شرایط التهابی، مشکلات تنفسی و آرتریت استفاده می‌شد (۳). خواص درمانی اسیدهای بوسولیک در اوایل توسط پزشکان طب سنتی شناخته شد که به رزین به دلیل اثرات ضدالتهابی، ضددرد و ضدآرتریت آن اهمیت می‌دادند (۴).

نشان داده شده است که اسیدهای بوسولیک علاوه بر اثرات ضدالتهابی، طیف گسترده‌ای از فعالیت‌های بیولوژیکی از جمله اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد میکروبی و تعدیل‌کننده ایمنی را نشان می‌دهند (۵). در نتیجه، پتانسیل آنها در پیشگیری و درمان بیماری‌های مختلف، از جمله اختلالات روماتوئیدی، سرطان، بیماری‌های قلبی عروقی و اختلالات نورودژنراتیو به طور گسترده مورد مطالعه قرار گرفته است (۶). پتانسیل درمانی مشتقات بوسولیک اسید به توانایی آنها در تعدیل مسیرهای سلولی مختلف، از جمله مهار آنزیم‌های سیکلواکسیژناز-۲ (COX-2) و لیپواکسیژناز نسبت داده شده است که در پاسخ التهابی نقش دارند (۷). علاوه بر این، اسیدهای بوسولیک، رادیکال‌های آزاد را از بین می‌برند، استرس اکسیداتیو را کاهش می‌دهند و آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی القا می‌کنند (۸). این فعالیت‌های بیولوژیکی متنوع منجر به توسعه اشکال دارویی مبتنی بر اسید بوسولیک، از جمله مکمل‌های گیاهی، عصاره‌ها و کرم‌های موضعی شده است که به دلیل مزایای بالقوه درمانی خود به بازار دارویی عرضه می‌شوند (۹).

علی‌رغم حجم فزاینده تحقیقات در مورد اثرات بالقوه درمانی اسیدهای بوسولیک، هنوز نیاز به بررسی جامع و به‌روز وضعیت فعلی دانش در این زمینه وجود دارد. بررسی‌های قبلی عمدتاً بر فعالیت‌های ضدالتهابی و تسکین درد اسیدهای بوسولیک متمرکز شده‌اند و توجه کمتری به کاربردهای درمانی گسترده‌تر، مکانیسم‌های بالقوه اثر و آنالیز مولکولی اجزای آنها شده است (۱۰، ۱۱). علاوه بر این، بسیاری از بررسی‌های موجود اغلب به یک بیماری یا شرایط خاص محدود می‌شوند و نمی‌توانند یک نمای کلی از پتانسیل درمانی اسیدهای بوسولیک در بیماری‌ها و

کاربردهای متعدد ارائه دهند (۱۲). در این بررسی به‌روز شده، هدف ما ارائه یک مرور کلی از ادبیات فعلی در مورد پتانسیل‌های درمانی مشتقات بوسولیک اسید، با تمرکز بر فعالیت‌های بیولوژیکی، مکانیسم‌های مولکولی عملکرد و کاربردهای بالینی بالقوه است. همچنین محدودیت‌ها و چالش‌های مرتبط با استفاده از بوسولیک اسید در محیط‌های بالینی و همچنین جهت‌گیری‌های آینده برای تحقیقات را مورد بحث قرار خواهیم داد.

روش کار

در این مطالعه مروری، کلمات کلیدی «Boswellia, Boswellic acid, Therapeutic reviews, Anti-inflammatory» را که مطابق با الگوی MeSH انتخاب شده بودند در پایگاه‌های اطلاعاتی PubMed, Google Scholar و Scopus به‌صورت جداگانه و با هم جستجو شدند. از ابتدای سال ۲۰۰۰ تا جولای ۲۰۲۴، در مجموع ۲۲۰ مقاله مرتبط کشف شد. در نهایت، یافته‌های ۹۰ مطالعه مورد ارزیابی قرار گرفت. همچنین، این مقاله نتایج سایر مطالعات معتبر را در خود جای داده است.

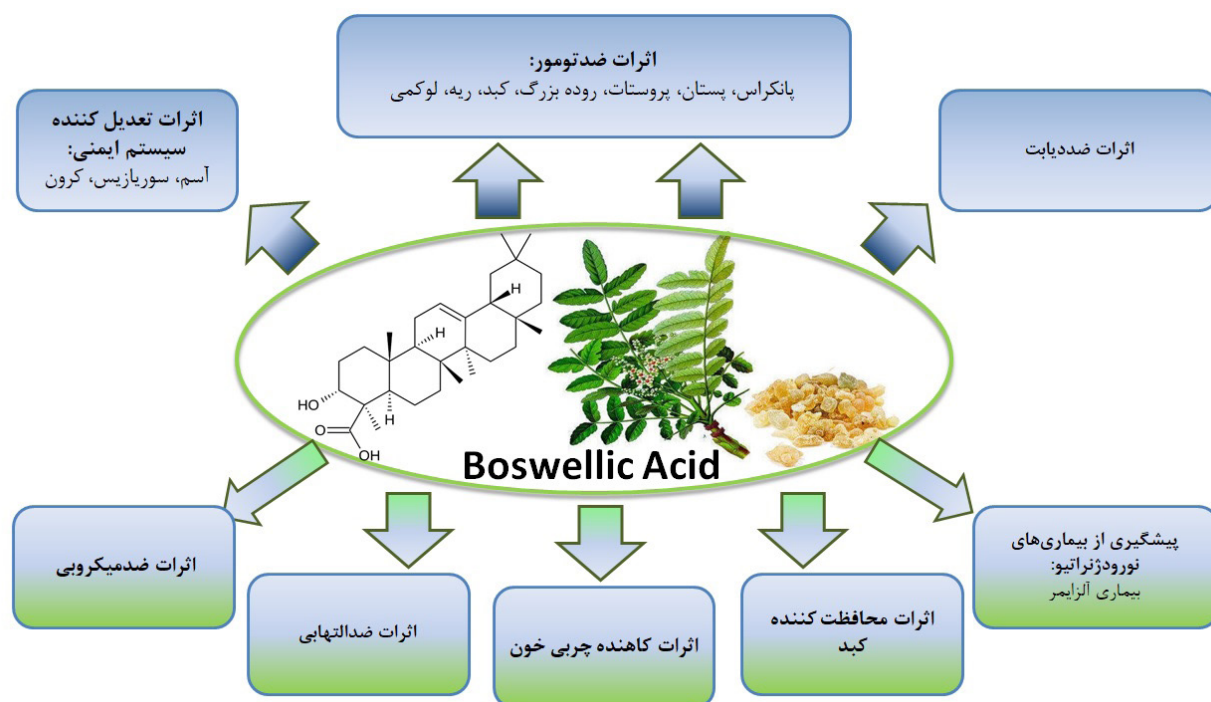
یافته‌ها

یافته‌های این پژوهش که خلاصه آن در شکل ۱ آمده است را می‌توان به‌صورت زیر دسته‌بندی نمود:

ویژگی‌های گیاه شناختی و منشأ بوسولیک اسید

Boswellia یک سرده از گیاهان خانواده Burseraceae با حدود بیست و پنج گونه مختلف است که در مناطق گرمسیری، آفریقا و هند یافت می‌شوند. گیاه *Boswellia serrata* که به‌عنوان درخت کُندر هندی نیز شناخته شده است، به طور گسترده برای خواص فیتوشیمیایی و بیولوژیکی آن مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۳-۳). گونه‌های دیگری مانند *B. sacra* و *B. carteri* نیز تا حدودی مورد مطالعه قرار گرفته‌اند. گونه‌های مختلف این گیاه بر اساس موقعیت مکانی نام‌های مشترک متفاوتی دارند، مانند «Salaigugal در هند و Luban» در عربی (۱۴). اولئوگم رزین بوسولیا (کندر) با ویژگی‌های فیزیکی و ترکیبات شیمیایی متفاوت بسته به گونه، زیستگاه و زمان جمع‌آوری تولید می‌شود. کندر ماده‌ای شیری رنگ است که به‌صورت توده یا اشک‌های سفید مایل به زرد با عطر و طعم متمایز به‌عنوان یک ترکیب شاخص از گونه‌های مختلف بوسولیا به دست می‌آید (۱۵).

کندر حاوی ۳۰ تا ۶۰٪ رزین، ۵ تا ۱۰٪ روغن فرار و ۲۵ تا ۳۰٪ صمغ است. روغن فرار ترکیبی از مواد ترپنوئیدی از جمله مونوترپن‌ها، دی‌ترپن‌ها و سسکویی‌ترپن‌ها است. سراتول که یک



شکل ۱. خلاصه ای از پتانسیل‌های درمانی بوسولیک اسید.

یا با داروهای آنیونی می‌تواند فراهمی زیستی آن را بهبود بخشد. نفوذپذیری پوستی فرمولاسیون نانو استیل کتوبوسولیک اسید در مقایسه با فرمولاسیون ژل بالاتر است (۱۴). فرمولاسیون عصاره رزین استاندارد شده به شکل آدامس غلظت بالاتری از بوسولیک اسید را در پلاسما، مغز و بافت‌های دیگر نشان داده است (۲۱). از طرفی کمپلکس بوسولیک اسید با فسفاتیدیل کولین باعث افزایش جذب خوراکی این ترکیب می‌شود (۲۲). همچنین نانوذرات بوسولیک اسید در درمان سرطان پروستات مؤثرتر بوده‌اند (۲۳). کندر فرآوری شده با سرکه قابلیت دسترسی زیستی و اثرات درمانی بالاتری را نشان داده است (۲۴). مقایسه کندر خام و فرآوری شده با سرکه در درمان کولیت اولسراتیو، جذب و فعالیت بهتری را در شکل فرآوری شده با سرکه نشان می‌دهد (۲۵).

اثرات درمانی بوسولیک اسید اثرات ضد تومور

بیماری سرطان با میزان بروز و مرگ‌ومیر بالا در بسیاری از موارد به داروهای موجود که با عوارض جانبی جدی نیز همراه هستند، مقاوم است (۲۶). ترکیبات با منشأ طبیعی همچون فلاونوئیدها و ترپنوئیدها مانند بوسولیک اسید با ایجاد سمیت سلولی در سلول‌های سرطانی در مبارزه با تومورهای مختلف نویدبخش بوده‌اند (۲۷، ۲۸). فعالیت ضدسرطانی بوسولیک اسید شامل تعدیل

الکل دی‌ترپنی است به رزین بوی معطری می‌دهد. صمغ آن نیز از قندهایی مانند آرابینوز، زایلوز و گالاکتوز تشکیل شده است. رزین از مونوترپن‌ها، دی‌ترپن‌ها و تری‌ترپن‌ها تشکیل شده است. از فعال‌ترین ترکیبات دارویی موجود در رزین این گیاه، بوسولیک اسید و مشتقات آن هستند. تکنیک‌های کروماتوگرافی مختلف برای آنالیز و شناسایی اجزای اولئو رزین صمغ بوسولیا مانند GC/MS و HPLC بکار گرفته شده است (۱۶-۱۸).

فارماکوکینتیک بوسولیک اسید

اثر درمانی و شکل تجویز یک دارو به فراهمی زیستی و میزان جذب آن بستگی دارد. بوسولیک اسید و مشتقات آن به دلیل چربی‌دوستی، به‌ویژه کتوبوسولیک اسید و استیل کتوبوسولیک اسید جذب خوراکی پایینی دارند که منجر به فراهمی زیستی سیستمیک محدود و اثرات درمانی ضعیف می‌شود. مشتقات بوسولیک اسید غیراستیل متابولیسم گسترده‌ای در کبد انجام می‌دهند، درحالی‌که مشتقات استیل شده مقاومت بیشتری در برابر متابولیسم کبدی دارند. کتوبوسولیک اسید و استیل کتوبوسولیک اسید از راه خوراکی به مقدار ضعیفی جذب می‌شوند و استیل کتوبوسولیک اسید از نظر متابولیسم پایدارتر بوده و در سیستم اعصاب مرکزی توزیع مناسبی دارد (۴، ۲۰).

مصرف غذا می‌تواند بر جذب و فراهمی زیستی خوراکی بوسولیک اسید تأثیر بگذارد. تجویز بوسولیک اسید به شکل نانوامولسیون

آپوپتوز می‌شود (۳۸). این ترکیب با هدف قراردادن گیرنده ۲ فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF۲) و کینازهای پایین‌دست، رگ‌زایی را مهار می‌کند (۳۹). مطالعات درون تنی توانایی استیل کتوبوسولیک اسید را در جلوگیری از رشد سلول‌های سرطانی پروستات و القای آپوپتوز نشان داده‌اند (۴۰).

سرطان روده بزرگ

مطالعات متعددی اثربخشی بوسولیک اسید را در پیشگیری از سرطان روده بزرگ با مهار تکثیر سلولی و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی نشان داده‌اند. بوسولیک اسید، مولکول‌های سیگنال‌دهنده بتا-کاتنین را که برای تکثیر سلول‌های سرطانی حیاتی هستند سرکوب می‌کند و می‌تواند آپوپتوز را در صورت ترکیب با مهارکننده‌های خانواده‌ای از آنزیم‌های دخیل در تکثیر و تمایز سلولی موسوم به فسفوانیزیتاید ۳-کیناز (PI۳K) افزایش دهد (۳۶). در مقایسه با آسپرین، استیل کتوبوسولیک اسید در پیشگیری از پولیپ روده در موش با القای آپوپتوز و تغییر مسیرهای خاص مؤثرتر بوده است (۴۱). این ترکیب همچنین نشانگرهای تکثیر و تمایز تومور کولورکتال را کاهش داده و از متاستاز به سایر اندام‌ها نیز جلوگیری کرده است (۴۲). در سلول‌های سرطان کولورکتال، تیمار با استیل کتوبوسولیک اسید سبب دی‌متیلاسیون ژنومی و نهایتاً فعال‌شدن مجدد ژن‌های سرکوب‌کننده تومور و تنظیم miRNA های مرتبط با سرطان Id a, n (۴۳).

مطالعات با استفاده از مدل‌های موش زئوگرافت (پیوند عضو گرفته از گونه‌های دیگر)، اثرات محافظتی استیل کتوبوسولیک اسید را در جلوگیری از رشد تومور با تعدیل بیان تومورهای سرکوب‌کننده و onco-miRNA ها تأیید کردند. این ترکیب همچنین از بیان miR-۲۷a که مهارکننده ژن سرکوبگر تومور FBXW۷ است جلوگیری کرده است که منجر به کاهش مسیرهای پیام‌رسانی کلیدی درگیر در تکثیر و تمایز سلول‌های سرطانی شده است (۴۴). درمان با ترکیبی از کورکومین و استیل کتوبوسولیک اسید بیان miR-۲۷a و ژن‌های هدف آن را در بافت‌های تومور زئوگرافت به نحو چشمگیری کاهش داده است. یافته‌های جدید نشان می‌دهد که اثرات ضدسرطانی مشتقات بوسولیک اسید مستقل از فعال‌شدن p۵۳ است و توانایی آن را به عنوان یک تنظیم‌کننده امیدوارکننده برای پیشگیری و درمان سرطان کولورکتال برجسته می‌کند (۴۵).

لوکمی

اثرات ضدسرطانی بوسولیک اسید بر روی رده‌های سلولی مختلف لوکمی مانند سلول‌های K۵۶۲، THP-۱، ML-۱، U۹۳۷، SKNO-۱ و NB۴ مورد مطالعه قرار گرفته است. در تمام این رده‌ها، بوسولیک

تشکیل گونه‌های فعال اکسیژن (ROS)، کاهش تنش در شبکه اندوپلاسمی ناشی از استرس اکسیداتیو، تغییر رونویسی، تعدیل عوامل اپی ژنتیک و مسیرهای پیام‌رسانی وقوع نئوپلاسم است (۲۹). بوسولیک اسید همچنین منجر به توقف چرخه سلولی، مهار رشد، القای آپوپتوز و کنترل التهاب از طریق تغییر بیان ژن می‌شوند. مطالعات مختلف اثربخشی بوسولیک اسید را در پیشگیری و درمان انواع مختلف سرطان‌ها نشان داده‌اند (۳۰).

سرطان پستان و پانکراس

بوسولیک اسید توانایی ایجاد اثرات سرکوبگر تومور را در سلول‌های سرطان پستان مقاوم به درمان و متاستاز نشان داده است (۳۱). این ترکیب از طریق تقلیل سطوح پروتئین CXCR۴ (یک گیرنده کمکاین جفت‌شده با پروتئین G که بر روی گلبول‌های سفید و سلول‌های بنیادی خون‌ساز بیان می‌شود) و تحریک آپوپتوز از طریق کاهش سطوح پروتئین ضدآپوپتوز Bcl-۲ و افزایش بیان پروتئین پیش-آپوپتوزی Bax، مانع گسترش تومور می‌شود (۳۲). در سرطان پستان با گیرنده‌های منفی سه‌گانه (توموری که برای گیرنده‌های هورمونی استروژن (ER) و پروژسترون (PR) و همچنین گیرنده فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ (HER۲) منفی است)، بوسولیک اسید حساسیت به دوکسوروبیسین و سیس‌پلاتین را افزایش داده است (۳۳). تجویز این ترکیب همچنین به کاهش عوارض جانبی پوستی در بیماران مبتلا به سرطان پانکراس که تحت پرتودرمانی هستند نیز کمک کرده است (۳۴). با فعال‌کردن مسیر کاسپازهای مختلف، بوسولیک اسید باعث کاهش بقا و القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی پانکراس شده است (۳۵). بوسولیک اسید ممکن است Akt و ERK۱/۲ (از فاکتورهای مهم القای میتوز) را مهار کند که این امر نیز حاکی از پتانسیل درمانی امیدوارکننده آن برای سرطان پستان و پانکراس می‌باشد (۳۶).

سرطان پروستات

استیل کتوبوسولیک اسید در کاهش تکثیر و القای مرگ سلولی در سلول‌های سرطانی پروستات غیروابسته به آندروژن مقاوم به شیمی‌درمانی مؤثر بوده است. این دارو مسیر NF-kB (که القاکننده تکثیر و تقسیم سلولی است) را مهار می‌کند و منجر به کاهش پروتئین‌های ضدآپوپتوز و فعال‌شدن کاسپاز ۳ و نهایتاً القای آپوپتوز می‌شود (۳۷). در سلول‌های سرطانی پروستات، استیل کتوبوسولیک اسید از طریق مسیرهای مختلف دیگر نیز از جمله مسیر باواسطه گیرنده مرگ ۵ (Death receptor ۵-me-) (diated pathway) و همچنین کاهش گیرنده آندروژن، باعث

سلولی H446، مهار رشد سلول‌های سرطانی ریه از طریق مهار پیام‌رسانی کینازهای C-Jun N ترمینال (JNKs) مشاهده شد (۵۰). بوسولیک اسید همچنین با مهار ترمیم DNA در سلول‌های توموری ریه، سبب القای آپوپتوز و توقف چرخه سلولی می‌شود (۵۱). استیل کتوبوسولیک اسید می‌تواند اختلال در سیالیت غشا در تومورهای ریه (که از مکانیسم‌های مقاومت به شیمی‌درمانی است) را بهبود بخشد و حساسیت سرطان ریه سلول غیرکوچک به سیس پلاتین را افزایش دهد (۵۲). استیل کتوبوسولیک اسید همچنین حساسیت سلول‌های سرطان ریه مقاوم در برابر تشعشع را نیز افزایش داده است (۵۳). این تحقیقات، اهمیت مزایای درمانی بالقوه مشتقات بوسولیک اسید را در درمان سرطان ریه برجسته می‌کنند.

انواع دیگر سرطان

استیل کتوبوسولیک اسید باهدف قراردادن کینازهای تنظیم شده با سیگنال خارج سلولی، پتانسیل سمیت سلولی در برابر سلول‌های مننژیوما را نشان داده است (۵۴). اثرات عصاره کندر در کاهش شدت مالتیپل میلوما از طریق تنظیم مسیر Janus kinase/STAT (یک مکانیسم حفاظت شده تکاملی برای انتقال سیگنال غشایی که سلول‌ها را قادر می‌سازد با محیط بیرونی ارتباط برقرار کنند) نویدبخش بوده است (۵۵). استیل بوسولیک اسید می‌تواند از رشد سلول‌های سرطانی معده از طریق مهار محور پیام‌رسانی سیکلواکسیژناز-۲ و پروتئین کیناز B جلوگیری کند (۵۶). نشان داده شده است که بوسولیک اسید با مهار آنزیم اسفنگومیلیناز مانع تولید سرامید می‌شود (۵۷). در مطالعات قبلی، سرامید تولید شده از هیدرولیز اسفنگومیلین به‌عنوان مولکولی مهم در نظر گرفته می‌شد که از تکثیر سلولی جلوگیری و آپوپتوز را القا می‌کند (۵۸). این مفهوم تا حدودی تغییر کرده است؛ زیرا برخی از مطالعات نشان داده‌اند که اثرات سرامید پیچیده‌تر و با مکان‌ها و روش‌های تولید متفاوت است (۵۹). در سال‌های اخیر به ترکیبات با منشأ گیاهی جهت اثرات محافظت پرتویی یا اثرات ارتقادهنده بازده پرتودرمانی توسط آنها توجه ویژه‌ای شده است (۶۰). برخی گزارش‌ها نشان داده‌اند که تجویز بوسولیک اسید می‌تواند ادم مغزی ناشی از رادیوتراپی تومورهای مغزی را تسکین دهد (۶۱). ترکیب استیل کتوبوسولیک اسید با رادیوتراپی عواملی را که در تنظیم مرگ سلولی، پیشرفت تومور و مقاومت رادیویی دخیل هستند، مهار می‌کند، بنابراین ممکن است به عنوان یک رویکرد جدید برای بیماران مبتلا به تومور گلیوبلاستوما عمل کند (۶۲).

اگرچه بوسولیک اسید، پتانسیل درمانی و پیشگیری از سرطان

اسید، آپوپتوز را القا می‌کند و اثرات سایتواستاتیک و سایتوتوکسیک نشان می‌دهد. مطالعات بیومکانیکی نشان داده‌اند که بوسولیک اسید در سلول‌های سرطانی توپوایزومرازهای یک و دو را ضعیف، سیتوکروم C را آزاد، پتانسیل غشای میتوکندری را مختل، کاسپازها را فعال کرده، PARP (خانواده مهمی از پروتئین‌ها که در ترمیم ماده ژنتیکی نقش دارند) را می‌شکافد و متالوپروتئینازهای ماتریکس و سایتوکاین‌های پیش التهابی را تعدیل می‌کند (۴۶). علاوه بر این، بوسولیک اسید، مسیرهای پیام‌رسانی MAPK و PI3K/AKT/Hsp-90 (فاکتورهای پیش‌برنده القای نفوپلاسم) را مختل می‌کند (۴۷).

سرطان کبد

کارسینومای هپاتوسلولار (HCC)، پنجمین سرطان شایع و سومین عامل مرگ‌ومیر ناشی از سرطان است (۴۸). تحقیقات روی بوسولیک اسید توانایی آن را در القای آپوپتوز و مهار تکثیر در سلول‌های سرطانی کبد از طریق مسیر پیام‌رسانی وابسته به کاسپاز-۸ نشان داده است (۴۹). بوسولیک اسید همچنین باعث افزایش فعالیت کاسپاز-۳، افزایش سطوح فاکتور نکروز تومور آلفا (TNF-α) و اینترلوکین-۶ شده و اثرات تعدیل‌کننده رشد و آپوپتوز، به‌ویژه هنگامی که با دوکسوروبیسین ترکیب شود را بروز می‌دهد (۴۷). القای کاسپاز-۳ به‌عنوان یک عامل حیاتی در اثرات ضدتوموری این مشتقات شناسایی شده است (۴۹). TNF-α می‌تواند پاسخ التهابی و آپوپتوز را در سلول‌های سرطانی از طریق فعال‌سازی کاسپاز-۳ تحریک کند. دوزهای بالاتر بوسولیک اسید منجر به افزایش ترشح TNF-α در سلول‌های رده HepG2 و Hep3B شده و کاسپاز-۳ را به آپوپتوز ناشی از TNF-α در کارسینومای کبد مرتبط کرده است (۴۷).

مشخص شده که استرس اکسیداتیو ناشی از تجویز دوکسوروبیسین با افزایش اینترلوکین-۶ همراه می‌باشد. بوسولیک اسید، علی‌رغم کاهش التهاب در بافت‌های سالم، می‌تواند باعث التهاب در سلول‌های سرطانی شود. مطالعات اخیر نقش استیل کتوبوسولیک اسید را در ارتقای پیری در سلول‌های کارسینومای کبد و اثرات ضدتوموری مشتقات بوسولیک اسید را از طریق مسیرهای پیام‌رسانی خاص برجسته کرده‌اند که پتانسیل آن‌ها را به عنوان عوامل درمانی سرطان کبد نشان می‌دهد (۴۷). تحقیقات بیشتر در مورد مسیرهای غیرآپوپتوتیک برای درک مکانیسم این اثرات مورد نیاز است.

سرطان ریه

برای مطالعه اثرات ضدسرطانی مشتقات بوسولیک اسید در رده

لیپیدی بیماران دیابتی تحت درمان با عصاره *Boswellia* نشان داده‌اند (۶۸). به‌طور کلی، گونه‌های *Boswellia* دارای پتانسیل امیدوارکننده‌ای به‌عنوان داروهای طبیعی برای شرایط مختلف اختلالات هایپرلیپیدمیا هستند.

فعالیت تعدیل‌کننده ایمنی

داروهای مؤثر بر سیستم ایمنی به سه دسته اصلی، سرکوب‌کننده‌های ایمنی، تعدیل‌کننده‌های ایمنی و محرک‌های ایمنی طبقه‌بندی می‌شوند. هدف سرکوبگرهای ایمنی، مهار پاسخ ایمنی در بیماری‌های خودایمنی یا پس از پیوند اعضا است. ایمونودجوانت‌ها پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های خاص مانند واکسن‌ها را تقویت می‌کنند. محرک‌های ایمنی پاسخ ایمنی را در بیماری‌ها یا عفونت‌های نقص ایمنی تقویت می‌کنند (۶۹،۷۰). عوامل فیتوشیمیایی مانند مشتقات بوسولیک اسید، دارای اثرات ضدالتهابی بالقوه و خواص تعدیل‌کننده ایمنی هستند. بوسولیک اسید التهاب را در مدل‌های آرتریت در موش آزمایشگاهی کاهش داده است. این مشتقات همچنین در موش‌ها واجد اثرات تحریک‌کننده ایمنی، افزایش‌دهنده سطح آنتی‌بادی‌ها و گاهی افزایش‌دهنده فعالیت سلول‌های ایمنی بوده‌اند (۷۱). در یک مطالعه حیوانی، بوسولیک اسید پاسخ ایمنی به آنتی‌ژن‌های ضعیف را در موش افزایش داده و آن را به یک کمک بالقوه در واکسن‌ها علیه عفونت‌های مختلف تبدیل کرد (۷۲).

Beghelli و همکاران، هفت عصاره رزین صمغ *B. serrata* حاوی ۶۵٪ بوسولیک اسید را برای فعالیت تعدیل‌کننده ایمنی مورد مطالعه قرار دادند. نتایج، هیچ تکثیر لنفوسیتی را بدون فعال کننده نشان نداد. البته با کمک عامل میتوژنی موسوم به *poke-weed*، یک اثر کمکی مشاهده شد که پاسخ لنفوسیتی را افزایش داد (۷۳). در مطالعات سلولی دیگر به طور قابل توجهی پتانسیل تحریک ایمنی توسط بوسولیک اسید نمایان شده است. اثرات متناقض عصاره بوسولیا ممکن است بر اساس غلظت، متفاوت باشد که با سطوح پایین، احتمالاً پاسخ ایمنی را تحریک می‌کند (۷۴).

اثرات ضد دیابت

مطالعات متعدد نشان داده‌اند که عصاره‌های رزین صمغ *Boswellia serrata* (به‌تنهایی یا همراه با داروهای ضد دیابت موجود) دارای اثرات کاهش‌دهنده قند خون در هر دو مدل دیابت نوع ۱ و نوع ۲ هستند. مصرف هم‌زمان بوسولیک اسید با گلیپوراید باعث افزایش سطح دارو و کاهش کلیرانس آن و بهبود اثربخشی آن شده است (۷۵). عصاره بوسولیا همچنین سطح گلوکز خون

را دارد، اما آزمایش‌های بالینی بیشتری با حجم نمونه بزرگ‌تر برای تعیین اثربخشی آن مورد نیاز است. یافته‌های فعلی فاقد آزمایش‌های بالینی کافی برای درمان سرطان هستند که بر اهمیت تحقیقات بیشتر و تجزیه و تحلیل نتایج برای کاربردهای آینده بوسولیک اسید در مدیریت سرطان تأکید دارند.

اثرات آنتی میکروبی

ترکیبات ضد میکروبی گیاهان خانواده بوسولیا به دلیل اثرات نامطلوب و مقاومت به عوامل مرسوم برای استفاده درمانی در انسان مفید بوده‌اند. از منظر تاریخی، جهت درمان بیماری‌های میکروبی و قارچی، از رزین‌های *B. sacra* و *B. serrata* استفاده می‌شده است. مونوترپنوئیدهای *B. sacra* اثر ضدباکتریایی قابل توجهی در برابر پاتوژن‌های مقاوم نشان داده است (۶۳). نشان داده شده است که بوسولیک اسید رشد قارچ *آسپرژیلوس* و تولید آفلاتوکسین را کاهش می‌دهد. روغن و پودر رزین می‌توانند نگهدارنده‌های طبیعی ایمن برای غذا باشند. به طور ویژه، استیل کتوبوسولیک اسید، فعالیت ضدباکتریایی قابل توجهی در برابر پاتوژن‌های گرم مثبت نشان داده است (۶۴).

اثرات ضدالتهابی

خواص ضدالتهابی کندر و ترکیبات آن در درمان اختلالات ایمنی مؤثر بوده است. اولئوگوم رزین از گونه‌های مختلف *Boswellia*، از جمله *B. serrata*، *B. dalzielii*، *B. carterii* و *B. sacra*، مزایای ضدالتهابی قابل توجهی را نشان داده‌اند. درمان با کندر منجر به کاهش استرس اکسیداتیو و سطوح پایین‌تر گونه‌های فعال نیتروژن و اکسیژن و پراکسیداسیون لیپیدی می‌شود (۶۵). در بیماری‌های روماتوئیدی، سیستم ایمنی از کاهش تهاجم گرانولوسیت‌ها خصوصاً نوتروفیل‌ها، تثبیت ماستوسیت‌ها و نفوذ دیگر سلول‌های ایمنی سود می‌برد. مطالعات مختلف نشان داده‌اند که مکانیسم مولکولی عصاره *Boswellia* را شامل مهار عوامل و مسیرهای التهابی و درعین حال تقویت دفاع آنتی‌اکسیدانی است (۶۶). این مکانیسم‌ها به درمان موفقیت‌آمیز بیماری‌هایی مانند استئوآرتریت، آرتریت روماتوئید و آسم کمک می‌کنند.

اثرات کاهنده چربی خون

عصاره *Boswellia* به‌عنوان یک عامل کاهش‌دهنده سطح کلسترول و تری‌گلیسیرید معرفی شده است. تحقیقات نشان داده است که استیل کتوبوسولیک اسید، می‌تواند فعالیت فاکتور هسته‌ای کاپا *B* (*NF-kB*) را که در تصلب شرایین نقش ایفا می‌کند را مهار کند (۶۷). کارآزمایی‌های بالینی نیز بهبود در پروفایل

با کاهش نشانگرهای التهابی و ارتقای سطوح آنتی‌اکسیدانی در برابر آسیب‌های کبدی ناشی از بیس فنول-A و اشعه گاما نقش محافظت‌کننده داشته است (۸۴).

فعالیت ضد آسم

پاتوفیزیولوژی آسم شامل فعال‌سازی سلول‌های Th_2 است که منجر به تولید اینترلوکین ۴، ۵ و ۱۳ و التهاب راه‌های هوایی می‌شود (۸۵). بتا-استیل کتوبوسولیک اسید به دلیل خواص ضدالتهابی و مهار لیپواکسیژناز اثرات امیدوارکننده‌ای در کاهش حملات آسم داشته است. لیو و همکاران نشان دادند توانایی مشتقات بوسولیک اسید برای کاهش واکنش بیش از حد و سطوح سایتوکاین‌های التهابی با هدف قرار دادن محور $GATA3/STAT6$ میسر می‌گردد (۸۶). تحقیقات ساتر و همکاران بر روی آسم آلرژیک در موش نشان داد که بتا-استیل کتوبوسولیک اسید، تولید ماده مخاطی و التهاب برونش‌ها را کاهش داده و همچنین انقباض مجاری تنفسی را بهبود می‌بخشد. اثرات ضد آسم بوسولیک اسید ممکن است شامل تعدیل میکروبیوم روده باشد که یک رویکرد جدید بالقوه برای کاهش التهاب راه هوایی را پیشنهاد می‌کند (۸۷). فرمولاسیون معروف به $AlvioLife^{\circledR}$ یا $LI13109F$ که ترکیبی از عصاره صمغ *B. serrata* و عصاره میوه *Aegle marmelos* است در مهار لیپواکسیژناز و کاهش التهاب برونش در مطالعات پیش بالینی و بالینی امیدوارکننده بوده است. بیمارانی که $AlvioLife^{\circledR}$ را به مدت ۵۶ روز مصرف کردند، بهبود قابل توجهی در کیفیت زندگی، حداکثر سرعت بازدم و عملکرد ریه تجربه کردند (۸۸).

اثرات مفید برای پوست و پوریازیس

عصاره رزین صمغ *Boswellia serrata* با مهار لیپواکسیژناز و لکوسیت الاستاز انسانی، کاهش تولید لکوترین و سرکوب TNF ، خواص ضدالتهابی قبل توجهی در پوست و مخاط را از خود نشان داده‌اند. این امر باعث شده که بوسولیک اسید در درمان اختلالات التهابی و خودایمنی مانند سوریازیس و التهابات پوستی استفاده شود (۸۹). اثربخشی مشتقات بوسولیک اسید در این حوزه توسط مطالعات حیوانی و آزمایش‌های بالینی پشتیبانی می‌شود. علاوه بر این، مهار پیام‌رسانی $NF-kB$ توسط مشتقات بوسولیک اسید، به‌ویژه استیل کتوبوسولیک اسید، یک استراتژی بالقوه برای درمان پوریازیس از طریق تعدیل پاسخ‌های التهابی را پیشنهاد می‌کند (۹۰).

فعالیت در بیماری کرون

بیماری التهابی روده (IBD) یک اختلال مزمن گوارشی با

را در موش‌های دیابتی کاهش داد، از سلول‌های بتای پانکراس محافظت کرد و التهاب مزمن را نیز سرکوب کرد (۷۶). ترکیبات خاصی مانند بتا-کتوبوسولیک اسید و بتا-استیل کتوبوسولیک اسید با مهار واسطه‌های التهابی و محافظت از سلول‌های بتا در برابر آسیب، به طور قابل توجهی سطح گلوکز را کاهش داده‌اند. علاوه بر این، بوسولیک اسید نفوذ سلول‌های ایمنی برای تخریب سلول‌های بتا را کاهش داده که تجویز آن را به‌عنوان یک هدف درمانی بالقوه برای مدیریت دیابت نوع یک پیشنهاد می‌کند (۷۷).

در یک مطالعه حیوانی مدل دیابت نوع دو، عصاره *B. serrata* سطوح گلوکز و مقاومت به انسولین را در دوزهای ۳۰۰ و ۴۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم کاهش، پروفایل لیپیدی به جز $HDL-C$ را بهبود و استرس اکسیداتیو را نیز تقلیل داد (۷۸). مکانیسم‌های مولکولی پیشنهادی برای این اثرات بوسولیک اسید شامل مهار آنزیم دی‌پپتیدیل‌پپتیداز-۴ و افزایش سطح پپتید شبه گلوکاگون است. اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدهایپرلیپیدمیک با مزایای بالقوه در مدیریت اختلال تحمل گلوکز و مقاومت به انسولین نیز مورد تاکید قرار گرفته است (۱۴، ۷۸).

اثرات محافظت کبدی

مطالعات پیش‌بالینی نشان داده‌اند که رزین صمغ *Boswellia serrata* حاوی ۶۵٪ اسید بوسولیک با کاهش استرس اکسیداتیو و التهاب، اثرات محافظتی کبدی دارد. در موش‌های مبتلا به آسیب کبدی ناشی از تتراکلرید کربن، بوسولیک اسید سطوح بالای آنزیم‌های کبدی را معکوس کرد و نشانگرهای التهاب کبدی را کاهش داد (۷۹). در یک مدل بیماری کبد چرب غیرالکلی $NAFLD$ (Non-alcoholic fatty liver disease) ناشی از رژیم غذایی پرچرب، بوسولیک اسید عملکرد کبد را بهبود بخشید و التهاب و نشانگرهای استرس اکسیداتیو را در موش‌ها کاهش داد (۸۰). بوسولیک اسید همچنین با کاهش پراکسیداسیون لیپیدی و افزایش بیان آنزیم‌های آنتی‌اکسیدانی در برابر سمیت کبدی ناشی از دوکسوروبیسین در موش‌ها نقش محافظتی داشته است (۸۱). استامینوفن با کاهش مولکول‌های آنتی‌اکسیدان باعث سمیت کبدی می‌شود، اما بوسولیک اسید می‌تواند با کاهش سطح آنزیم‌های کبدی و نشانگرهای استرس اکسیداتیو اثرات محافظتی کبدی در برابر سمیت استامینوفن در موش آزمایشگاهی داشته باشد (۸۲). به طور مشابه، بتا-استیل کتوبوسولیک اسید اختلال عملکرد کبدی ناشی از بنزوپیرن را در موش‌ها کاهش و آسیب بافتی را بهبود بخشیده؛ اما بر شاخص‌های استرس اکسیداتیو مؤثر نبوده است (۸۳). مصرف خوراکی بوسولیک اسید همچنین

التهاب در مغز و تشدید علائم بیماری آلزایمر می‌شوند و مشتقات بوسولیک اسید این مسیرها را مهار می‌کنند (۹۷). در مدل‌های حیوانی، استیل کتوبوسولیک اسید با اثرات آنتی‌اکسیدانی و ضدالتهاب قابل توجه خود، عملکرد شناختی را بهبود داده است (۹۸).

نتیجه گیری

تحقیقات پیش‌بالینی متعدد و طیف وسیعی از کارآزمایی‌های بالینی نشان داده‌اند که بوسولیک اسید و مشتقات آن دارای طیف وسیعی از اثرات مفید دارویی در برابر بسیاری از بیماری‌های مزمن هستند. این عوامل می‌توانند از مکانیسم‌های متعددی که موجب پیشرفت بیماری می‌شوند، ممانعت به عمل آورند. بالین‌حال، تریدها در مورد کیفیت فارماکوکینتیک این ترکیب، چالش تعیین‌کننده‌ای در مسیر توسعه مشتقات بوسولیک اسید به‌عنوان یک داروی مؤثر بوده است. مطالعات زیادی برای یافتن راه‌هایی برای عبور از این موانع آغاز شده است و پیشرفت در این حوزه تدریجی خواهد بود.

تضاد منافع

انجام این پژوهش برای نویسندگان هیچ تضاد منافی به دنبال نداشته است و نتایج آن کاملاً شفاف و بدون سوگیری گزارش شده است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه توسط کمیته اخلاق دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج) با کد اخلاقی IR.BMSUREC.۱۴۰۳.۰۱۳ تایید شده است.

تشکر و قدردانی

بدین وسیله از واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بقیه الله الاعظم (عج) تشکر به عمل می‌آید.

بهبودی و عود متناوب است. کولیت اولسراتیو و بیماری کرون دو شکل اصلی هستند که با التهاب روده‌ای کنترل نشده، مشخص می‌شوند که بر کیفیت زندگی بیماران تأثیر می‌گذارد. پاتوژنز شامل تغییرات ژنتیکی، تغییرات فلور میکروبی، عوامل محیطی و واکنش بیش از حد سیستم ایمنی است (۹۱). عصاره بوسولیا با تعدیل تولید سایتوکاین‌های پیش‌التهابی دارای اثرات مهاری از شعله‌ور شدن بیماری کرون است. این عوامل، ژن‌های القا شده توسط TNF را مهار می‌کنند، واسطه‌های آپوپتوز را تنظیم می‌کنند و فعالیت سیستم ایمنی را سرکوب می‌کنند (۹۲). اینترلوکین‌ها با اهداف درمانی بالقوه مانند اینترلوکین ۱۲ و ۲۳ در پاتوژنز بیماری کرون نقش اساسی دارند که نشان داده شده که بوسولیک اسید با مهار آنها بر ایمنی هومورال و تولید آنتی‌بادی در بیماری کرون تأثیر می‌گذارد (۹۳، ۹۴).

فعالیت در بیماری آلزایمر

تحقیقات جدید، پتانسیل درمانی مشتقات بوسولیک اسید در رزین کندر را برای بیماری‌های تخریب‌کننده عصبی، از جمله آلزایمر بررسی کرده‌اند (۹۸). بیماری آلزایمر با پلاک آمیلوئید بتا و پیچیدگی‌های نوروفیبریلار مشخص می‌شود که منجر به اختلال عملکرد سیناپسی و میتوکندری در نورون‌ها می‌گردد. واسطه‌های التهابی مانند TNF، سمیت عصبی و تجمع پروتئین‌ها را تشدید می‌کنند. پروتئین‌های تاو (Tau protein) می‌توانند به دلیل پروتئولیز کاسپاز و پلی‌آنیون‌ها تجمع پیدا کنند و تولید پیچیدگی‌های نوروفیبریلار را تشدید کنند (۹۶). اثرات بوسولیک اسید در حفظ سلامت نورون‌ها و جلوگیری از تجمع پلاک‌های بتا آمیلوئید نویدبخش است. استیل کتوبوسولیک اسید فعالیت آنزیم جداکننده APP سایت بتا-۱ (BACE1) را مهار می‌کند که نتیجه آن کاهش تجمع بتا آمیلوئید و التهاب است (۶۵). بوسولیک اسید همچنین هاپر فسفوریلاسیون تاو و رادیکال‌های آزاد اکسیژن را کاهش و تقسیم سلول‌های محافظت‌کننده نورون‌ها را افزایش می‌دهد. آنزیم‌های سیکلواکسیژناز و لیپواکسیژناز باعث

منابع

- Tošić NG, Nikolić VD, Miljković VM, Nikolić LB. 'Boswellia serrata' resin isolates: Chemical composition and pharmacological activities. *Advanced Technologies*, 2022; 11(1):76-87.
- Chauhan P, Singh S, Chauhan S, Baghel DS, Kumar K. An Overview on "Boswellia serrata". 2021 .
- Siddiqui MZ. Boswellia serrata, a potential antiinflammatory agent: an overview. *Indian journal of pharmaceutical sciences*, 2011; 73(3):255.
- Alam M, Khan H, Samiullah L, Siddique KM. A review on phytochemical and pharmacological studies of Kundur (Boswellia

serrata Roxb ex Colebr.)-A Unani drug. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2012:148-156.

5. Gong Y, Jiang X, Yang S, Huang Y, Hong J, Ma Y, et al. The biological activity of 3-O-acetyl-11-keto-β-boswellic acid in nervous system diseases. *Neuromolecular medicine*, 2022;24(4):374-384.

6. Poeckel D, Werz O. Boswellic acids: biological actions and molecular targets. *Current medicinal chemistry*, 2006;13(28):3359-3369.

7. Iram F, Khan SA, Husain A. Phytochemistry and potential therapeutic actions of Boswellic acids: A mini-review. *Asian Pacific*

journal of tropical biomedicine, 2017;7(6):513-523.

8. Ebrahimpour S, Fazeli M, Mehri S, Taherianfard M, Hosseinzadeh H. Boswellic acid improves cognitive function in a rat model through its antioxidant activity:-neuroprotective effect of boswellic acid. *Journal of pharmacopuncture*, 2017;20(1):10.

9. Du Z, Liu Z, Ning Z, Liu Y, Song Z, Wang C, Lu A. Prospects of boswellic acids as potential pharmaceuticals. *Planta medica*, 2015;81(04):259-271.

10. Roy NK, Parama D, Banik K, Bordoloi D, Devi AK, Thakur KK, et al. An update on pharmacological potential of boswellic acids against chronic diseases. *International journal of molecular sciences*, 2019;20(17):4101.

11. Kosolapov D, Jác P, Riasová P, Poušková J, Poláček M, Nováková L. Advances and challenges in the analysis of boswellic acids by separation methods. *Critical Reviews in Analytical Chemistry*, 2024;1-27.

12. Shadab A, Abbasi-Kolli M, Yazdanpanah E, Esmaeili SA, Baharlou R, Yousefi B, Haghmorad D. Exploring the immune-modulating properties of boswellic acid in experimental autoimmune encephalomyelitis. *APMIS*, 2024; 132(6):452-464.

13. Upananlawar A, Ghule B. Pharmacological activities of *Boswellia serrata* Roxb.-mini review. *Ethnobotanical leaflets*, 2009;2009(6):10.

14. Ragab EA, Abd El-Wahab MF, Doghish AS, Salama RM, Eissa N, Darwish SF. The journey of boswellic acids from synthesis to pharmacological activities. *Naunyn-schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2024;397(3):1477-1504.

15. Sharma A, Chhikara S, Ghodekar S, Bhatia S, Kharya M, Gajbihiye V, et al. Phytochemical and Pharmacological investigations on *Boswellia serrata*. *Pharmacognosy Reviews*, 2009;3(5):206.

16. Vuddanda PR, Singh S, Velaga S. Boswellic acid-Medicinal use of an ancient herbal remedy. *Journal of Herbal Medicine*, 2016;6(4):163-170.

17. Addisalem AB, Bongers F, Kassahun T, Smulders MJM. Genetic diversity and differentiation of the frankincense tree (*Boswellia papyrifera* (Del.) Hochst) across Ethiopia and implications for its conservation. *Forest Ecology and Management*, 2016;360:253-260.

18. Mathe C, Connan J, Archier P, Mouton M, Vieillescazes C. Analysis of frankincense in archaeological samples by gas chromatography-mass spectrometry. *Annali di Chimica: Journal of Analytical, Environmental and Cultural Heritage Chemistry*, 2007;97(7):433-445.

19. Alam M, Khan H, Samiullah L, Siddique KM. A review on phytochemical and pharmacological studies of Kundur (*Boswellia serrata* Roxb ex Colebr.)-A Unani drug. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2012;148-156.

20. Alam T, Khan SA, Najam L. Chemistry, Biological Activities, and Uses of Resin of *Boswellia serrata* Roxb. In *Gums, Resins and Latexes of Plant Origin: Chemistry, Biological Activities and Uses* (pp. 1-43). Cham: Springer International Publishing; 2021.

21. Gerbeth K, Hüsch J, Fricker G, Werz O, Schubert-Zsilavecz M, Abdel-Tawab M. In vitro metabolism, permeation, and brain availability of six major boswellic acids from *Boswellia serrata* gum resins. *Fitoterapia*, 2013;84:99-106.

22. Sharma A, Gupta NK, Dixit VK. Complexation with phosphatidyl choline as a strategy for absorption enhancement of boswellic acid. *Drug delivery*, 2010;17(8):587-595.

23. Nandan CD, Reshmi P, Uthaman S, Snima KS, Unni AKK, Kamath CR, et al. Therapeutic properties of boswellic acid nanoparticles in prostate tumor-bearing BALB/c mice model. *Journal of Nanopharmaceutics and Drug Delivery*, 2013;1(1):30-37.

24. Pan YN, Liang XX, Niu LY, Wang YN, Tong X, Hua HM, et al. Comparative studies of pharmacokinetics and anticoagulatory effect in rats after oral administration of Frankincense and its processed products. *Journal of ethnopharmacology*, 2015;172:118-123.

25. Peng S, Song Z, Wang C, Liang D, Wan X, Liu Z, et al. Frankincense vinegar-processing improves the absorption of boswellic acids by regulating bile acid metabolism. *Phytomedicine*, 2022;98:153931.

26. Santucci C, Carioli G, Bertuccio P, Malvezzi M, Pastorino U, Boffetta P, et al. Progress in cancer mortality, incidence, and survival: a global overview. *European Journal of Cancer Prevention*, 2020;29(5):367-381.

27. Chopra B, Dhingra AK, Dhar KL, Nepali K. Emerging role of terpenoids for the treatment of cancer: A review. *Mini Reviews in Medicinal Chemistry*, 2021;21(16):2300-2336.

28. Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M, Golmohammad S. Overview of Silibinin anti-tumor effects. *Journal of Herbal Medicine*, 2020;23:100375.

29. Sharma T, Jana S. Boswellic acids as natural anticancer medicine: Precious gift to humankind. *Journal of Herbal Medicine*, 2020;20:100313.

30. Hussain H, Ali I, Wang D, Hakkim FL, Westermann B, Rashan L, et al. Boswellic acids: Privileged structures to develop lead compounds for anticancer drug discovery. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 2021;16(8):851-867.

31. Suhail MM, Wu W, Cao A, Mondalek FG, Fung KM, Shih PT, et al. *Boswellia sacra* essential oil induces tumor cell-specific apoptosis and suppresses tumor aggressiveness in cultured human breast cancer cells. *BMC complementary and alternative medicine*, 2011;11:1-14.

32. Park B, Sung B, Yadav VR, Cho SG, Liu M, Aggarwal BB. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid suppresses invasion of pancreatic cancer cells through the downregulation of CXCR4 chemokine receptor expression. *International journal of cancer*, 2011;129(1):23-33.

33. Thummuri D, Jeengar MK, Shrivastava S, Areti A, Yerra VG, Yamjala S, et al. *Boswellia ovalifoliolata* abrogates ROS mediated NF- κ B activation, causes apoptosis and chemosensitization in Triple Negative Breast Cancer cells. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 2014;38(1):58-70.

34. Bonucci M, Fioranelli M, Rocchia MG, Nardo V, Carolina JA, Lotti T. Use of *Boswellia*-based cream for prevention of adjuvant radiotherapy skin damage in mammary carcinoma. *Dermatologic Therapy*, 2016;29(6).

35. Ni X, Suhail MM, Yang Q, Cao A, Fung KM, Postier RG, et al. Frankincense essential oil prepared from hydrodistillation of *Boswellia sacra* gum resins induces human pancreatic cancer cell death in cultures and in a xenograft murine model. *BMC complementary and alternative medicine*, 2012;12:1-14.

36. Becer E, Kabadayı H, Başer KHC, Vatansever HS. *Boswellia sacra* essential oil manages colon cancer stem cells proliferation and apoptosis: a new perspective for cure. *Journal of Essential Oil Research*, 2021;33(1):53-62.

37. Syrovets T, Gschwend JE, Büchele B, Laumonnier Y, Zugmaier W, Genze F, Simmet T. Inhibition of I κ B kinase activity by acetyl-boswellic acids promotes apoptosis in androgen-independent PC-3 prostate cancer cells in vitro and in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 2005;280(7):6170-6180.

38. Lu M, Xia L, Hua H, Jing Y. Acetyl-keto- β -Boswellic acid induces apoptosis through a death receptor 5-mediated pathway in prostate cancer cells. *Cancer research*, 2008;68(4):1180-1186.

39. Pang X, Yi Z, Zhang X, Sung B, Qu W, Lian X, et al. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid inhibits prostate tumor growth by suppressing vascular endothelial growth factor receptor 2-mediated angiogenesis. *Cancer research*, 2009;69(14):5893-5900.

40. Büchele B, Zugmaier W, Simmet T. Analysis of pentacyclic

triterpenic acids from frankincense gum resins and related phytopharmaceuticals by high-performance liquid chromatography. Identification of lupeolic acid, a novel pentacyclic triterpene. *Journal of Chromatography B*, 2003;791(1-2):21-30.

41. Wang, R., Wang, Y., Gao, Z., & Qu, X. (2014). The comparative study of acetyl-11-keto-beta-boswellic acid (AKBA) and aspirin in the prevention of intestinal adenomatous polyposis in APCMin/+ mice. *Drug Discoveries & Therapeutics*, 8(1), 25-32.

42. Yadav VR, Prasad S, Sung B, Gelovani JG, Guha S, Krishnan S, Aggarwal BB. Boswellic acid inhibits growth and metastasis of human colorectal cancer in orthotopic mouse model by downregulating inflammatory, proliferative, invasive and angiogenic biomarkers. *International journal of cancer*, 2012;130(9):2176-2184.

43. Ismail A, El-Mahdy HA, Abulsoud AI, Sallam AAM, Eldeib MG, Elsakka EG, et al. Beneficial and detrimental aspects of miRNAs as chief players in breast cancer: a comprehensive review. *International Journal of Biological Macromolecules*, 2023;224:1541-1565.

44. Salama RM, Abbas SS, Darwish SF, Sallam AA, Elmongy NF, El Wakeel SA. Regulation of NOX/p38 MAPK/PPARα pathways and miR-155 expression by boswellic acids reduces hepatic injury in experimentally-induced alcoholic liver disease mouse model: novel mechanistic insight. *Archives of pharmacal research*, 2023;46(4):323-338.

45. Toden S, Okugawa Y, Buhrmann C, Nattamai D, Anguiano E, Baldwin N, et al. Novel evidence for curcumin and boswellic acid-induced chemoprevention through regulation of miR-34a and miR-27a in colorectal cancer. *Cancer Prevention Research*, 2015;8(5):431-443.

46. Chashoo G, Singh SK, Sharma PR, Mondhe DM, Hamid A, Saxena A, et al. A propionylxy derivative of 11-keto-β-boswellic acid induces apoptosis in HL-60 cells mediated through topoisomerase I & II inhibition. *Chemico-Biological Interactions*, 2011;189(1-2):60-71.

47. Khan MA, Singh M, Khan MS, Najmi AK, Ahmad S. Caspase mediated synergistic effect of Boswellia serrata extract in combination with doxorubicin against human hepatocellular carcinoma. *BioMed research international*, 2014;2014(1):294143.

48. Siddiqui MA, Siddiqui HH, Mishra A, Usmani A. Epidemiology of hepatocellular carcinoma. *virus*, 2018;18:19.

49. Utainsincharoen P, Tangthawornchaikul N, Ubol S, Chaisuriya P, Sirisinha S. TNF-α induces caspase 3 (CPP 32) dependent apoptosis in human cholangiocarcinoma cell line. *The Southeast Asian Journal of Tropical Medicine and Public Health*, 2000;31:167-170.

50. Huang G, Yang J, Zhang L, Cao L, Zhang M, Niu X, et al. Inhibitory effect of 11-carbonyl-beta-boswellic acid on non-small cell lung cancer H446 cells. *Biochemical and biophysical research communications*, 2018;503(4):2202-2205.

51. Qurishi Y, Hamid A, Sharma PR, Wani ZA, Mondhe DM, Singh SK, et al. PARP cleavage and perturbation in mitochondrial membrane potential by 3-α-propionylxy-β-boswellic acid results in cancer cell death and tumor regression in murine models. *Future Oncology*, 2012;8(7):867-881.

52. Bhardwaj P, Kumar M, Dhatwalia SK, Garg ML, Dhawan DK. Acetyl-11-keto-β-boswellic acid modulates membrane dynamics in benzo (a) pyrene-induced lung carcinogenesis. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 2019;460:17-27.

53. Gong C, Li W, Wu J, Li YY, Ma Y, Tang LW. AKBA inhibits radiotherapy resistance in lung cancer by inhibiting maspin methylation and regulating the AKT/FOXO1/p21 axis. *Journal of Radiation Research*, 2023;64(1):33-43.

54. Park YS, Lee JH, Harwalkar JA, Bondar J, Safayhi H, Golubic M. Acetyl-11-Keto-β-Boswellic acid (Akba) is cytotoxic for meningioma cells and inhibits phosphorylation of the extracellular-signal regulated kinase 1 and 2. *Eicosanoids and Other Bioactive Lipids*

in Cancer, Inflammation, and Radiation Injury, 2002; 5:387-393.

55. Gao R, Miao X, Sun C, Su S, Zhu Y, Qian D, et al. Frankincense and myrrh and their bioactive compounds ameliorate the multiple myeloma through regulation of metabolome profiling and JAK/STAT signaling pathway based on U266 cells. *BMC complementary medicine and therapies*, 2020;20:1-13.

56. Sun MX, He XP, Huang PY, Qi Q, Sun WH, Liu GS, Hua J. Acetyl-11-keto-β-boswellic acid inhibits proliferation and induces apoptosis of gastric cancer cells through the phosphatase and tensin homolog/Akt/cyclooxygenase-2 signaling pathway. *World Journal of Gastroenterology*, 2020;26(38):5822.

57. Zhang Y, Duan RD. Boswellic acid inhibits expression of acid sphingomyelinase in intestinal cells. *Lipids in Health and Disease*, 2009;8:1-8.

58. Mashhadi Akbar Boojar M, Mashhadi Akbar Boojar M, Golmohammad S. Ceramide pathway: A novel approach to cancer chemotherapy. *Egyptian Journal of Basic and Applied Sciences*, 2018;5(4):237-244.

59. Alizadeh J, da Silva Rosa SC, Weng X, Jacobs J, Lorzadeh S, Ravandi A, et al. Ceramides and ceramide synthases in cancer: Focus on apoptosis and autophagy. *European Journal of Cell Biology*, 2023;151337.

60. Mashhadi Akbar Boojar M. An overview of the cellular mechanisms of flavonoids radioprotective effects. *Advanced Pharmaceutical Bulletin*, 2020;10(1):13.

61. Upadhyay R, Perlow H, Thomas E, Beyer S, Raval R, Grecula J. Role of Boswellia serrata in management of CNS radiation necrosis after radiosurgery for brain metastases. *Appl Radiat Oncol*, 2023;1:38-41.

62. Conti S, Vexler A, Edry-Botzer L, Kalich-Philosoph L, Corn BW, Shtraus N, et al. Combined acetyl-11-keto-β-boswellic acid and radiation treatment inhibited glioblastoma tumor cells. *PLoS One*, 2018;13(7):e0198627.

63. Efferth T, Oesch F. Anti-inflammatory and anti-cancer activities of frankincense: Targets, treatments and toxicities. In *Seminars in cancer biology* (Vol. 80, pp. 39-57). Academic Press.2022 .

64. Di Stefano V, Schillaci D, Cusimano MG, Rishan M, Rashan L. In vitro antimicrobial activity of frankincense oils from Boswellia sacra grown in different locations of the Dhofar region (Oman). *Antibiotics*, 2020;9(4):195.

65. Siddiqui A, Shah Z, Jahan RN, Othman I, Kumari Y. Mechanistic role of boswellic acids in Alzheimer's disease: Emphasis on anti-inflammatory properties. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021;144:112250.

66. Beghelli D, Isani G, Roncada P, Andreani G, Bistoni O, Bertocchi M, et al. Antioxidant and ex vivo immune system regulatory properties of Boswellia serrata extracts. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017;2017(1):7468064.

67. Cuaz-Pérolin C, Billiet L, Bauge E, Copin C, Scott-Algara D, Genze F, et al. Antiinflammatory and antiatherogenic effects of the NF-κB inhibitor acetyl-11-keto-β-boswellic acid in LPS-challenged ApoE^{-/-} mice. *Arteriosclerosis, thrombosis, and vascular biology*, 2008;28(2):272-277.

68. Mehrzadi S, Tavakolifar B, Huseini HF, Mosavat SH, Heydari M. The efficacy of Boswellia serrata gum resin for control of lipid profile and blood glucose in diabetic patients. *Iranian journal of medical sciences*, 2016;41(3 Suppl):S66.

69. Kidd BA, Wroblewska A, Boland MR, Agudo J, Merad M, Tatonetti NP, et al. Mapping the effects of drugs on the immune system. *Nature biotechnology*, 2016;34(1):47-54.

70. Behl T, Kumar K, Brisc C, Rus M, Nistor-Cseppento DC, Bustea C, et al. Exploring the multifocal role of phytochemicals as immunomodulators. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2021;133:110959.

71. Singh S, Khajuria A, Taneja SC, Johri RK, Singh J, Qazi GN. Boswellic acids: A leukotriene inhibitor also effective through topical application in inflammatory disorders. *Phytomedicine*, 2008;15(6-7):400-407.
72. Gupta A, Khajuria A, Singh J, Singh S, Suri KA, Qazi GN. Immunological adjuvant effect of *Boswellia serrata* (BOS 2000) on specific antibody and cellular response to ovalbumin in mice. *International immunopharmacology*, 2011;11(8):968-975.
73. Beghelli D, Isani G, Roncada P, Andreani G, Bistoni O, Bertocchi M, et al. Antioxidant and ex vivo immune system regulatory properties of *Boswellia serrata* extracts. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2017; 2017(1):7468064.
74. Ammon HPT. Modulation of the immune system by *Boswellia serrata* extracts and boswellic acids. *Phytomedicine*, 2010;17(11):862-867.
75. Samala S, Veeresham C. Pharmacokinetic and pharmacodynamic interaction of boswellic acids and andrographolide with glyburide in diabetic rats: including its PK/PD modeling. *Phytotherapy Research*, 2016;30(3):496-502.
76. Kherouf A, Aouacheri O, Tichati L, Tebboub I, Kherouf M, Saka S. Potential antioxidant properties and anti-diabetic and hepatic/pancreatic protective effects of dietary *Boswellia serrata* gum resin powder against oxidative damage in streptozotocin-induced diabetic rats. *Comparative Clinical Pathology*, 2021;30(6):891-904.
77. Shehata, AM, Quintanilla-Fend L, Bettio S, Singh CB, Ammon HPT. Prevention of multiple low-dose streptozotocin (MLD-STZ) diabetes in mice by an extract from gum resin of *Boswellia serrata* (BE). *Phytomedicine*, 2011;18(12):1037-1044.
78. Khan A, Khan I, Halim SA, Rehman NU, Karim N, Ahmad W, et al. Anti-diabetic potential of β -boswellic acid and 11-keto- β -boswellic acid: Mechanistic insights from computational and biochemical approaches. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 2022;147:112669.
79. Eltahir HM, Fawzy MA, Mohamed EM, Alrehany MA, Shehata AM, Abouzied MM. Antioxidant, anti-inflammatory and anti-fibrotic effects of *Boswellia serrata* gum resin in CCl₄-induced hepatotoxicity. *Experimental and therapeutic medicine*, 2020;19(2):1313-1321.
80. Zaitone SA, Barakat BM, Bilasy SE, Fawzy MS, Abdelaziz EZ, Farag NE. Protective effect of boswellic acids versus pioglitazone in a rat model of diet-induced non-alcoholic fatty liver disease: influence on insulin resistance and energy expenditure. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 2015;388:587-600.
81. Barakat BM, Ahmed HI, Bahr HI, Elbahaie AM. Protective Effect of Boswellic Acids against Doxorubicin-Induced Hepatotoxicity: Impact on Nrf2/HO-1 Defense Pathway. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2018;2018(1):8296451.
82. Chen LC, Hu LH, Yin MC. Alleviative effects from boswellic acid on acetaminophen-induced hepatic injury. *Biomedicine*, 2016;6:1-8.
83. Kumar M, Singh G, Bhardwaj P, Dhatwalia SK, Dhawan DK. Understanding the role of 3-O-Acetyl-11-keto- β -boswellic acid in conditions of oxidative-stress mediated hepatic dysfunction during benzo (a) pyrene induced toxicity. *Food and Chemical Toxicology*, 2017;109:871-878.
84. Thabet NM, Abdel-Rafei MK, Moustafa EM. Boswellic acid protects against Bisphenol-A and gamma radiation induced hepatic steatosis and cardiac remodelling in rats: Role of hepatic PPAR- α /P38 and cardiac Calcineurin-A/NFATc1/P38 pathways. *Archives of Physiology and Biochemistry*, 2022;128(3):767-785.
85. Pelaia C, Paoletti G, Puggioni F, Racca F, Pelaia G, Canonica GW, Heffler E. Interleukin-5 in the pathophysiology of severe asthma. *Frontiers in physiology*, 2019; 10:1514.
86. Liu Z, Liu X, Sang L, Liu H, Xu Q, Liu Z. Boswellic acid attenuates asthma phenotypes by downregulation of GATA3 via pSTAT6 inhibition in a murine model of asthma. *International journal of clinical and experimental pathology*, 2015;8(1):236.
87. Suther C, Devon L, Daddi L, Matson A, Panier H, Yuan H, et al. Dietary Indian frankincense (*Boswellia serrata*) ameliorates murine allergic asthma through modulation of the gut microbiome. *Journal of Functional Foods*, 2022;97:105249.
88. Yugandhar P, Rao KM, Sengupta K. A novel herbal composition containing extracts of *Boswellia serrata* gum resin and *Aegle marmelos* fruit alleviates symptoms of asthma in a placebo controlled double-blind clinical study. *Phytotherapy Research*, 2018;32(1):140-150.
89. Togni S, Maramaldi G, Di Pierro F, Biondi M. A cosmeceutical formulation based on boswellic acids for the treatment of erythematous eczema and psoriasis. *Clinical, cosmetic and investigational dermatology*, 2014;321-327.
90. Belge K, Brück J, Ghoreschi K. Advances in treating psoriasis. *F1000prime reports*, 2014;6.
91. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nature Reviews Disease Primers*, 2020;6(1):22.
92. De Souza HS, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 2016;13(1):13-27.
93. Gayathri B, Manjula N, Vinaykumar KS, Lakshmi BS, Balakrishnan A. Pure compound from *Boswellia serrata* extract exhibits anti-inflammatory property in human PBMCs and mouse macrophages through inhibition of TNF α , IL-1 β , NO and MAP kinases. *International immunopharmacology*, 2007;7(4):473-482.
94. Neurath MF. Targeting immune cell circuits and trafficking in inflammatory bowel disease. *Nature immunology*, 2019;20(8):970-979.
95. Karima S, Aghamollai V, Mahmoodi Baram S, Balenci L, Lancôt KL, Kiss A, et al. Boswellic acids improve clinical cognitive scores and reduce systemic inflammation in patients with mild to moderate Alzheimer's disease. *Journal of Alzheimer's Disease*, 2023;94(1):359-370.
96. Abyadeh M, Gupta V, Paulo JA, Mahmoudabad AG, Shadfar S, Mirshahvaladi S, et al. Amyloid-beta and tau protein beyond Alzheimer's disease. *Neural Regeneration Research*, 2024;19(6):1262-1276.
97. Haghaei H, Soltani S, Hosseini SA, Rashidi MR, Karima S. Boswellic acids as promising leads in drug development against Alzheimer's disease. *Pharmaceutical Sciences*, 2020;27(1):14-31.
98. Shasaltaneh MD, Naghdi N, Ramezani S, Alizadeh L, Riazi GH. Protection of Beta Boswellic Acid against Streptozotocin-induced Alzheimer's Model by Reduction of Tau Phosphorylation Level and Enhancement of Reelin Expression. *Planta Medica*, 2022;88(05):367-379.