مجله دانشکده پزشکی اصفهان
سال سی و یکم/شماره ۲۶۵/هفته سوم بهمن ماه ۱۳۹۲

تاریخ دریافت: ۱۳۹۲/۷/۲۰
تاریخ پذیرش: ۱۳۹۲/۱۰/۱۷

تأثیرات بیولوژیک و ضد سرطانی کورکومین (Curcumin)

الهه کمالی[۱]، دکتر کامران قائدی[۲]، پدیده کریمی[۱]، پریسا خردمند[۱]، دکتر منوچهر توسلی[۳]

مقاله مروری

چکیده

زردچوبه، نام عامیانه‌ی گیاه Curcuma longa، یک ادویه‌ی هندی متعلق به خانواده‌ی زنجبیل است. زردچوبه علاوه بر استفاده به عنوان ادویه و رنگ دهنده به غذا، به طور سنتی برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله التهاب مفاصل، زخم معده، زردی، ترمیم زخم، تب، تروما و بیماری‌های پوستی نیز کاربرد داشته است. خواص دارویی و اثرات بیولوژیک زردچوبه در اصل با جزء اصلی موجود در ریزوم آن یعنی Curcumin مرتبط است. در این مقاله مکانیسم‌هایی که به واسطه‌ی آن، کورکومین خواص ضد سرطانی خود را القا می‌کند، مورد بررسی قرار گرفت. کورکومین دارای خواص آنتی اکسیدانی، ضد باکترایی، ضد قارچی، ضد ویروسی، ضد التهابی، ضد رشدی و پروآپوپتوتیک است و پتانسیل درمانی فوق‌العاده‌ای در برابر انواعی از سرطان‌ها دارد. کورکومین فعالیت ضد سرطانی خود را از طریق مهار مسیرهای التهابی، توقف سیکل سلولی، القای آپوپتوز و مهار آنژیوژنز و متاستاز در سلول‌های سرطانی، القا می‌کند.

واژگان کلیدی: کورکومین، سرطان، التهاب، دسترسی زیستی

ارجاع: کمالی الهه، قائدی کامران، کریمی پدیده، خردمند پریسا، توسلی منوچهر. **تأثیرات بیولوژیک و ضد سرطانی کورکومین (Curcumin)**. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۲؛ ۳۱ (۲۶۵): ۲۱۱۲-۲۰۹۷

کورکومین

Turmeric یا زردچوبه، نام عامیانه‌ی گیاه Curcuma longa است که در هند با عنوان Haldi شناخته می‌شود و متعلق به خانواده‌ی زنجبیل است (۱). خواص دارویی زردچوبه در اصل با جزء اصلی و فعال موجود در ریزوم آن، یعنی کورکومین (Diferuloylmethane) مرتبط است (۲) که ترکیب زرد یا نارنجی رنگ زردچوبه را تشکیل می‌دهد (۳).

علاوه بر کورکومین، زردچوبه حاوی ترکیبات دیگری نیز هست که کورکومینوئید (Curcuminoid) نامیده می‌شوند. دمتوکسی‌کورکومین (Demethoxycurcumin)، بیس‌دمتوکسی‌کورکومین (Bisdemethoxycurcumin) و یک جزء تازه شناخته شده به نام سیکلوکورکومین (Cyclocurcumin) از جمله‌ی این ترکیبات می‌باشند (۴).

کشف کورکومین به حدود دو قرن قبل بر می‌گردد و اولین بار به فرم ناخالص در سال ۱۸۱۵ یک ترکیب رنگی توسط Pelletier و Vogel و از ریزوم گیاه Curcuma longa جداسازی و کورکومین

۱- کارشناس ارشد، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
۲- دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان و گروه زیست فن‌آوری سلولی، مرکز تحقیقات علوم سلولی، پژوهشکده‌ی زیست فن‌آوری جهاد دانشگاهی، پژوهشگاه رویان، اصفهان، ایران
۳- دانشیار، گروه زیست‌شناسی، دانشکده‌ی علوم، دانشگاه اصفهان، اصفهان، ایران
نویسنده‌ی مسؤول: دکتر کامران قائدی
Email: kamranghaedi@yahoo.com

نامیده شد (۵). در سال ۱۸۴۲ فرم خالصی از کورکومین توسط Vogel به دست آمد، اما فرمول آن مشخص نشد (۶). در سال ۱۹۱۰ ساختار و فرمول شیمیایی کورکومین توسط Milobedzka و همکاران شناسایی و در سال ۱۹۱۳ این ترکیب توسط Lampe و Milobedzka سنتز شد (۸-۷). در سال ۱۹۵۳ اجزای تشکیل دهنده‌ی کورکومین توسط Srinivasan با کروماتوگرافی، اندازه‌گیری و جداسازی شد (۹).

فرمول شیمیایی کورکومین به صورت [۵،۳-heptadiene-۱،۶-(methoxyphenyl-۳-hydroxyl-۴) bis-۱،۷] است (۷). گروه‌های هیدروکسی آن برای فعالیت آنتی‌اکسیدانی و گروه‌های متوکسی برای فعالیت ضد التهابی و ضد تکثیری کورکومین ضروری هستند (۱۰).

کورکومین در آب و اتر، نامحلول و در اتانول و دی متیل سولفوکسید (DMSO یا Dimethyl sulfoxide) و استون، قابل حل است (۱۱).

خواص درمانی و اثرات بیولوژیک کورکومین

هزاران سال است که کورکومین در پزشکی سنتی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این گیاه به طور طبیعی در سراسر شبه قاره‌ی هند و در کشورهای گرمسیری، به ویژه در جنوب شرقی آسیا و چین رشد می‌کند. درمان سنتی با زردچوبه به حدود ۵۰۰۰ سال قبل برمی‌گردد که از آن به عنوان یک آسپرین گیاهی برای غلبه بر التهاب، بیماری‌های عفونی و خودایمنی استفاده می‌شد. از جمله کاربردهای سنتی آن در چین در درمان خانگی بیماری‌های پوستی، گزش حشرات، آبله و ... بوده است. زردچوبه علاوه بر استفاده به عنوان ادویه، چاشنی، نگهدارنده و رنگ دهنده به غذا، به طور سنتی برای درمان بیماری‌های مختلف از جمله زخم معده، زردی، ترمیم زخم، تصفیه‌ی خون، سرماخوردگی، گلودرد، نفخ شکم، تب، بیماری‌های پوستی مانند پزوریازیس، بیماری‌های ریوی مثل آسم و آلرژی، روماتیسم و ... کاربرد داشته است (۱۳-۱۲، ۲).

با وجود کاربردهای غذایی و درمانی کورکومین برای چندین سال در کشورهای مختلف، خصوصیات بیولوژیک کورکومین تا اواسط قرن ۲۰ به طور علمی مشخص نشد. تا این که برای اولین بار در سال ۱۹۴۹ در مقاله‌ی منتشر شده‌ای در Nature گزارش شد که کورکومین یک جزء فعال بیولوژیک است که خواص ضد باکتریایی دارد (۱۳).

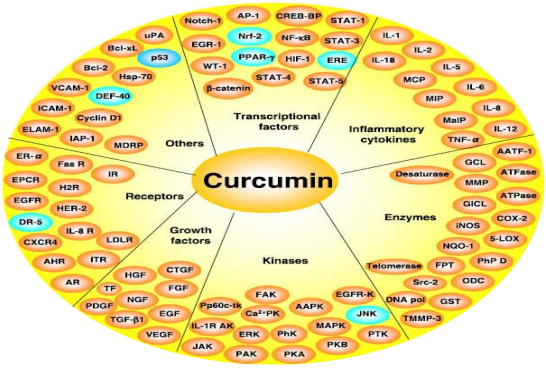
در سال‌های اخیر، مطالعات متعددی در زمینه‌ی اثرات بیولوژیک کورکومین صورت گرفته است. طی چند سال اخیر بیش از ۳۰۰۰ مطالعه نشان داده است که کورکومین دارای اثرات آنتی اکسیدانی، ضد باکتریایی، ضد قارچی، ضد ویروسی، ضد التهابی، ضد تکثیری، پروآپوپتوزی و ... است و پتانسل درمانی فوق‌العاده‌ای علیه بیماری‌های تحلیل برنده‌ی عصبی، ورم مفاصل، دیابت، پسوریازیس، آلرژی، التهاب روده، مسمومیت کلیوی، آلزایمر، افسردگی، ایدز، MS (Multiple sclerosis)، بیماری‌های قلبی عروقی و به ویژه سرطان دارد(۱۶-۱۳).

در بیماری آلزایمر، تجمع پروتئین بتا آمیلوئید در مغز بیماران مبتلا به آلزایمر موجب تشدید آسیب سلولی می‌شود .در یک مطالعه تجویز زردچوبه موجب کاهش تشکیل پروتئین بتا آمیلوئید و در مطالعه‌ای دیگر تجویز زردچوبه موجب تشدید فعالیت مونوسیت‌ها و ماکروفاژهای بیماران مبتلا به

آلزایمر در از بین بردن بتا آمیلوئید در شرایط In vitro شد (۱۸-۱۷). محققان معتقدند که تأثیر مثبت زردچوبه بر سیستم ایمنی بدن، عامل اصلی در تحلیل پلاک‌های بتاآمیلوئیدی بوده است (۱۸). با توجه به نقش چربی‌های خون و به خصوص کلسترول با دانسیته‌ی پایین در بروز بیماری آلزایمر، خاصیت کاهش دهندگی کلسترول توسط کورکومین نیز موجب اثرات درمانی آن در بیماری آلزایمر می‌شود. مطالعات نشان داده است که در جمعیت بالاتر از ۶۵ سال در منطقه‌ای از هند که در آن مصرف زردچوبه خیلی بالا است، میزان زوال عقل ۷/۴ در ۱۰۰۰ نفر جمعیت است. مطالعات آزمایشگاهی متعددی به منظور بررسی تأثیر زردچوبه در متابولیسم و روند آسیب سلولی در بیماری آلزایمر انجام شده است که نتایج این مطالعات حاکی از آن است که خواص آنتی اکسیدانی، ضد التهابی و تنظیم سیستم ایمنی توسط زردچوبه در بهبود متابولیسم و پیشگیری از روند آسیب سلولی در بیماری آلزایمر مؤثر است (۲۳-۱۹).

تأثیرات متعدد و چند جانبه‌ی کورکومین، علاقه‌ی محققان را در زمینه‌ی تعیین اهداف سلولی و مکانیسم‌های مولکولی دخیل در مسیرهای عملکرد کورکومین به خود جذب کرده است (۲۴).

کورکومین مولکولی به شدت پلیوتروپیک (Pleiotropic) یا چند جانبه است و اثرات درمانی بسیار زیادی برای آن برشمرده شده است. تأثیرات چند جانبه‌ی کورکومین به خاطر ظرفیت آن در اینترکشن با مولکول‌های مختلف و تنظیم مسیرها و اهداف مولکولی متعدد است. در هر رویداد بیولوژیک و پاتولوژیکی، مولکول‌ها و مکانیسم‌های بسیاری دخیل هستند و کورکومین با اثرات مهار کنندگی یا فعال کنندگی بر روی این مولکول‌ها، موجب غلبه بر شرایط پاتولوژیک می‌شود (۲۴). اهداف مولکولی کورکومین در شکل ۱ قابل مشاهده است.



شکل ۱. اهداف مولکولی کورکومین (۲۵)

کورکومین با اینترکشن مستقیم یا غیر مستقیم با این مولکول‌ها، موجب تنظیم عملکرد آن‌ها می‌شود و تأثیر خود را اعمال می‌کند. بیش از ۳۰ پروتئین مختلف به طور مستقیم با کورکومین اینترکشن برقرار می‌کنند (۲۴).

به خاطر وسعت دامنه‌ی تأثیرات کورکومین و مکانیسم‌های گسترده‌ی عملکرد آن در شرایط پاتولوژیکی مختلف، بحث بیشتر بر روی مکانیسم‌های ضد سرطانی کورکومین و تأثیر آن بر مسیرهای سیگنالینگ مرتبط با سرطان متمرکز می‌گردد.

اثرات ضد سرطانی زردچوبه از این نظر با اهمیت است که مصرف این ماده با دوز بالا از تکثیر سلول‌های سرطانی پیشگیری می‌کند؛ اما به سلول‌های سالم آسیبی وارد نمی‌کند (۲۷-۲۵).

سرطان در اثر اختلال در تنظیم مسیرهای سیگنالینگ سلولی در مراحل مختلف ایجاد می‌گردد. با توجه به این که بیشتر بیماری‌ها و به ویژه سرطان

در نتیجه‌ی اختلال در تنظیم بیش از ۵۰۰ محصول ژنی مختلف ایجاد می‌گردند، مهار یک محصول ژنی منفرد یا یک مسیر سیگنالی، راهکار چندان مناسبی در درمان سرطان نیست. بیشتر درمان‌های ضد سرطانی حاضر، درگیر تعدیل یا مهار یک هدف منفرد هستند و به اصطلاح، درمان‌های تک هدفی (Mono-targeted) نامیده می‌شوند. برخی از این نوع درمان‌ها به خاطر ناکارایی، عدم ایمنی و هزینه‌ی بالا، درمان‌های چندان مطمئنی نیستند؛ بنابراین بسیاری از شرکت‌های داروسازی به توسعه‌ی درمان‌های چند هدفی (Multi-targeted) روی آورده‌اند (۲۸).

با توجه به پیچیدگی و دخالت مسیرهای سیگنالینگ متعدد در ایجاد و پیشرفت سرطان، باید دارویی طراحی شود که بتواند با مولکول‌های متعددی اینترکشن برقرار کند. بسیاری از محصولات گیاهی از جمله کورکومین، به طور طبیعی چند هدفی هستند و در مقایسه با داروهای سنتتیک و مصنوعی، ارزان‌تر و امن‌ترند و کارایی بیشتری می‌توانند داشته باشند. چند هدفی بودن کورکومین، کلید پتانسیل درمانی آن در برابر سرطان و بسیاری از بیماری‌ها است (۲۵). پتانسیل ضد سرطانی کورکومین در برابر انواع مختلفی از سرطان‌ها از جمله لوکمی، لیمفوما، سرطان‌های گوارشی، ادراری- تناسلی، سینه، رحم، تخمدان، ریه، ملانوما، کولون، سارکوما، تومورهای مغزی و ... نشان داده شده است (۲۵).

مکانیسم‌هایی که کورکومین به واسطه‌ی آن‌ها موجب مهار ایجاد تومور می‌شود، شامل ترکیبی از خواص آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد رگ‌زایی، ضد متاستازی، مهار سیکل سلولی و پروآپوپتوتیک است که از طریق تنظیم ژن‌ها و مولکول‌های دخیل در این مسیرها، اثرات مهاری خود بر سرطان را القا می‌کند (۲۹).

اثرات آنتی اکسیدانی کورکومین

رادیکال‌های فعال اکسیژن نظیر آنیون‌های سوپراکسید و رادیکال‌های هیدروکسیل در ایجاد آرترواسکلروزیس و کارسینوژنز نقش دارند. بنابراین پاک‌سازی این عوامل در جلوگیری از بروز بیماری‌های قلبی- عروقی و سرطان مفید است. کورکومین در مقایسه با ویتامین‌های C و E فعالیت آنتی اکسیدانی بسیار قوی‌تری دارد (۳۰) و موجب مهار سنتز رادیکال‌های آزاد و غیر فعال‌کردن و پاک‌سازی آن‌ها می‌گردد. نیتریک اکسید (NO یا Nitric oxide) نیز جزء رادیکال‌های آزاد است و باعث تشکیل رادیکال‌های نیتروژنی می‌شود که می‌توانند به DNA آسیب وارد کنند و باعث ایجاد سرطان شوند. نیتریک اکسید مولکولی با نیمه عمر کوتاه است که توسط آنزیم نیتریک اکسید سنتاز القایی (iNOS یا Inducible nitric oxide synthase) از L-آرژنین تولید می‌شود. از نظر فیزیولوژیکی، نیتریک اکسید در پاسخ‌های ایمنی، انتقال تحریکات عصبی و ارسال سیگنال‌های داخل سلولی نقش دارد و از نظر پاتولوژیکی می‌تواند در ایجاد بیماری‌های قلبی- عروقی و سرطان مؤثر باشد (۱۳). iNOS در پاسخ به شرایط اکسیداتیو القا می‌شود و مولکول‌های NO تولید شده برای ایجاد پروکسی‌نیتریت، با رادیکال‌های سوپراکسید میانکنش برقرار می‌کنند. پروکسی‌نیتریت برای سلول بسیار سمی است. کورکومین در غلظت‌های پایین، بیان ژن iNOS را مهار و از مراحل اولیه‌ی کارسینوژنز جلوگیری می‌کند (۳۱).

همچنین کورکومین در غلظت‌های خاصی بدن را از آسیب‌های سلولی ناشی از تشعشعات رادیواکتیو محافظت می‌کند. هنگام پرتودرمانی یا شیمی‌درمانی نیز می‌توان از کورکومین به عنوان یک ماده‌ی آنتی‌اکسیدان تحت نظر یک انکولوژیست استفاده کرد (۳۲).

تأثیر کورکومین بر مسیرهای سیگنالینگ التهاب در سرطان

التهاب نقش مهمی در بیماری‌های قلبی- عروقی، ریوی، متابولیکی، نورولوژیکی و به ویژه سرطان دارد و با پیشرفت تومور در ارتباط است (۳۴-۳۳). TNF (Tumor necrosis factor) یک واسطه‌گر اصلی التهاب است و موجب فعال شدن عامل رونویسی NF-κB (Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) می‌شود که نقش کلیدی در فرایند التهاب ایفا می‌کند و به علاوه، نقش مهمی در ایمنی ذاتی و اکتسابی و بقای سلول دارد (۱۴). اختلال در تنظیم مسیر سیگنالینگ NF-κB نقش مهمی در ایجاد سرطان و التهاب دارد (۲۴).

علاوه بر TNF، سیگنال‌های پاتوژن مثل باکتری‌ها، کارسینوژن‌ها، سیتوکین‌های التهابی و ... که از عوامل القا کننده‌ی التهاب هستند نیز می‌توانند موجب فعال شدن مسیر NF-κB شوند (۱۴). NF-κB پس از فعال شدن و انتقال به هسته، موجب بیان بیش از ۲۰۰ ژن دخیل در تکثیر سلولی، تهاجم، متاستاز، التهاب و مهار آپوپتوز می‌شود (۳۵).

افزایش بیان NF-κB علاوه بر ایجاد التهاب و پیشرفت تومور، در مقاومت به داروهای ضد سرطانی نیز نقش دارد و در نتیجه، یک هدف درمانی بسیار مناسب برای درمان‌های ضد سرطانی است (۳۶).

در ارتباط با مسیر سیگنالینگ NF-κB در سرطان، در حالت عادی و در غیاب سیگنال‌های التهابی، این عامل به صورت هترودایمر با مهار کننده‌ی آن یعنی IκBα (Nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor, alpha) است و در نتیجه، در سیتوزول مستقر باقی می‌ماند. در حضور سیگنال‌های التهاب، IκBα توسط کینازی تحت عنوان IKK (Inhibitor of κB kinase kinase) فسفریله و تجزیه می‌شود. بدین‌ترتیب NF-κB آزاد و به هسته منتقل می‌شود و موجب بیان ژن‌های مورد هدف خود می‌گردد (۳۷).

کورکومین می‌تواند بر روی مسیرهای مختلف در ارتباط با سرطان تأثیر بگذارد و موجب مهار آن‌ها گردد:

۱. کورکومین موجب مهار فعالیت کیناز IκB می‌شود و در نتیجه از فسفریلاسیون IκBα و تجزیه‌ی آن و انتقال NF-κB به هسته جلوگیری می‌کند. از طرف دیگر، کورکومین می‌تواند با اتصال مستقیم به سیستم یوبیکوئیتین پروتئوزوم (UPS یا Ubiquitin proteasome system) موجب غیر فعال شدن آن گردد، در نتیجه این سیستم قادر به تجزیه‌ی IκBα نیست (۳۸). با جلوگیری از انتقال NF-κB به هسته، بیان ژن‌های مورد هدف آن، که در تنظیم سیکل سلولی، ایجاد سرطان، رشد تومور، التهاب، تکثیر، بقای سلول، رگ‌زایی، مهار آپوپتوز و متاستاز دخالت دارند، سرکوب می‌گردد. بیشترین تأثیر کورکومین در مهار التهاب، از طریق مهار بیان محصولات ژنی مورد تنظیم NF-κB است: آنکوژن‌ها (MAPK یا Mitogen-activated protein kinases، ERK یا Extracellular-signal-regulated kinase، PI۳k یا Phosphoinositide 3-kinase، Akt یا

Protein Kinase B، c-jun، c-myc، c-fos)، تنظیم‌کننده‌های سیکل سلولی (سیکلین D، Cdk۱ یا Cyclin-dependent kinase۱، Cdc۲۵ یا ۲۵ Cell division cycle و CDKها یا Cyclin-dependent kinases)، پروتئین‌های ضد آپوپتوزی (Bcl۲ یا B-cell lymphoma۲، Bcl-Xl یا IAP، B-cell lymphoma-extra large Inhibitors of Apoptosis protein)، عوامل التهابی (TNF، اینترلوکین‌های ۱، ۶ و ۸)، عوامل پروتئاز، MMPها یا Matrix metalloproteinases و ... (۱۴، ۱۰).

۲. آنزیم‌های سیکلو اکسیژناز (COX-۲ یا Cyclooxygenase-۲)، لیپو اکسیژناز (LOX یا Lipoxygenases) و نیتریک اکسید سنتاز (iNOS) از آنزیم‌های مهم فرایند التهاب هستند و اختلال در تنظیم عملکرد آن‌ها، موجب ایجاد انواعی از سرطان‌ها و بیماری‌های التهابی می‌گردد. COX-۲ توسط سیتوکین‌های پیش‌التهابی، فعال می‌شود و موجب سنتز پروستوگلاندین‌ها (PG یا Prostaglandin) از آراشیدونیک اسید می‌گردد. PGها از حد واسط‌های التهاب هستند و افزایش سنتز آن‌ها موجب رشد تومور در انسان و حیوانات آزمایشگاهی می‌شود. LOX در سنتز لوکوترین‌ها از آراشیدونیک اسید نقش دارد. لوکوترین‌ها (Leukotrienes) نیز از حد واسط‌های التهاب هستند و با پیشرفت سرطان در ارتباطند (۳۹-۱۰).

یکی از راه‌های ایجاد التهاب، تولید گونه‌های فعال NO است. NO و مشتقات آن مثل پروکسی نیتریت، نقش مهمی در التهاب دارند و موجب پیشرفت تومور می‌شوند. آنزیم iNOS در سنتز NO از L-آرژنین نقش دارد. بیان بیش از حد و نابه‌جای iNOS و تولید زیاد و طولانی مدت NO با ایجاد سرطان و التهاب در ارتباط است (۳۹).

کورکومین باعث مهار عملکرد آنزیم‌های COX-۲، LOX و iNOS می‌گردد و بیان آن‌ها را اغلب در سطح رونویسی و تا حدودی در سطح ترجمه متوقف می‌کند و بدین‌ترتیب، از القای مسیرهای التهابی مرتبط با این آنزیم‌ها در سرطان جلوگیری می‌کند (۳۹).

۳. علاوه بر این، کورکومین به طور مستقیم می‌تواند موجب کاهش بیان سیتوکین‌های پیش‌التهابی مثل IL۶، IL۸، IL۱B، TNF، کموکاین‌ها و ... شود که نقش مهمی در التهاب ایفا می‌کنند. در نتیجه، کورکومین فعالیت ضد التهابی بسیار قوی نشان می‌دهد (۳).

تأثیر کورکومین بر روی تنظیم سیکل سلولی در سلول‌های سرطانی

اختلالات سیکل سلولی می‌تواند منجر به تکثیر کنترل نشده و فنوتیپ بدخیم سلول‌های سرطانی شود (۳۱). کنترل سیکل سلولی به چند طریق صورت می‌گیرد. آبشاری از فسفریلاسیون‌های پروتئینی که توسط سیکلین/CDKها صورت می‌گیرد، موجب پیشرفت چرخه‌ی سلولی در مراحل مختلف می‌گردد (۲۸). کمپلکس‌های سیکلین/CDK نقاط مختلف سیکل سلولی را تنظیم می‌کنند. کمپلکس پروتئین‌های سیکلین D (D۱، D۲، D۳) با CDK۴ و CDK۶ باعث پیشرفت چرخه‌ی سلولی از فاز G، کمپلکس سیکلین CDK۲/E موجب پیشرفت و ورود به فاز S، کمپلکس سیکلین CDK۲/A باعث پیشرفت فاز G۲

و کمپلکس سیکلین CDK۱/B ورود به فاز میتوز را تحریک می‌کند. بنابراین، سیکلین‌ها از تنظیم کننده‌های مثبت سیکل سلولی هستند (شکل ۲) (۳۱).

در نقطه‌ی G۱/S چرخه‌ی سلولی، کمپلکس سیکلین CDK۶،۴/D با فسفریلاسیون Rb (Retinoblastoma protein) باعث آزاد شدن عامل رونویسی E۲F می‌شود که ژن‌های لازم برای پیشرفت چرخه و ورود به فاز S را فعال می‌کند (۴۱-۴۰).

تنظیم منفی سیکل سلولی توسط مهار کننده‌های CDKها (CDK inhibitors) یا CKiها صورت می‌گیرد. دو خانواده‌ی متمایز از Ckiها بر اساس ساختار و هدف آن‌ها وجود دارد:

۱. خانواده‌ی Ink۴ ($P_{۱۹}$، $P_{۱۸}$، $P_{۱۶}$، $P_{۱۵}$) که به CDK۶،۴ متصل می‌شوند و از اتصال آن به سیکلین D جلوگیری می‌کنند.

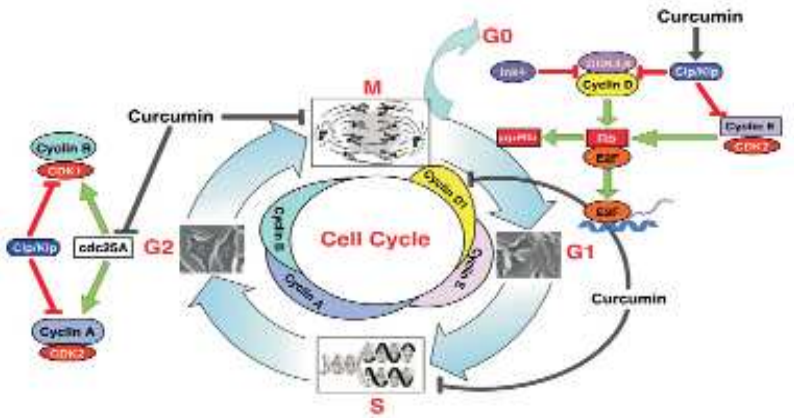
۲. خانواده‌ی Cip/Kip (CDK interacting protein/Kinase inhibitory protein) ($P_{۵۷}$، $P_{۲۷}$، $P_{۲۱}$) که هم به CDKها و هم به سیکلین‌ها متصل می‌شوند و تشکیل کمپلکس‌های متنوع سیکلین/CDK را مهار می‌کنند (۴۲).

هر گونه اختلال در تنظیم مسیرهای وابسته به سیکلین می‌تواند پیشرفت چرخه‌ی سلولی را به خطر اندازد. از طرف دیگر، افزایش بیان سیکلین D۱ در بسیاری از سرطان‌ها مشاهده شده است (۴۳).

کورکومین بیان CKiهای خانواده‌ی دوم مثل $P_{۲۱}$ و $P_{۲۷}$ را افزایش می‌دهد و در نتیجه، ارتباط سیکلین D۱ با CDK۶،۴ و ارتباط سیکلین E با CDK۲ را مهار می‌کند. بدین‌ترتیب، پیشبرد چرخه در فاز G۱ و S در سلول‌های سرطانی متوقف می‌گردد (۴۴).

از طرف دیگر، کورکومین از طریق مهار فعالیت پروموتر سیکلین D۱ و تقویت تجزیه‌ی سیکلین D۱، بیان آن را در سرطان‌های مختلف از جمله سر و گردن، کلون، مثانه، پستان، دهانه‌ی رحم و پانکراس، سرکوب می‌کند. به علاوه، کورکومین با سرکوب بیان سیکلین D۱ می‌تواند فسفریلاسیون Rb را کاهش دهد و در نتیجه، موجب مهار بیان ژن‌های مورد هدف E۲F برای پیشبرد چرخه‌ی سلولی گردد (۴۵).

کورکومین، فسفاتاز cdc۲۵A را نیز که برای فعال کردن سیکلین CDK۲/A و پیشبرد چرخه از G۱ به S نیاز است، مهار می‌کند. این فسفاتاز در برخی سرطان‌ها نقش آنکوژنیک دارد (شکل ۲) (۲۸).



شکل ۲. سیکل سلولی و تأثیر کورکومین بر مراحل مختلف آن در سلول‌های سرطانی (۲۸)

تأثیر کورکومین بر القای آپوپتوز در سلول‌های سرطانی

آپوپتوز نقش بسیار مهمی در فرایندهای فیزیولوژیکی و پاتوژیکی مختلف ایفا می‌کند (۴۶). فرار از آپوپتوز ویژگی اصلی سلول‌های توموری در پاسخ به استرس یا آسیب به DNA است که از طریق فعال سازی سیگنال‌های آنتی آپوپتوزی یا مهار سیگنال‌های پروآپوپتوزی در سلول‌های توموری رخ می‌دهد. مکانیسم‌های مختلفی برای غلبه بر این حالت وجود دارد و کورکومین موجب پیشبرد این مکانیسم‌ها می‌گردد. آپوپتوز از دو مسیر کلی شامل مسیر داخلی یا میتوکندریایی و مسیر خارجی یا رسپتورهای مرگ رخ می‌دهد (۴۷).

مسیر میتوکندریایی (داخلی)

در مسیر میتوکندریایی، استرس‌های سلولی مانند آسیب به DNA از طریق فعال کردن عامل رونویسی P۵۳ موجب بیان ژن‌های پروآپوپتوزی مثل Bad (Bcl-2-associated death promoter)، Bax (Bcl-2-associated X protein)، Puma (p53 upregulated modulator of apoptosis) و Noxa می‌شود. در غیاب سیگنال‌های آپوپتوزی، پروتئین ضد آپوپتوزی Bcl۲ با پروتئین پروآپوپتوزی Bax در غشای میتوکندری تشکیل هترودایمر می‌دهد و مانع از تشکیل هموداپمر Bax و القای آپوپتوز می‌گردد. در حضور سیگنال‌های آپوپتوزی، پروتئین پروآپوپتوزی Bad به Bcl۲ متصل می‌شود و مانع از اینترکشن آن با Bax می‌گردد. در نتیجه، پروتئین Bax در غشای میتوکندری تشکیل هموداپمر می‌دهد و باعث ایجاد منفذ در غشای میتوکندری، تخریب پتانسیل غشا و رها شدن پروتئین‌های القا کننده‌ی آپوپتوز (Apoptotic protease activating factor یا APAF) و سیتوکروم C از غشای میتوکندری می‌گردد. با اتصال سیتوکروم‌های C به عوامل APAF و اتصال پروکاسپاز۹، کمپلکس آپوپتوزوم تشکیل می‌شود و در نهایت، آبشارهای کاسپازی ۳، ۶ و ۷ فعال می‌گردد (۴۸).

کورکومین اغلب از مسیر وابسته به P۵۳ و با تأثیر بر مسیرهای داخلی و خارجی موجب القای آپوپتوز می‌گردد و به طور مستقیم یا غیر مستقیم ژن‌ها یا محصولات ژنی دخیل در مسیرهای مرگ سلولی را کنترل می‌کند (۲۸).

در ارتباط با مسیر میتوکندریایی آپوپتوز، کورکومین به چند طریق می‌تواند موجب القای این مسیر گردد:

۱. کورکومین موجب افزایش بیان عامل رونویسی P۵۳ و در نتیجه، افزایش بیان پروتئین پروآپوپتوزی Bax و القای آپوپتوز می‌گردد (۴۸).

۲. کورکومین به طور مستقیم موجب افزایش بیان پروتئین پروآپوپتوزی Bax و کاهش بیان پروتئین‌های ضد آپوپتوزی Bcl۲ و BclX۱ و در نتیجه، القای آپوپتوز می‌گردد (۴۸).

۳. کورکومین موجب افزایش نفوذ پذیری غشای میتوکندری، تورم و از دست رفتن پتانسیل غشا و رها شدن سیتوکروم‌ها به سیتوزول و فعال شدن آبشار کاسپازی و آپوپتوز می‌گردد (۱۰).

۴. IAPها از مهار کننده‌های کاسپازها هستند که به طور انتخابی به کاسپازهای ۳، ۷ و ۹ متصل می‌شوند و موجب مهار آن‌ها می‌گردند. افزایش بیان IAPها با ایجاد سرطان در ارتباط است. کورکومین

بیان IAPها را مهار می‌کند. XIAP (X-linked inhibitors of apoptosis protein) و Survivin از جمله IAPها هستند که توسط کورکومین مهار می‌گردند (۴۹).

۵. کورکومین شکست پروتئولیتیکی کاسپازهای ۸ و ۹ و فعال شدن کاسپازهای ۳ و۶ و۷ را القا می‌کند (۵۰).

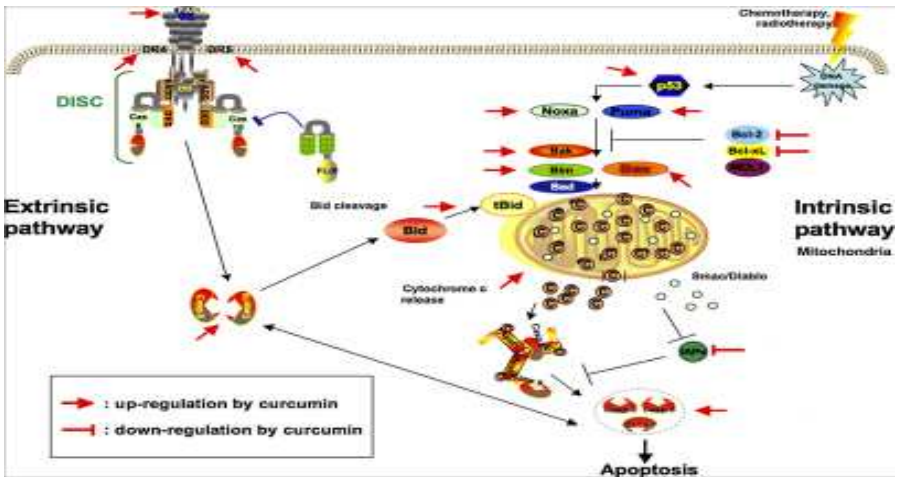
۶. کورکومین می‌تواند موجب تولید سریع گونه‌های فعال اکسیژن (ROS یا Reactive oxygen species) شود که به نوبه‌ی خود موجب آزاد شدن AIF از میتوکندری و انتقال آن به سیتوزول وسپس به هسته می‌گردد. AIF یک پروتئاز آپوپتوزی میتوکندری است که پس از انتقال به هسته، موجب تغلیظ کروماتین و تکه تکه شدن DNA و القای آپوپتوز می‌گردد (۵۱).

مسیر خارجی

در مسیر خارجی آپوپتوز یا مسیر رسپتورهای مرگ، برخی پروتئین‌های سلولی به نام عوامل مرگ نقش دارند که موجب القای آپوپتوز می‌شوند و از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به سیتوکین‌های TNF، Fas، TRAIL (TNF-related apoptosis inducing ligand) اشاره کرد که با اتصال به رسپتورهای خود و جذب پروتئین آداپتور FADD (Fas-associated protein with death domain)، سبب جذب و اتصال کاسپازهای آغازی ۸ و ۱۰ و فعال شدن آن‌ها می‌شوند. رسپتورهای مرگ نقش مهمی در ایجاد آپوپتوز دارند و می‌توانند ظرف چند ثانیه پس از اتصال لیگاند، آبشار کاسپازی را فعال نمایند و القای آپوپتوز از این مسیر بسیار سریع‌تر است (۴۸).

کورکومین بر روی مسیر آپوپتوز خارجی نیز اثر می‌گذارد و با هدف قرار دادن اتصال عوامل مرگ به رسپتورهای سطح سلولی خود، موجب القای این مسیر می‌گردد (۵۲).

کورکومین موجب افزایش سطوح بیانی و تنظیم مثبت بیان عوامل Fas و FADD و همچنین تقویت تجمع رسپتورهای Fas در غیاب لیگاند می‌گردد و بدین ترتیب موجب القای آپوپتوز خارجی در سلول‌های سرطانی می‌شود (۵۲، ۱۰).



شکل ۳. اهداف مختلف کورکومین در مسیرهای داخلی و خارجی آپوپتوز (۵۰)

گاهی در برخی از سلول‌های سرطانی ممکن است سیگنال رسپتورهای مرگ چندان قوی نباشد. در این حالت، کاسپاز آغازی ۸ فعال می‌شود و موجب شکستن پروتئولیتیکی پروتئین پروآپوپتوزی Bid (BH3 interacting-domain) از انتهای آمینی و ایجاد tBid (Truncated Bid) می‌گردد. tBid مریستیله می‌شود و به غشای میتوکندری منتقل می‌گردد و با جذب پروتئین پروآپوپتوزی Bax سبب فعال شدن آپوپتوز میتوکندریایی می‌گردد. در نتیجه، Bid سبب ارتباط رسپتورهای مرگ با آپوپتوز میتوکندریایی و راه اندازی سیگنال قوی آپوپتوز میتوکندریایی می‌شود. کورکومین می‌تواند شکست پروتئولیتیکی Bid را نیز تحریک کند (شکل ۳) (۵۳).

تأثیر کورکومین بر روی رگ‌زایی و متاستاز

رگ‌زایی یک مرحله‌ی ضروری برای رشد تومور و متاستاز است (۳۱). رگ‌زایی کنترل نشده، یک حالت پاتولوژیک است که اغلب با رشد تومور همراه است (۲). رگ‌زایی به واسطه‌ی ژن‌های القا کننده‌ی رگ‌زایی و مولکول‌های پیام رسان مثل VEGF (Vascular endothelial growth factor)، bFGF (Basic fibroblast growth factor)، EGF (Epidermal growth factor)، PDGF (Platelet-derived growth factor)، عوامل القایی با هیپوکسی (HIF-۱ یا Hypoxia-inducible factors-۱)، آنژیوپویتین ۱ و ۲ و ماتریکس متالوپروتئینازها (MMPs) تنظیم می‌گردد (۵۴).

کورکومین یک مهار کننده‌ی قوی رگ‌زایی است و تأثیرات ضد رگ‌زایی آن در تومورهای مختلف از جمله گلیوبلاستوما، کارسینومای کبد، پروستات و تخمدان مشخص شده است (۵۵). کورکومین بیان عوامل رشد القا کننده‌ی رگ‌زایی، آنزیم‌ها، عوامل رونویسی، آنژیوپویتین ۱ و ۲، MMP۲، MMP۹ و ... را مهار می‌کند و در نهایت منجر به کاهش تراکم مویرگ‌های جدید توموری می‌شود (۵۶).

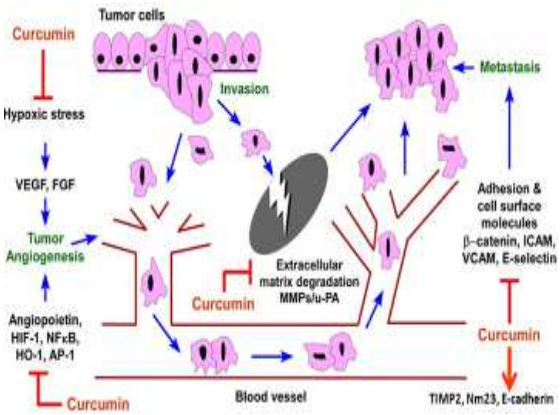
HIF۱α یک فعال کننده‌ی قوی رگ‌زایی است و کورکومین موجب مهار بیان آن نیز می‌شود (۵۷). AP۱ یک عامل رونویسی است که در پاسخ به هیپوکسی که یک شرایط محرک رگ‌زایی است، فعال می‌شود و در تبدیل سلول‌های اپیتلیال به مزانژیمال که مرحله‌ی اولیه در متاستاز است نیز نقش دارد و موجب بیان ژن‌های MMP و uPA (Urokinase plasminogen activator) که در رگ زایی و تهاجم تومور دخیل هستند، می‌گردد. کورکومین موجب مهار بیان این عامل رونویسی می‌گردد (۵۷).

بخشی از عملکرد ضد رگ‌زایی کورکومین با مهار فعالیت یک سرین پروتئیناز به نام uPA (فعال کننده‌ی اوروکیناز پلاسمینوژن) همراه است که در مهاجرت سلول‌های اندوتلیال و فعال شدن عوامل رگ‌زایی مانند FGF، VEGF و ... نقش دارد (۵۸).

علاوه بر تأثیرات مهاری بر روی رگ‌زایی، کورکومین تعدادی از مولکول‌های چسبنده‌ی سلولی را که در فرایندهای رشد تومور و متاستاز دخالت دارند، تحت تأثیر قرار می‌دهد (۳۱). کورکومین موجب کاهش بیان مولکول‌های چسبنده‌ی داخل سلولی (Intercellular adhesion molecule 1 یا ICAM-۱)، مولکول‌های چسبنده‌ی رگی (VCAM یا Vascular cell adhesion molecule)، E-selectin (Endothelial-selectin) و MMPها می‌شود که نقش

مهمی در چسبندگی سلولی و متاستاز ایفا می‌کنند (۲۸).

از طرف دیگر، کورکومین موجب افزایش بیان پروتئین‌های ضد متاستازی مختلف از جمله متالوپروتئیناز مهار کننده‌ی بافتی (TIMP۲)، ژن غیر متاستازی NM۲۳ و E-کادهرین‌ها می‌شود. E-کادهرین‌ها برای حفظ چسبندگی سلولی نیازند و فقدان آن‌ها موجب افزایش تمایل برای متاستاز می‌شود (شکل ۴) (۵۹).



شکل ۴. تأثیر کورکومین بر رگ‌زایی و متاستاز در سلول‌های سرطانی (۶۰)

دسترسی زیستی (Bioavailibility) کورکومین

با وجود خواص درمانی فوق‌العاده گسترده‌ای که تا کنون برای کورکومین بر شمرده شده است (۶۰)، پایداری و دسترسی زیستی به این ترکیب بعد از مصرف آن بسیار پایین است. این مسأله، استفاده از این ترکیب به عنوان یک عامل درمانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد (۶۱).

در سال‌های اخیر، گروه‌های تحقیقاتی بسیاری بر روی روش‌های بهبود پایداری زیستی این ترکیب و در نتیجه افزایش اثربخشی و کارامدی آن متمرکز شده‌اند (۶۲).

کورکومین به سختی در آب حل می‌شود و محدودیت اصلی استفاده از آن، حل شدن ضعیف و متابولیسم سریع آن است (۶۲) و به علاوه، جذب آن از طریق معده و روده بسیار ضعیف است (۳۸). مطالعات نشان داده‌اند که مصرف ۱۲ گرم در روز از کورکومین در انسان مشکلی ایجاد نمی‌کند (۶۳)؛ اما پایداری و جذب این ترکیب بسیار پایین است و با وجود اثرات بیولوژیک و درمانی امیدبخش آن، سطح پلاسمایی و بافتی این ترکیب به خاطر پایداری زیستی پایین، متابولیسم سریع و حذف سیستمیک آن از بدن، بسیار پایین است (۶۴).

کورکومین به طور ضعیفی توسط دستگاه گوارش انسان جذب می‌شود. سلول‌های روده مجهز به آنزیم‌هایی هستند که موجب تبدیل کورکومین به مواد دیگر می‌شوند و به علاوه، برخی پمپ‌های مولکولی کورکومین را به خارج از سلول‌های داخلی روده پمپ می‌کنند و در نتیجه، کمتر از ۱ درصد کورکومین مصرفی وارد جریان خون می‌شود و کبد بیشتر آن را تخریب می‌کند (۶۵).

امروزه راهکارهای جدیدی به منظور افزایش پایداری زیستی این ترکیب در حال بررسی و انجام است که از جمله‌ی آن‌ها می‌توان به موارد زیر اشاره کرد (۶۶، ۶۴):

۱. استفاده از یاورهایی (Adjuvants) مثل Piperine: استفاده از کورکومین به همراه Piperine که یک آلکالوئید عامل تندی فلفل سیاه است، از گلوکورونیداسیون (Glucuronidation) کورکومین جلوگیری می‌کند. گلوکورونیداسیون فرایندی است که طی آن گلوکورونیک اسید به یک سوبسترا مثل کورکومین یا داروها و توکسین‌ها متصل می‌شود و

موجب افزایش حلالیت و دفع آن‌ها از طریق ادرار و مدفوع می‌گردد. بخش عمده‌ای از ناپایداری کورکومین به این دلیل است و حدود ۷۵ درصد آن از طریق مدفوع و مقداری از طریق ادرار دفع می‌شود. یاورهایی مثل Piperine با این فرایند مخالفت می‌کنند. زمانی که حدود ۲۰ میلی‌گرم Piperine با ۲ گرم کورکومین به صورت خوراکی تجویز شود، سطوح سرمی کورکومین حدود ۲۰ برابر افزایش می‌یابد (۶۲).

۲. استفاده از کورکومین لیپوزومی: لیپوزوم‌ها سیستم‌های انتقالی برای داروهایی هستند که به طور ضعیفی حل می‌شوند. کورکومین لیپوزومی پایداری بیشتری در مقایسه با کورکومین آزاد دارد (۶۲).

۳. استفاده ار نانوپارتیکل‌های کورکومین: استفاده از نانوپارتیکل‌های پلیمری به نام نانوکورکومین موجب افزایش چند برابری در پایداری کورکومین می‌گردد. از جمله‌ی این نانوپارتیکل‌ها می‌توان به PLGA (Polylactic-co-glycolic acid) اشاره کرد که موجب افزایش ۲۲ برابری در دسترسی زیستی کورکومین در موش در مقایسه با حالت عادی می‌شود. برخی از نانوپارتیکل‌ها می‌توانند با لیگاند، کونجوگه شوند و اختصاصی یک سلول خاص عمل کنند (۶۷، ۶۲).

۴. استفاده از کمپلکس فسفولیپیدی کورکومین: استفاده از ترکیب کورکومین با فسفاتیدیل کولین موجب افزایش پایداری آن می‌گردد (۶۲).

۵. استفاده از آنالوگ‌های ساختاری کورکومین: آنالوگ‌های ساختاری کورکومین با ایجاد تغییراتی در ساختار کورکومین ایجاد می‌شوند و پایداری شیمیایی بهتر و اثرات ضد سرطانی و ضد التهابی بیشتری نسبت به خود کورکومین دارند (۶۸).

عوارض جانبی مصرف زردچوبه

زردچوبه یک ماده‌ی افزودنی به غذای روزانه‌ی انسان‌ها در اکثر جوامع است و تا کنون عوارض جانبی خطرناکی با مصرف آن گزارش نشده است (۱۳)؛ اما عوارض جانبی این ماده در موارد خاصی مشاهده شده است که باید مورد توجه قرار گیرد.

آلرژی: تماس با زردچوبه در افرادی که به گیاهان خانواده‌ی زنجبیل حساسیت دارند، موجب حساسیت پوستی می‌شود (۷۰-۶۹).

عوارض گوارشی: مصرف دوز بالای این گیاه به خصوص در طولانی مدت موجب عوارض گوارشی می‌شود. سوزش معده در افرادی که زردچوبه را برای درمان زخم معده مصرف می‌کنند، مشاهده شده است (۷۱).

عوارض کبدی: مصرف زردچوبه ممکن است موجب تحریک در ترشح و انقباضات کیسه‌ی صفرا شود؛ از این رو، تجویز آن به افراد مبتلا به سنگ صفرا، یرقان ناشی از انسداد مجاری صفراوی و کولیک حاد مجاری صفراوی پیشنهاد نمی‌شود (۷۲).

نتیجه‌گیری

هزاران سال است که کورکومین برای موارد درمانی متعددی مورد استفاده قرار گرفته است و در سال‌های اخیر، پتانسیل درمانی فوق‌العاده‌ی آن در برابر بیماری‌های انسانی مختلف از جمله سرطان، بیماری‌های قلبی- عروقی، دیابت، آرتریت، بیماری‌های نورولوژیکی، ایدز و بسیاری از بیماری‌های دیگر ثابت شده است؛ به طوری که بیش

از ۴۰۰۰ مقاله در PubMed در ارتباط با کورکومین به چاپ رسیده است. مطالعات بسیاری در ارتباط با عملکردهای بالقوه‌ی کورکومین در حیوانات انجام شده است؛ اما به منظور تأیید این یافته‌ها در انسان، مطالعات بیشتری نیاز است. این فراورده‌ی طبیعی می‌تواند مسیرهای سیگنالینگ متعددی را تنظیم کند و اهداف مولکولی مختلفی را تحت تأثیر قرار دهد. هر چند مصرف کورکومین در انسان بسیار امن است، اما پایداری زیستی پایین این ترکیب، استفاده از آن را به عنوان یک عامل درمانی محدود کرده است. بنابراین راهکارهای متعددی در زمینه‌ی بهبود پایداری زیستی این ترکیب در دست انجام است و تحقیقات هنوز در مراحل ابتدایی است. با این حال، هزینه‌ی پایین، امنیت فارماکولوژیکی، کارامدی و اهداف مولکولی متعدد، کورکومین را به فراورده‌ای امیدبخش برای پیشگیری و درمان بیماری‌های انسانی مختلف تبدیل کرده است. هر چند مطالعات بیشتری برای دستیابی به تمام فواید درمانی کورکومین نیاز است.

References

1. Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. Trends Pharmacol Sci 2009; 30(2): 85-94.
2. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. Life Sci 2006; 78(18): 2081-7.
3. Jagetia GC, Aggarwal BB. "Spicing up" of the immune system by curcumin. J Clin Immunol 2007; 27(1): 19-35.
4. Kiuchi F, Goto Y, Sugimoto N, Akao N, Kondo K, Tsuda Y. Nematocidal activity of turmeric: synergistic action of curcuminoids. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1993; 41(9): 1640-3.
5. Pelletier J, Vogel A. Examen chimique de la racine de Curcuma. J Pharm 1815; i: 289-300.
6. Vogel AJ. Sur la Curcumine. Pharm Chem 1842; 3: 20-7.
7. Milobedzka J, Kostanecki SV, Lampe V. Zur Kenntnis des Curcumins. Berichte der Deutschen Chemischen. Gesellschaft 1910; 43: 2163-70.
8. Lampe V, Milobedzka J. Studien über Curcumin. Berichte der deutschen chemischen Gesellschaft 1913; 46(2): 2235-40.
9. Srinivasan KR. A chromatographic study of the curcuminoids in curcuma Longa, L. Journal of Pharmacy and Pharmacology 1953; 5(1): 448-57.
10. Ravindran J, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin and cancer cells: how many ways can curry kill tumor cells selectively? AAPS J 2009; 11(3): 495-510.
11. Tonnesen HH, Karlsen J. Studies on curcumin and curcuminoids. VI. Kinetics of curcumin degradation in aqueous solution. Z Lebensm Unters Forsch 1985; 180(5): 402-4.
12. Sharma RA, Gescher AJ, Steward WP. Curcumin: the story so far. Eur J Cancer 2005; 41(13): 1955-68.
13. Singh S. From exotic spice to modern drug? Cell 2007; 130(5): 765-8.
14. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. Int J Biochem Cell Biol 2009; 41(1): 40-59.
15. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. Anticancer Res 2003; 23(1A): 363-98.
16. Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: getting back to the roots. Ann N Y Acad Sci 2005; 1056: 206-17.
17. Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubeda OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS, et al. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. J Biol Chem 2005; 280(7): 5892-901.
18. Zhang L, Fiala M, Cashman J, Sayre J, Espinosa A, Mahanian M, et al. Curcuminoids enhance amyloid-beta uptake by macrophages of Alzheimer's disease patients. J Alzheimers Dis 2006; 10(1): 1-7.
19. Puglielli L, Tanzi RE, Kovacs DM. Alzheimer's disease: the cholesterol connection. Nat Neurosci 2003; 6(4): 345-51.
20. Park SY, Kim DS. Discovery of natural products from Curcuma longa that protect cells from beta-amyloid insult: a drug discovery effort against Alzheimer's disease. J Nat Prod 2002; 65(9): 1227-31.

21. Kim GY, Kim KH, Lee SH, Yoon MS, Lee HJ, Moon DO, et al. Curcumin inhibits immunostimulatory function of dendritic cells: MAPKs and translocation of NF-kappa B as potential targets. J Immunol 2005; 174(12): 8116-24.
22. Frautschy SA, Hu W, Kim P, Miller SA, Chu T, Harris-White ME, et al. Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of Abeta-induced cognitive deficits and neuropathology. Neurobiol Aging 2001; 22(6): 993-1005.
23. Ringman JM, Frautschy SA, Cole GM, Masterman DL, Cummings JL. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. Curr Alzheimer Res 2005; 2(2): 131-6.
24. Zhou H, Beevers CS, Huang S. The targets of curcumin. Curr Drug Targets 2011; 12(3): 332-47.
25. Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution. Cancer Lett 2008; 267(1): 133-64.
26. Boon H, Wong J. Botanical medicine and cancer: a review of the safety and efficacy. Expert Opin Pharmacother 2004; 5(12): 2485-501.
27. Wargovich MJ. Nutrition and cancer: the herbal revolution. Curr Opin Clin Nutr Metab Care 1999; 2(5): 421-4.
28. Sa G, Das T. Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death. Cell Div 2008; 3: 14.
29. Sarkar FH, Li Y, Wang Z, Padhye S. Lesson learned from nature for the development of novel anti-cancer agents: implication of isoflavone, curcumin, and their synthetic analogs. Curr Pharm Des 2010; 16(16): 1801-12.
30. Toda S, Miyase T, Arichi H, Tanizawa H, Takino Y. Natural antioxidants. III. Antioxidative components isolated from rhizome of Curcuma longa L. Chem Pharm Bull (Tokyo) 1985; 33(4): 1725-8.
31. Wilken R, Veena MS, Wang MB, Srivatsan ES. Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. Mol Cancer 2011; 10: 12.
32. Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFkappaB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases. JPEN J Parenter Enteral Nutr 2006; 30(1): 45-51.
33. Garodia P, Ichikawa H, Malani N, Sethi G, Aggarwal BB. From ancient medicine to modern medicine: ayurvedic concepts of health and their role in inflammation and cancer. J Soc Integr Oncol 2007; 5(1): 25-37.
34. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci 2008; 9(1): 46-56.
35. Pahl HL. Activators and target genes of Rel/NF-kappaB transcription factors. Oncogene 1999; 18(49): 6853-66.
36. Luo JL, Kamata H, Karin M. IKK/NF-kappaB signaling: balancing life and death--a new approach to cancer therapy. J Clin Invest 2005; 115(10): 2625-32.
37. Solt LA, May MJ. The IkappaB kinase complex: master regulator of NF-kappaB signaling. Immunol Res 2008; 42(1-3): 3-18.
38. Epstein J, Sanderson IR, Macdonald TT. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. Br J Nutr 2010; 103(11): 1545-57.
39. Oyagbemi AA, Saba AB, Ibraheem AO. Curcumin: from food spice to cancer prevention. Asian Pac J Cancer Prev 2009; 10(6): 963-7.
40. Delston RB, Harbour JW. Rb at the interface between cell cycle and apoptotic decisions. Curr Mol Med 2006; 6(7): 713-8.
41. Kato J, Matsushime H, Hiebert SW, Ewen ME, Sherr CJ. Direct binding of cyclin D to the retinoblastoma gene product (pRb) and pRb phosphorylation by the cyclin D-dependent kinase CDK4. Genes Dev 1993; 7(3): 331-42.
42. Canepa ET, Scassa ME, Ceruti JM, Marazita MC, Carcagno AL, Sirkin PF, et al. INK4 proteins, a family of mammalian CDK inhibitors with novel biological functions. IUBMB Life 2007; 59(7): 419-26.
43. Yu Q, Geng Y, Sicinski P. Specific protection against breast cancers by cyclin D1 ablation. Nature 2001; 411(6841): 1017-21.
44. Park MJ, Kim EH, Park IC, Lee HC, Woo SH, Lee JY, et al. Curcumin inhibits cell cycle progression of immortalized human umbilical vein endothelial (ECV304) cells by up-regulating cyclin-dependent kinase inhibitor, p21WAF1/CIP1, p27KIP1 and p53. Int J Oncol 2002; 21(2): 379-83.
45. Srivastava RK, Chen Q, Siddiqui I, Sarva K, Shankar S. Linkage of curcumin-induced cell cycle arrest and apoptosis by cyclin-dependent kinase inhibitor p21(/WAF1/CIP1). Cell Cycle 2007; 6(23): 2953-61.
46. Hengartner MO. The biochemistry of apoptosis. Nature 2000; 407(6805): 770-6.
47. Wyllie AH, Kerr JF, Currie AR. Cell death: the significance of apoptosis. Int Rev Cytol 1980; 68: 251-306.
48. Pongrakhananon V, Rojanasakul Y. Anticancer Properties of Curcumin. In: Gali-Muhtasib H, editor. Advances in Cancer Therapy.Rijeka, Croatia: InTech; 2011. p. 345-68.

49. Kunnumakkara AB, Guha S, Krishnan S, Diagaradjane P, Gelovani J, Aggarwal BB. Curcumin potentiates antitumor activity of gemcitabine in an orthotopic model of pancreatic cancer through suppression of proliferation, angiogenesis, and inhibition of nuclear factor-kappaB-regulated gene products. Cancer Res 2007; 67(8): 3853-61.
50. Reuter S, Eifes S, Dicato M, Aggarwal BB, Diederich M. Modulation of anti-apoptotic and survival pathways by curcumin as a strategy to induce apoptosis in cancer cells. Biochem Pharmacol 2008; 76(11): 1340-51.
51. Thayyullathil F, Chathoth S, Hago A, Patel M, Galadari S. Rapid reactive oxygen species (ROS) generation induced by curcumin leads to caspase-dependent and -independent apoptosis in L929 cells. Free Radic Biol Med 2008; 45(10): 1403-12.
52. Lu HF, Lai KC, Hsu SC, Lin HJ, Yang MD, Chen YL, et al. Curcumin induces apoptosis through FAS and FADD, in caspase-3-dependent and -independent pathways in the N18 mouse-rat hybrid retina ganglion cells. Oncol Rep 2009; 22(1): 97-104.
53. Anto RJ, Mukhopadhyay A, Denning K, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) induces apoptosis through activation of caspase-8, BID cleavage and cytochrome c release: its suppression by ectopic expression of Bcl-2 and Bcl-xl. Carcinogenesis 2002; 23(1): 143-50.
54. Cao Y, Liu Q. Therapeutic targets of multiple angiogenic factors for the treatment of cancer and metastasis. Adv Cancer Res 2007; 97: 203-24.
55. Barrascout E, Medioni J, Scotte F, Ayllon J, Mejean A, Cuenod CA, et al. [Angiogenesis inhibition: review of the activity of sorafenib, sunitinib and bevacizumab]. Bull Cancer 2010; 97: 29-43.
56. Yoysungnoen P, Wirachwong P, Bhattarakosol P, Niimi H, Patumraj S. Effects of curcumin on tumor angiogenesis and biomarkers, COX-2 and VEGF, in hepatocellular carcinoma cell-implanted nude mice. Clin Hemorheol Microcirc 2006; 34(1-2): 109-15.
57. Bae MK, Kim SH, Jeong JW, Lee YM, Kim HS, Kim SR, et al. Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1. Oncol Rep 2006; 15(6): 1557-62.
58. Bhandarkar SS, Arbiser JL. Curcumin as an inhibitor of angiogenesis. Adv Exp Med Biol 2007; 595: 185-95.
59. Ray S, Chattopadhyay N, Mitra A, Siddiqi M, Chatterjee A. Curcumin exhibits antimetastatic properties by modulating integrin receptors, collagenase activity, and expression of Nm23 and E-cadherin. J Environ Pathol Toxicol Oncol 2003; 22(1): 49-58.
60. Hossain DM, Bhattacharyya S, Das T, Sa G. Curcumin: the multi-targeted therapy for cancer regression. Front Biosci (Schol Ed) 2012; 4: 335-55.
61. Ireson CR, Jones DJ, Orr S, Coughtrie MW, Boocock DJ, Williams ML, et al. Metabolism of the cancer chemopreventive agent curcumin in human and rat intestine. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2002; 11(1): 105-11.
62. Grynkiewicz G, Slifirski P. Curcumin and curcuminoids in quest for medicinal status. Acta Biochim Pol 2012; 59(2): 201-12.
63. Del Prete A, Scalera A, Iadevaia MD, Miranda A, Zulli C, Gaeta L, et al. Herbal products: benefits, limits, and applications in chronic liver disease. Evid Based Complement Alternat Med 2012; 2012: 837939.
64. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. Mol Pharm 2007; 4(6): 807-18.
65. Shehzad A, Wahid F, Lee YS. Curcumin in cancer chemoprevention: molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials. Arch Pharm (Weinheim) 2010; 343(9): 489-99.
66. Maiti K, Mukherjee K, Gantait A, Saha BP, Mukherjee PK. Curcumin-phospholipid complex: Preparation, therapeutic evaluation and pharmacokinetic study in rats. Int J Pharm 2007; 330(1-2): 155-63.
67. Tsai YM, Jan WC, Chien CF, Lee WC, Lin LC, Tsai TH. Optimised nano-formulation on the bioavailability of hydrophobic polyphenol, curcumin, in freely-moving rats. Food Chemistry 2011; 127(3): 918-25.
68. Mimeault M, Batra SK. Potential applications of curcumin and its novel synthetic analogs and nanotechnology-based formulations in cancer prevention and therapy. Chin Med 2011; 6: 31.
69. Liddle M, Hull C, Liu C, Powell D. Contact urticaria from curcumin. Dermatitis 2006; 17(4): 196-7.
70. Kiec-Swierczynska M, Krecisz B. Occupational allergic contact dermatitis due to curcumin food colour in a pasta factory worker. Contact Dermatitis 1998; 39(1): 30-1.
71. Van Dau N, Ham NN, Khac DH, Lam NT, Son PT, Tan NT, et al. The effects of a traditional drug, turmeric (Curcuma longa), and placebo on the healing of duodenal ulcer. Phytomedicine 1998; 5(1): 29-34.
72. Rasyid A, Lelo A. The effect of curcumin and placebo on human gall-bladder function: an ultrasound study. Aliment Pharmacol Ther 1999; 13(2): 245-9.

Journal of Isfahan Medical School
Received: 12.10.2013
Vol. 31, No. 265, 3rd Week, February 2014
Accepted: 07.01.2013

Biological and Anticancer Effects of Curcumin

Elaheh Kamali MSc[1], Kamran Ghaedi PhD[2], Padideh Karimi MSc[1], Parisa Kheradmand MSc[1], Manoochehr Tavassoli PhD[3]

Review Article

Abstract

Turmeric is the general name for *Curcuma Longa*, an Indian spice belonging to the ginger family. Due to its various applications as a spice, coloring agent etc., turmeric has been used widely for the treatment of various illnesses such as arthritis, ulcers, jaundice, wounds, fever, trauma and skin diseases. The medicinal properties of turmeric are mainly due to presence of a component in the rhizome termed curcumin. The mechanisms by which curcumin exerts its anticancer effects are discussed in this paper. Curcumin has antioxidant, antibacterial, antifungal, antiviral, anti-inflammatory, antiproliferative, and proapoptotic effects. Especially, it has therapeutic applications against different cancers and could be used as a preventive agent. Curcumin induces anticancer activities by prevention of inflammation and proliferation of cancerous cells. Furthermore, it induces apoptosis and prevents metastasis.

Keywords: Curcumin, Cancer, Inflammation, Bioavailability

Citation: Kamali E, Ghaedi K, Karimi P, Kheradmand P, Tavassoli M. **Biological and Anticancer Effects of Curcumin.** J Isfahan Med Sch 2014; 31(265): 2097-112

1- Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
2- Associate Professor, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan AND Department of Cellular Biotechnology, Cell Science Research Center, Royan Institute for Biotechnology, Isfahan, Iran
3- Associate Professor, Department of Biology, School of Sciences, University of Isfahan, Isfahan, Iran
Corresponding Author: Kamran Ghaedi PhD, Email: kamranghaedi@yahoo.com