

نقش کورکومین در پیش‌گیری و درمان سرطان روده‌ی بزرگ و مکانیسم‌های آن

ریحانه مرادی مرجانه^۱، سید مهدی حسینیان^۲، امیر آوان^۳، مجید خزاعی^۴

مقاله مروری

چکیده

سرطان روده‌ی بزرگ، چهارمین سرطان شایع و سومین عامل مرگ ناشی از سرطان در دنیا می‌باشد. شیمی‌درمانی به همراه جراحی، از روش‌های رایج درمان این بیماری است. داروهای سائوتوتوکسیک مختلفی نظیر ۵-فلورواوراسیل، اگزالی پلاتین و لوکوپورین، برای بیماران تجویز می‌گردد، اما استفاده‌ی هم‌زمان از چند داروی سائوتوتوکسیک، عوارض بسیار زیادی برای بیماران به همراه دارد. از طرف دیگر، شناسایی ترکیبات جدید که منجر به افزایش پاسخ به داروها، کاهش دز مصرفی و کاهش عوارض جانبی داروهای شیمی‌درمانی گردد، بسیار حایز اهمیت خواهد بود. کورکومین، یک ماده با منشأ گیاهی است که اثرات آنتی‌اکسیدانی، ضد التهابی، ضد باکتری و ... آن در بسیاری از مطالعات مورد بررسی و تأیید قرار گرفته است. همچنین، اثرات ضد توموری این ترکیب، در مطالعات پیش‌بالینی و مراحل I و II انسانی در سرطان‌های مختلف مانند پروستات، پستان، روده‌ی بزرگ و پانکراس مورد بررسی قرار گرفته است که نتایج بعضی از این مطالعات، حاکی از اثربخشی، تحمل بهتر بیمار به درمان و افزایش کیفیت زندگی بیماران بوده است. در این مقاله‌ی مروری، به بررسی اثرات کورکومین در سرطان روده‌ی بزرگ و مکانیسم آن پرداخته شد.

واژگان کلیدی: کورکومین، سرطان، روده‌ی بزرگ

ارجاع: مرادی مرجانه ریحانه، حسینیان سید مهدی، آوان امیر، خزاعی مجید. نقش کورکومین در پیش‌گیری و درمان سرطان روده‌ی بزرگ و

مکانیسم‌های آن. مجله دانشکده پزشکی اصفهان ۱۳۹۶؛ ۳۵ (۴۱): ۹۶۹-۹۷۷

دیابت نوع ۲، اضافه وزن یا چاقی، عدم فعالیت فیزیکی و مصرف سیگار و الکل می‌باشند. علاوه بر آن، مصرف رژیم غذایی با گوشت قرمز بالا و میوه و سبزیجات و غلات کامل پایین، می‌تواند خطر ابتلا به سرطان روده‌ی بزرگ را افزایش دهد (۳). با توجه به اهمیت موضوع، شناسایی زود هنگام سرطان روده‌ی بزرگ در پیش‌گیری و درمان این سرطان نقش مهمی دارد.

درمان سرطان روده‌ی بزرگ، بسته به مرحله و جایگاه تومور تفاوت دارد. حذف تومور به روش جراحی همراه با پرتودرمانی و شیمی‌درمانی، از روش‌های درمانی است. در بین رژیم‌های مختلف شیمی‌درمانی، رژیم ترکیبی Oxaliplatin و 5-fluorouracil شایع‌ترین رژیم درمانی مورد استفاده است (۴). با وجود پیشرفت‌های اخیر در غربالگری و درمان سرطان روده‌ی بزرگ، هنوز درمانی برای سرطان متاستاتیک یافت نشده است. علاوه بر آن، با افزایش مقاومت به داروهای شیمی‌درمانی، عود مجدد تومور یکی از مشکلات اصلی

سرطان روده‌ی بزرگ

سرطان روده‌ی بزرگ، یک بیماری کشنده است که در زنان و مردان با نسبت مساوی ایجاد می‌شود (۱). بین زمینه‌ی ژنتیکی و وقوع سرطان روده‌ی بزرگ، ارتباط قوی وجود دارد. خطر ابتلا در افرادی که یکی از بستگان درجه‌ی اول آن‌ها به این سرطان مبتلا شده است، نسبت به افرادی که سابقه‌ی فامیلی ندارند، ۲-۳ برابر بیشتر است. در حدود ۵ درصد بیماران سرطان روده‌ی بزرگ، یک سندرم ژنتیکی دارند که علت بیماری است. Hereditary nonpolyposis colon cancer (HNPCC) و Familial adenomatous polyposis (FAP) دو سندرم ژنتیکی هستند که با سرطان روده‌ی بزرگ ارتباط قوی دارند. HNPCC مسؤول ۲-۴ درصد و FAP مسؤول ۱ درصد از همه‌ی موارد سرطان روده‌ی بزرگ است (۲).

همچنین، سندرم روده‌ی تحریک پذیر، کولیت اولسرو و بیماری کرون، از عوامل خطر ابتلا به این سرطان هستند. سایر عوامل شامل

۱- دانشجوی دکتری، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۲- استادیار، گروه بیوشیمی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات سندرم متابولیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۳- استادیار، گروه فن‌آوری‌های نوین، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات سرطان، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۴- استاد، گروه فیزیولوژی، دانشکده‌ی پزشکی و مرکز تحقیقات التهاب نوروزنیک، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

مبارزه با این سرطان است. با در نظر گرفتن این محدودیت‌ها، مداخلات پیش‌گیری کننده، توجه و تلاش فراوان محققین را به خود جلب کرده است.

امروزه، از گیاهان دارویی و اجزای مؤثر آن‌ها برای پیش‌گیری و درمان انواع سرطان‌ها استفاده می‌شود. این ترکیبات ارزان است و عوارض جانبی کمتری دارد و در کتب مذهبی به اهمیت استفاده از آن‌ها در درمان بیماری‌ها اشاره شده است. کورکومین، یک ترکیب پلی‌فنولیک است که از ادویه‌ی زردچوبه که عضوی از خانواده‌ی زنجبیلیان است، به دست می‌آید (۵). این ترکیب، با دارا بودن اثرات ضد التهابی و ضد سرطانی در طی ۴-۳ دهه‌ی اخیر، بسیار مورد توجه بوده است. مطالعات *In vivo* و *In vitro* متعدد نشان می‌دهند که کورکومین چندین مولکول درگیر در مسیرهای سیگنالینگ سرطان روده‌ی بزرگ را تنظیم می‌کند (۶). فهم مکانیسم عملکرد این ترکیب در فعال کردن یا غیر فعال کردن مسیرهای ژنتیک، اطلاعات مهمی برای پیشرفت روش‌های درمانی سرطان روده‌ی بزرگ ایجاد خواهد کرد.

سرطان در ایران باشد. از علل دیگر بروز این سرطان، غربی شدن سبک زندگی و افزایش عوامل خطر محیطی، رژیم غذایی پر چرب و کم فیبر، چاقی و عدم فعالیت فیزیکی، مصرف سیگار و الکل می‌باشد (۱۲). توزیع این سرطان در ایران در شهرهای مختلف نیز تفاوت دارد. در سال ۱۳۹۴، میزان بروز استاندارد شده‌ی سنی در ایران از ۲/۳۴ (سیستان و بلوچستان) تا ۱۷/۶۲ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر (تهران) متفاوت بود (۱۳). در بین همه‌ی موارد ثبت شده‌ی سرطان روده‌ی بزرگ در بین سال‌های ۲۰۰۸-۲۰۰۳ در ایران ۶۱/۸۳ درصد سرطان کولون، ۲۷/۵۴ درصد سرطان رکتال، ۷/۴۶ درصد سرطان رکتوسیگموئید و ۳/۱ درصد سرطان آنال بود (۷). نکته‌ی قابل توجه این است که به نظر می‌رسد، سن شروع بیماری در ایران در مقایسه با کشورهای غربی پایین‌تر باشد. این بیماری، به طور معمول در افراد با سن بیشتر از ۵۵ سال دیده می‌شود (۱۴)، اما در ایران نیمی از افراد مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ سن کمتر از ۵۰ سال دارند (۱۵). میزان بقای این بیماری در جهان ۱۳-۶۶ درصد و در ایران ۵۰-۴۷ درصد برآورد شده است (۱۳).

اپیدمیولوژی سرطان روده‌ی بزرگ

اگر پیش‌آگهی سرطان روده‌ی بزرگ در مراحل اولیه تشخیص داده شود، بسیار مطلوب است؛ اما کمتر از ۴۰ درصد موارد سرطان روده‌ی بزرگ در مراحل اولیه که تومور موضعی است، تشخیص داده می‌شود (۱۶). برنامه‌های غربالگری برای افراد با سن بیشتر از ۵۰ سال توصیه می‌شود (۱۷). با افزایش موارد ابتلا به سرطان روده‌ی بزرگ، پیش‌بینی می‌شود که این بیماری به عامل مهم مرگ و میر در کشورهای آسیایی تبدیل شود. در سال ۲۰۲۰، در حدود ۱۵ میلیون مورد جدید سرطان روده‌ی بزرگ و یک میلیون مرگ بر اثر سرطان روده‌ی بزرگ پیش‌بینی می‌شود (۱۰).

سرطان روده‌ی بزرگ، یکی از شایع‌ترین سرطان‌ها در جهان و نیز در ایران است (۷). بیشترین میزان بروز این سرطان در کشورهای اروپای شرقی و آسیایی و کمترین میزان بروز آن در کشورهای آفریقایی، آمریکای جنوبی و مرکزی و جنوب آسیا گزارش شده است. این سرطان، دومین سرطان شایع در زنان پس از سرطان پستان و سومین سرطان شایع در مردان پس از سرطان ریه و پروستات شناخته شده است (۸). این سرطان، در ایران نسبت به سایر سرطان‌ها شیوع کمتری دارد. در ایران، سرطان روده‌ی بزرگ پنجمین سرطان شایع در مردان و سومین سرطان شایع در زنان است (۹). اختلاف اصلی مشاهده شده بین توزیع سرطان روده‌ی بزرگ در جهان به علت اختلاف در سبک زندگی و عوامل محیطی است (۱۰). کشورهای توسعه یافته و صنعتی، میزان بالای سرطان روده‌ی بزرگ دارند (۱۱).

کورکومین

زردچوبه از گیاه *Curcuma longa* به دست می‌آید. این ترکیب، دارای خواص درمانی متعددی است و در کشورهای شرق آسیا به طور گسترده در درمان و ضد عفونی کردن زخم استفاده می‌شود. ادویه‌ی زردچوبه تا دز ۱۲ گرم در روز به عنوان یک مکمل غذایی تحمل می‌شود و پودر آن دارای ۷۷ درصد *Curcumin*، ۱۷ درصد *Bisdemethoxycurcumin* و ۳ درصد *Demethoxycurcumin* است (شکل ۱). کورکومین، یک ترکیب پلی‌فنول با ساختار مولکولی *1,7bis(4-hydroxy 3-methoxyphenol)1,6-heptadiene 3,5dione* است (۱۸). کورکومین، اثرات زیست‌شناختی مختلفی نظیر ضد التهاب، آنتی‌اکسیدان، ضد باکتریال، ضد انعقاد خون و غیره دارد. علاوه بر آن، مطالعات اخیر نشان می‌دهد که این ترکیب، دارای اثر ضد سرطانی در سرطان پستان، کبد، ریه، پوست، روده‌ی بزرگ و پانکراس می‌باشد (۱۹-۲۰).

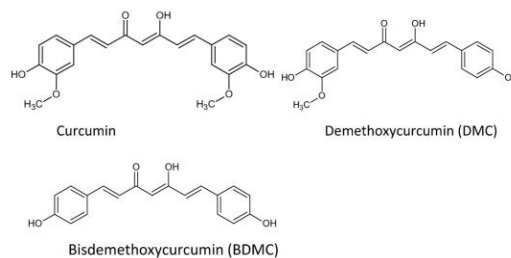
مطالعات اپیدمیولوژیک در سال‌های اخیر، روند رو به رشدی از سرطان کولورکتال را در ایران گزارش نموده‌اند. در یک مطالعه، موارد سرطان روده‌ی بزرگ در یک دوره‌ی ۱۰ ساله بین سال‌های ۲۰۰۹-۲۰۰۰ در ایران بررسی شد. در طی این دوره، ۳۶۶۵۰ مورد سرطان روده‌ی بزرگ ثبت شده بود. تعداد موارد سرطان روده‌ی بزرگ از ۸۱۳ مورد در سال ۲۰۰۰ به ۶۲۱۰ مورد در سال ۲۰۰۹ افزایش پیدا کرده بود. میزان بروز استاندارد شده در مردان از ۱/۶ در سال ۲۰۰۰ به ۱۱/۳ در سال ۲۰۰۹ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر و در زنان از ۱/۶ به ۱۰/۹ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر افزایش پیدا کرده بود. افزایش موارد سرطان روده‌ی بزرگ، می‌تواند به علت بهبود سیستم‌های ثبت موارد

اونکوژنیک می‌گردد (۲). کورکومین با کاهش عوامل رشد درگیر در فرایند آنژیوژنز نظیر Epidermal growth factor receptor (EGFR) و Vascular endothelial growth factor (VEGF) و گیرنده‌ی آن VEGFR، سبب کاهش ایجاد عروق جدید می‌شود (۲۶). آنژیوژنز، نقش مهمی در پیشرفت سرطان و متاستاز آن دارد.

کورکومین بر روی ژن‌های سرکوبگر تومور نیز تأثیر دارد. ژن‌های سرکوب کننده‌ی تومور، نقش مهمی در مهار پیدایش تومور ایفا می‌کنند. وقتی یک تغییر یا جهش در یک ژن سرکوب کننده‌ی تومور اتفاق می‌افتد، این ژن توانایی خود را برای انجام عملکرد طبیعی از دست می‌دهد. ژن سرکوب کننده‌ی تومور p53 پیشرو همه‌ی ژن‌های سرکوب کننده‌ی تومور است و مسیرهای سلولی و مولکولی مختلفی را تنظیم و از تشکیل تومور جلوگیری می‌کند (۲۷).

کورکومین، سبب افزایش بیان ژن p53 در بیماران مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ می‌گردد (۲۸). یک ژن سرکوب کننده‌ی تومور دیگر، PTEN Phosphatase and tensin homolog است که نقش مهمی در پیشرفت چرخه‌ی سلولی و آپوپتوز ایفا می‌کند. آنالوگ کورکومین، سبب افزایش بیان PTEN در رده‌های سلولی سرطان کولورکتال مقاوم به شیمی‌درمانی می‌شود (۲۹). همچنین، کورکومین با کاهش بیان Survivin که به خانواده‌ی پروتئین‌های مهار کننده‌ی آپوپتوز (Inhibitor of apoptosis یا IAP) تعلق دارد، سبب مهار تهاجم سلول‌های سرطان کولون و افزایش بیان کاسپازها می‌شود (۳۰). از طرف دیگر، کورکومین سبب کاهش پروتئین‌های آنتی‌آپوپتوتیک Bcl-2 B-cell lymphoma 2 و Bcl-xL B-cell lymphoma-extra large و نسبت Bcl-2/Bax می‌شود (۳۱). گیرنده‌ی هسته‌ای Peroxisome proliferator-activated receptor gamma (PPAR- γ) نیز توسط کورکومین فعال می‌شود. فعال شدن این گیرنده، با القای تمایز و مهار تکثیر سلولی ارتباط دارد (۳۲).

اثر کورکومین بر مسیر سیگنالینگ سلولی PI3K/Akt Protein kinase B phosphatidylinositol 3-kinases (PKB) که نقش مهمی در بقا، تکثیر و مهاجرت سلول‌ها و نیز آنژیوژنز دارد، بررسی شده است (۳۳-۳۴). کورکومین، سبب تعدیل مسیر PI3K/Akt در سلول‌های سرطان کولون می‌شود (۳۵). همچنین، کورکومین سبب کاهش فعالیت مسیر سیگنالینگ سلولی Wnt/ β -catenin می‌گردد. این مسیر، نقش اساسی در حفظ همئوستاز سلول‌های اپی‌تلیال روده‌ای ایفا می‌کند. مطالعات نشان می‌دهد که کورکومین در رده‌های سلولی سرطان روده‌ی بزرگ سبب کاهش بیان β -catenin و گیرنده‌ی Wnt (Frizzled-1) می‌شود (۳۶). کورکومین، بر مسیر سلولی Jak3/Stat3 اثر مهاری دارد. پروتئین Signal transducer and activator of transcription 3



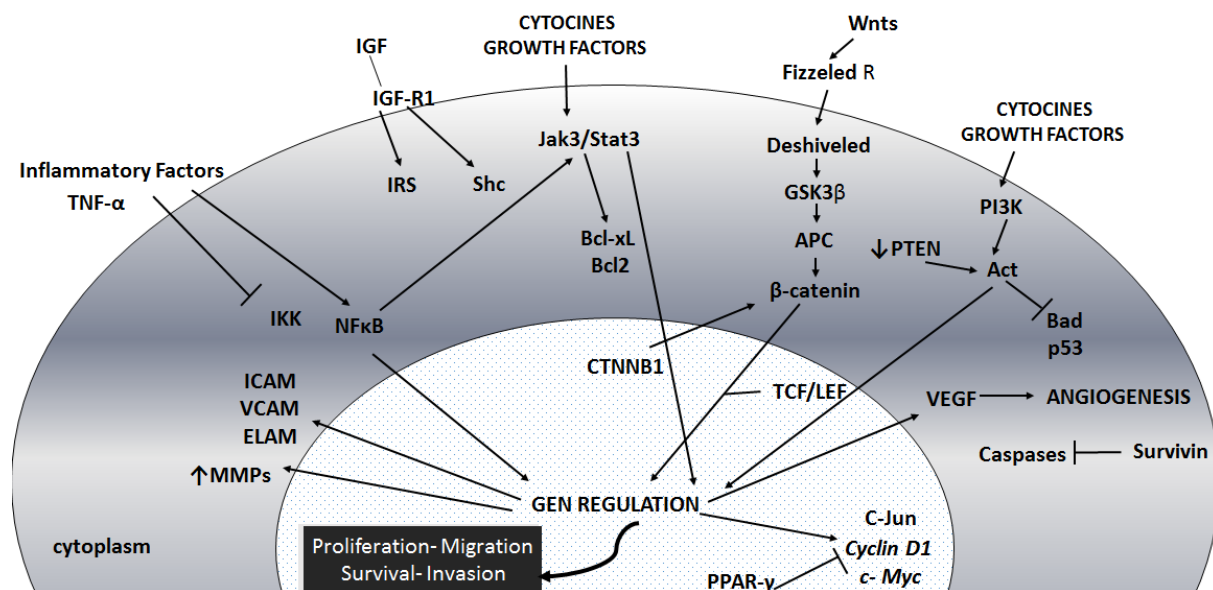
Turmeric (Curcumin)

شکل ۱. ترکیبات مختلف گیاه زردچوبه (۱۸)

اثبات شده است که به دنبال تجویز خوراکی، کورکومین کونژوگ می‌شود و ترکیبات گلوکوروئید کورکومین و سولفات کورکومین ایجاد می‌شود. به دنبال آن، متابولیت‌هایی نظیر تتراهیدروکورکومین، هگزاهیدروکورکومین و هگزاهیدروکورکومینول ایجاد می‌شوند. آنالوگ‌های جدید کورکومین به طور گسترده برای افزایش فراهمی زیستی و پایداری ترکیب در گردش خون استفاده می‌شود. به علاوه، فرمولاسیون‌های مختلف این ترکیب با روش‌های نانو تکنولوژی ابداع شده است که کاربرد بالینی این ترکیب را افزایش می‌دهد (۲۱).

مولکول‌ها و مسیرهای سیگنالینگ مورد هدف کورکومین در سرطان روده‌ی بزرگ

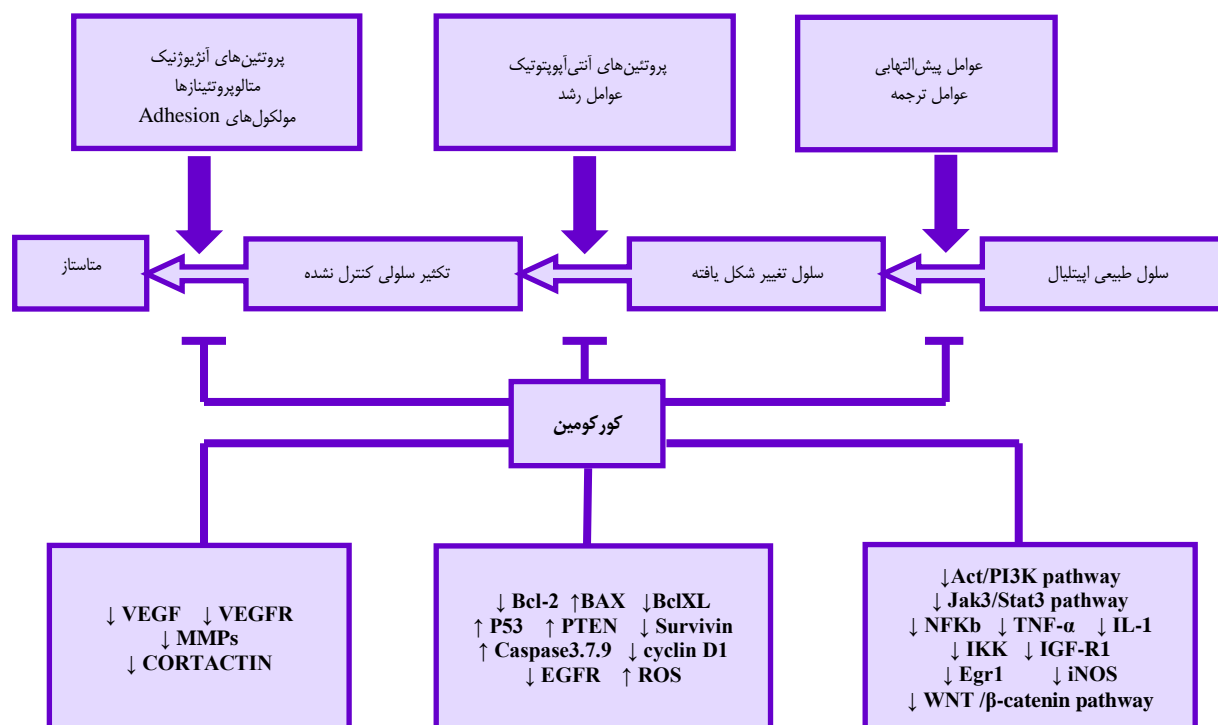
کورکومین بر روی مسیرهای سیگنالینگ مختلف که در شروع و پیشرفت سرطان کولورکتال درگیر هستند، تأثیر دارد. این ترکیب، سبب کاهش عوامل التهابی مختلف نظیر Tumor necrosis factor alpha ($TNF-\alpha$)، ایتیلوئین ۱، ۲ و ۶ می‌شود (۲۲-۲۳). علاوه بر آن، با کاهش Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells ($NF-\kappa B$) که یکی از مهم‌ترین مولکول‌های درگیر در التهاب است، سبب مهار رشد تومور القا شده با التهاب می‌گردد (۲۴). همچنین، کورکومین بر آنزیم‌های پیش‌التهابی مختلف نظیر سیکلواکسیژنازها (Cyclooxygenase یا COX) و Inducible nitric oxide synthase (iNOS) اثرگذار است و با کاهش بیان این آنزیم‌ها، سبب افزایش بقای بیماران می‌شود (۲۵). کورکومین بر عوامل رشد مختلف اثر دارد. کورکومین با کاهش Insulin like growth factor-1 receptor (IGF-R1) و مولکول‌های درگیر در سیگنالینگ آن نظیر src-homology/collagen (Shc)، سبب کاهش فرایندهای



شکل ۲. مسیرهای سلولی اصلی درگیر در سرطان روده‌ی بزرگ

(GST) Glutathione-S-transferase و کینین ردوکتاز سبب خنثی شدن گونه‌های فعال اکسیژن و پیش‌گیری از سرطان می‌شود (۳۹). همچنین، کورکومین با تولید گونه‌های فعال اکسیژن، می‌تواند در درمان سرطان کولون مفید باشد (۴۰). شکل ۲، مسیرهای سلولی اصلی درگیر در سرطان روده‌ی بزرگ را نشان می‌دهد و شکل ۳، اثر کورکومین بر آن را نشان می‌دهد.

(STAT3) مسؤل مسیرهای سیگنالینگ اونکوژن است و مسیرهای سیگنالینگ سیتوکاین‌های پیش‌التهابی و عوامل رشد داخل سلولی و نیز آنژیوژنز را کنترل می‌کند (۳۷). کورکومین، می‌تواند یک ترکیب مؤثر در مهار فسفوریلاسیون STAT3 و کاهش بیان ژن‌های پایین دست آن باشد (۳۸). اثر کورکومین روی گونه‌های فعال اکسیژن نیز بررسی شده است. کورکومین با القای فعالیت



شکل ۳. خلاصه‌ای از اثرات کورکومین بر مسیرهای سلولی درگیر در سرطان روده‌ی بزرگ

جدول ۱. مطالعات بالینی در زمینه‌ی اثرات کورکومین بر سرطان روده‌ی بزرگ

شماره	کد شناسایی / Clinical Trials.gov	وضعیت مطالعه	عنوان مطالعه	نوع مداخله	شرایط افراد
۱	NCT02724202	در حال عضوگیری	کورکومین در ترکیب با 5FU برای درمان سرطان روده‌ی بزرگ	کورکومین با دز ۵۰۰ میلی‌گرم ۲ بار در روز برای ۲ هفته. به دنبال آن، کورکومین برای ۶ هفته با همان دز همراه با ۳ دوره‌ی 5FU.	سرطان روده‌ی بزرگ متاستاتیک
۲	NCT01294072	فعال	مطالعه‌ی بررسی توانایی آگزوزوم‌های گیاهی برای تحویل کورکومین به بافت سالم و سرطانی روده‌ی بزرگ	کورکومین ۳/۶ گرم روزانه برای ۶ روز، کورکومین کونژوگه با آگزوزوم‌های گیاهی برای ۷ روز، بدون مداخله	سرطان روده‌ی بزرگ
۳	NCT00295035	نامشخص	مرحله‌ی ۳ بالینی جمسیتاین، کورکومین و سلبرکس در بیماران با سرطان روده‌ی بزرگ متاستاتیک	کورکومین، سلکوکیب	نئوپلاسم روده‌ی بزرگ
۴	NCT00973869	نامشخص	کورکومین در درمان سرطان روده‌ی بزرگ در بیماران تحت بررسی سرطان روده‌ی بزرگ با اندوسکوپ یا جراحی	کورکومین	سرطان روده‌ی بزرگ
۵	NCT014909	در حال اقدام	ترکیب کورکومین با FOLFOXNV در بیماران مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ	کورکومین، کورکومین + شیمی‌درمانی	سرطان روده‌ی بزرگ متاستاتیک
۶	NCT01948661	در حال عضوگیری	عصاره‌ی آنتوسیانین و فسفولپید کورکومین در آدنومای روده‌ی بزرگ	میرتوسلکت + مریوا	ابتلا به آدنومای روده‌ی بزرگ
۷	NCT01859858	فعال	اثر کورکومین در سمیت و فارماکو‌کینیتیک ایرینوتکان در بیماران دچار تومور جامد	کورکومین، ایرینوتکان	سرطان روده بزرگ پیشرفته
۸	NCT00745134	فعال	کورکومین با کاپستاین و پرتودرمانی به دنبال جراحی برای سرطان رکتوم	کورکومین، کاپستاین، پرتودرمانی	سرطان رکتوم
۹	NCT00176618	اتمام مطالعه	اثرات کورکومین در APC در سرطان انسان	سولینداک (۱۵۰ میلی‌گرم خوراکی دو بار در روز)، کورکومین (۲۵۰ میلی‌گرم خوراکی دو بار در روز)	Argon plasma (APC) coagulation
۱۰	NCT00118989	اتمام مطالعه	کورکومین برای پیش‌گیری از سرطان روده‌ی بزرگ	کورکومیوئیدها	پولیپ‌های آدنوماتوز
۱۱	NCT02439385	در حال ثبت نام	آواستاتین/FOLFIRI در ترکیب با کورکومین در بیماران مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ با متاستاز غیر قابل برداشت	آواستاتین/FOLFIRI، کورکومین	سرطان روده‌ی بزرگ
۱۲	NCT01333917	اتمام مطالعه	نشانه‌های زیستی کورکومین	قرص‌های C3 کورکومین	سرطان روده‌ی بزرگ
۱۳	NCT00641147	اتمام مطالعه	کورکومین در درمان بیماران با پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی	کورکومین، دارونما	پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی
۱۴	NCT03061591	هنوز عضو نگرفته است.	اثر مکمل زردچوبه روی تعداد و اندازه‌ی پولیپ‌ها در بیماران مبتلا به پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی	کپسول‌های زردچوبه، دارونما	پولیپوز آدنوماتوز خانوادگی
۱۵	NCT03122613	هنوز عضو نگرفته است.	کورکومین در مقایسه با دارونما برای پیش‌گیری از عود مجدد کولیت اولسرو در بیماران	کورکومین، دارونما	کولیت اولسرو

فارماکودینامیک، ایمنی و دز مؤثر این ترکیب را بررسی کرده‌اند. به تعدادی از مطالعات در جدول ۱ اشاره شده است.

در یک مطالعه، عصاره‌ی Curcuma به ۱۵ بیمار مبتلا به سرطان کولورکتال پیشرفته و مقاوم به شیمی‌درمانی در دزهای

کورکومین و مطالعات بالینی اثرات آن بر سرطان روده‌ی بزرگ

در سال‌های اخیر، کورکومین در مطالعات بالینی نیز مورد بررسی قرار گرفته است. این مطالعات، ویژگی‌های فارماکوکینیتیک،

در روز تجویز شد و نتایج با گروهی که دارونما دریافت کردند، مقایسه شد. نتایج نشان داد که درمان با کورکومین، سبب کاهش سطح TNF- α سرم، تعدیل آپوپتوز سلول‌های تومور و افزایش بیان p53 شد. همچنین، سطح کلی سلامت در بیماران بهبود پیدا کرده بود (۲۸).

در یک مطالعه‌ی بالینی، مرحله‌ی ۲ کورکومین در دز ۴-۲ گرم در روز به ۴۴ فرد مصرف کننده‌ی سیگار واجد شرایط که تعداد ۸ یا بیشتر Aberrant crypt foci (ACF) داشتند، در یک دوره‌ی ۳۰ روزه تجویز شد. نتایج نشان داد که در دز ۴ گرم کورکومین سبب کاهش ۴۰ درصد در تعداد ACF شد، در حالی که در دز ۲ گرم، اثری نشان نداد (۴۷). علاوه بر آن، کورکومین (C3 complex) با دز ۲/۳۵ گرم به ۲۴ بیمار مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ که در برنامه‌ی درمانی آن‌ها اندوسکوپی یا جراحی وجود داشت، برای مدت ۱۴ روز تجویز شد. کورکومین‌ها در همه‌ی نمونه‌های ادرار، ۹ مورد از ۲۴ نمونه‌ی خون و ۲۳ مورد از نمونه‌ی بیوپسی کولون شناسایی شد. کورکومین گلوکورونید که اصلی‌ترین فرم کورکومین کونژوگه بود، در ۲۹ مورد از ۳۵ نمونه‌ی بیوپسی شناسایی شد. کورکومین موضعی، بعد از چندین بار شستشوی بافت به صورت فعال در بافت کولون قابل شناسایی بود. همچنین، هیچ تجمع سیستمیک به دنبال مصرف کورکومین دیده نشد که نشان دهنده‌ی ایمنی این ترکیب است (۴۸).

این نتایج، نشان می‌دهد که مصرف کورکومین از نظر ایمنی و سمیت جای نگرانی ندارد. همچنین، کورکومین می‌تواند به عنوان یک ترکیب مؤثر در پیش‌گیری و کنترل سرطان روده‌ی بزرگ و جلوگیری از گسترش و متاستاز تومور استفاده شود، اما مطالعات بالینی بیشتری لازم است تا دز مؤثر و اثربخشی این ترکیب در مراحل مختلف سرطان روده‌ی بزرگ و مکانیسم اثر آن مشخص شود.

نتیجه‌گیری

مطالعات مختلف، اثربخشی کورکومین را در پیش‌گیری و درمان سرطان روده‌ی بزرگ نشان داده است. این ترکیب از مسیرهای مولکولی مختلف اثر می‌کند و سبب مهار رگ‌زایی، تکثیر سلول و متاستاز می‌شود. مطالعات بالینی، عدم سمیت و اثربخشی این ترکیب را نشان داده‌اند. با وجود این، دریافت کورکومین همراه با غذا به عنوان جزیی از ادویه‌ی زردچوبه به علت فراهمی زیستی کم و حلالیت پایین و فارماکوکینتیک ضعیف، اثربخشی آن را کاهش می‌دهد. فرمولاسیون‌های جدید کورکومین و استفاده از نانوذرات، لیپوزوم‌ها و میسل‌ها، می‌تواند بر این مشکل فایده‌ی آید و کورکومین را به یک ترکیب مؤثر در پیش‌گیری و درمان سرطان روده‌ی بزرگ در کنار داروهای رایج شیمی‌درمانی تبدیل کند.

۲۲۰۰-۴۴۰ میلی‌گرم در روز تجویز شد. این عصاره، دارای ۱۸۰-۳۶ میلی‌گرم کورکومین بود و درمان برای ۴ ماه ادامه یافت. این دزها، به خوبی توسط بیماران تحمل شد و هیچ مورد مسمومیت دیده نشد. مصرف ۴۴۰ میلی‌گرم برای ۲۹ روز با ۵۹ درصد کاهش فعالیت Lymphocytic glutathione S-transferase - نشانگر زیستی برای پی‌گیری اثرات پیش‌گیری در رژیم‌های درمانی سرطان روده‌ی بزرگ (۴۱) - بود. این اثر در دزهای بالاتر دیده نشد. علاوه بر آن، سطح Carcinoembryonic antigen (CEA) در یک بیمار که دز ۴۴۰ میلی‌گرم در روز را مصرف می‌کرد، ۴۰ درصد کاهش داشت، اما سطح 1-Methylguanosine (MIG) - شاخصی برای شناسایی آسیب DNA که منجر به سرطان می‌شود (۴۲) - در سلول‌های خون بیماران ثابت بود و با درمان تغییر نکرد. نه کورکومین و نه متابولیت‌های آن در خون و ادرار شناسایی نشد. با وجود این نتایج، به علت تعداد کم افراد در این مطالعه، نمی‌توان گفت که این دز اثر پیش‌گیری در درمان سرطان روده‌ی بزرگ دارد (۴۳).

در یک مطالعه در زمینه‌ی تشدید دز، کورکومین در دزهای ۱۲-۰/۵ گرم در روز به بیماران مبتلا به ضایعات پیش‌سرطانی به مدت ۳ ماه تجویز شد؛ تا دز ۸ گرم در روز هیچ اثر سمی دیده نشد. در دز بالاتر (۱۲ گرم در روز) بیماران به علت عدم پذیرفتن حجم بالای قرص‌ها از مطالعه خارج شدند. تا دز کمتر از ۴ گرم، غلظت کورکومین در سرم خون قابل شناسایی نبود. در دزهای بالاتر، پیک غلظت کورکومین ۲-۱ ساعت بعد از خوردن قرص‌ها بود که به تدریج در طی ۱۲ ساعت کاهش پیدا می‌کرد (۴۴).

در یک مطالعه‌ی بالینی، مرحله‌ی یک کورکومین در دزهای ۳/۶-۰/۴۵ گرم به ۱۵ بیمار مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ پیشرفته برای مدت ۴ ماه تجویز شد. این بیماران، به شیمی‌درمانی مقاوم بودند. در این مطالعه نیز درمان کورکومین به خوبی توسط بیماران تحمل شد و در هیچ یک از دزها، سمیت دیده نشد. اگر چه میزان بدخیمی که با بررسی سطح نشانگرهای توموری در خون اندازه‌گیری می‌شد، تغییر نکرد، اما سطح پروستاگلاندین E2 و فعالیت آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ کاهش پیدا کرد (۴۵).

در مطالعه‌ی دیگری، کپسول‌های کورکومین ۴۵۰، ۱۸۰۰ و ۳۶۰۰ میلی‌گرم روزانه به بیماران مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ برای مدت ۷ روز تجویز شد. کورکومین در دز ۳۶۰۰ میلی‌گرم، سطح MIG را به طور قابل توجهی کاهش داد، اما سطح آنزیم سیکلواکسیژناز ۲ تغییر نکرد. در این مطالعه، نشان داده شد که دز ۳۶۰۰ میلی‌گرم از نظر فارماکولوژیک مؤثر است (۴۶).

همچنین، در یک مطالعه‌ی دیگر به ۱۲۶ بیمار مبتلا به سرطان روده‌ی بزرگ قبل از عمل جراحی کورکومین با دز ۳۶۰ میلی‌گرم با

پزشکی کشور (Grant شماره‌ی ۹۵۸۷۳۹ و ۹۵۸۳۴۹) انجام شده است.

تشکر و قدردانی

مطالعه حاضر با حمایت مالی مؤسسه‌ی ملی توسعه‌ی تحقیقات علوم

References

- Burt RW, Barthel JS, Dunn KB, David DS, Drellichman E, Ford JM, et al. NCCN clinical practice guidelines in oncology. Colorectal cancer screening. J Natl Compr Canc Netw 2010; 8(1): 8-61.
- Foo W, Young JM, Solomon MJ, Wright CM. Family history? The forgotten question in high-risk colorectal cancer patients. Colorectal Dis 2009; 11(5): 450-5.
- Temraz S, Mukherji D, Shamseddine A. Potential targets for colorectal cancer prevention. Int J Mol Sci 2013; 14(9): 17279-303.
- DeSantis CE, Lin CC, Mariotto AB, Siegel RL, Stein KD, Kramer JL, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2014. CA Cancer J Clin 2014; 64(4): 252-71.
- Park JM, Lee HJ, Yoo JH, Ko WJ, Cho JY, Hahm KB. Overview of gastrointestinal cancer prevention in Asia. Best Pract Res Clin Gastroenterol 2015; 29(6): 855-67.
- Shanmugam MK, Rane G, Kanchi MM, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME, et al. The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. Molecules 2015; 20(2): 2728-69.
- Rafiemanesh H, Pakzad R, Abedi M, Kor Y, Moludi J, Towhidi F, et al. Colorectal cancer in Iran: Epidemiology and morphology trends. EXCLI J 2016; 15: 738-44.
- Jemal A, Center MM, DeSantis C, Ward EM. Global patterns of cancer incidence and mortality rates and trends. Cancer Epidemiol Biomarkers Prev 2010; 19(8): 1893-907.
- Hoseini S, Moaddabshoar L, Hemati S, Mohammadianpanah M. An overview of clinical and pathological characteristics and survival rate of colorectal cancer in Iran. Ann Colorectal Res 2014; 2(1): 1-8.
- Ganesh B, Talole SD, Dikshit R. A case-control study on diet and colorectal cancer from Mumbai, India. Cancer Epidemiol 2009; 33(3-4): 189-93.
- Cress RD, Morris C, Ellison GL, Goodman MT. Secular changes in colorectal cancer incidence by subsite, stage at diagnosis, and race/ethnicity, 1992-2001. Cancer 2006; 107(5 Suppl): 1142-52.
- Abdifard E, Amini S, Bab S, Masroor N, Khachian A, Heidari M. Incidence trends of colorectal cancer in Iran during 2000-2009: A population-based study. Med J Islam Repub Iran 2016; 30: 382.
- Haggar FA, Boushey RP. Colorectal cancer epidemiology: Incidence, mortality, survival, and risk factors. Clin Colon Rectal Surg 2009; 22(4): 191-7.
- Atkin WS, Edwards R, Kralj-Hans I, Wooldrage K, Hart AR, Northover JM, et al. Once-only flexible sigmoidoscopy screening in prevention of colorectal cancer: a multicentre randomised controlled trial. Lancet 2010; 375(9726): 1624-33.
- Moghimi-Dehkordi B, Safaee A, Zali MR. Prognostic factors in 1,138 Iranian colorectal cancer patients. Int J Colorectal Dis 2008; 23(7): 683-8.
- Kong CK, Roslani AC, Law CW, Law SC, Arumugam K. Impact of socio-economic class on colorectal cancer patient outcomes in Kuala Lumpur and Kuching, Malaysia. Asian Pac J Cancer Prev 2010; 11(4): 969-74.
- Ciccolallo L, Capocaccia R, Coleman MP, Berrino F, Coebergh JW, Damhuis RA, et al. Survival differences between European and US patients with colorectal cancer: role of stage at diagnosis and surgery. Gut 2005; 54(2): 268-73.
- Jordan BC, Mock CD, Thilagavathi R, Selvam C. Molecular mechanisms of curcumin and its semisynthetic analogues in prostate cancer prevention and treatment. Life Sci 2016; 152: 135-44.
- Qadir MI, Naqvi ST, Muhammad SA. Curcumin: A Polyphenol with molecular targets for cancer control. Asian Pac J Cancer Prev 2016; 17(6): 2735-9.
- Hosseini M, Hassanian SM, Mohammadzadeh E, ShahidSales S, Maftouh M, Fayazbakhsh H, et al. Therapeutic potential of curcumin in treatment of pancreatic cancer: current status and future perspectives. J Cell Biochem 2017; 118(7): 1634-8.
- Pollak M. Insulin and insulin-like growth factor signalling in neoplasia. Nat Rev Cancer 2008; 8(12): 915-28.
- Yang YL, Li XM. The IAP family: Endogenous caspase inhibitors with multiple biological activities. Cell Res 2000; 10(3): 169-77.
- Guo LD, Jiao ZX, Song Y, Teng WH, Liu Z, Liu JZ. Study on functions and mechanism of curcumin in inducing colorectal carcinoma cells LoVo apoptosis. Zhongguo Zhong Yao Za Zhi 2013; 38(13): 2191-6. [In Chinese].
- Mohanty C, Sahoo SK. The in vitro stability and in vivo pharmacokinetics of curcumin prepared as an aqueous nanoparticulate formulation. Biomaterials 2010; 31(25): 6597-611.
- Singer II, Kawka DW, Schloemann S, Tessner T, Riehl T, Stenson WF. Cyclooxygenase 2 is induced in colonic epithelial cells in inflammatory bowel disease. Gastroenterology 1998; 115(2): 297-306.
- Li L, Aggarwal BB, Shishodia S, Abbruzzese J, Kurzrock R. Nuclear factor-kappaB and I kappaB kinase are constitutively active in human pancreatic cells, and their down-regulation by curcumin (diferuloylmethane) is associated with the suppression of proliferation and the induction of apoptosis. Cancer 2004; 101(10): 2351-62.
- Han SS, Chung ST, Robertson DA, Ranjan D, Bondada S. Curcumin causes the growth arrest and apoptosis of B cell lymphoma by downregulation of egr-1, c-myc, bcl-XL, NF-kappa B, and p53. Clin Immunol 1999; 93(2): 152-61.
- He ZY, Shi CB, Wen H, Li FL, Wang BL, Wang J. Upregulation of p53 expression in patients with colorectal cancer by administration of curcumin.

- Cancer Invest 2011; 29(3): 208-13.
29. Roy S, Yu Y, Padhye SB, Sarkar FH, Majumdar AP. Difluorinated-curcumin (CDF) restores PTEN expression in colon cancer cells by down-regulating miR-21. *PLoS One* 2013; 8(7): e68543.
 30. Qiao L, Wong BC. Targeting apoptosis as an approach for gastrointestinal cancer therapy. *Drug Resist Updat* 2009; 12(3): 55-64.
 31. Patel BB, Gupta D, Elliott AA, Sengupta V, Yu Y, Majumdar AP. Curcumin targets FOLFOX-surviving colon cancer cells via inhibition of EGFRs and IGF-1R. *Anticancer Res* 2010; 30(2): 319-25.
 32. Liu LB, Duan CN, Ma ZY, Xu G. Curcumin inhibited rat colorectal carcinogenesis by activating PPAR-gamma: an experimental study. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi* 2015; 35(4): 471-5. [In Chinese].
 33. Li B, Xu W, Luo C, Gozal D, Liu R. VEGF-induced activation of the PI3-K/Akt pathway reduces mutant SOD1-mediated motor neuron cell death. *Brain Res Mol Brain Res* 2003; 111(1-2): 155-64.
 34. Slupianek A, Nieborowska-Skorska M, Hoser G, Morrione A, Majewski M, Xue L, et al. Role of phosphatidylinositol 3-kinase-Akt pathway in nucleophosmin/anaplastic lymphoma kinase-mediated lymphomagenesis. *Cancer Res* 2001; 61(5): 2194-9.
 35. Johnson SM, Gulhati P, Arrieta I, Wang X, Uchida T, Gao T, et al. Curcumin inhibits proliferation of colorectal carcinoma by modulating Akt/mTOR signaling. *Anticancer Res* 2009; 29(8): 3185-90.
 36. Yan C, Jamaluddin MS, Aggarwal B, Myers J, Boyd DD. Gene expression profiling identifies activating transcription factor 3 as a novel contributor to the proapoptotic effect of curcumin. *Mol Cancer Ther* 2005; 4(2): 233-41.
 37. Subramaniam A, Shanmugam MK, Perumal E, Li F, Nachiyappan A, Dai X, et al. Potential role of signal transducer and activator of transcription (STAT)3 signaling pathway in inflammation, survival, proliferation and invasion of hepatocellular carcinoma. *Biochim Biophys Acta* 2013; 1835(1): 46-60.
 38. Rajitha B, Nagaraju GP, Shaib WL, Alese OB, Snyder JP, Shoji M, et al. Novel synthetic curcumin analogs as potent antiangiogenic agents in colorectal cancer. *Mol Carcinog* 2017; 56(1): 288-99.
 39. Roy HK, Olusola BF, Clemens DL, Karolski WJ, Ratashak A, Lynch HT, et al. AKT proto-oncogene overexpression is an early event during sporadic colon carcinogenesis. *Carcinogenesis* 2002; 23(1): 201-5.
 40. Zhang J, Feng Z, Wang C, Zhou H, Liu W, Kanchana K, et al. Curcumin derivative WZ35 efficiently suppresses colon cancer progression through inducing ROS production and ER stress-dependent apoptosis. *Am J Cancer Res* 2017; 7(2): 275-88.
 41. Szarka CE, Pfeiffer GR, Hum ST, Everley LC, Balslem AM, Moore DF, et al. Glutathione S-transferase activity and glutathione S-transferase mu expression in subjects with risk for colorectal cancer. *Cancer Res* 1995; 55(13): 2789-93.
 42. Marnett LJ. Lipid peroxidation-DNA damage by malondialdehyde. *Mutat Res* 1999; 424(1-2): 83-95.
 43. Sharma RA, McLelland HR, Hill KA, Ireson CR, Euden SA, Manson MM, et al. Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clin Cancer Res* 2001; 7(7): 1894-900.
 44. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001; 21(4B): 2895-900.
 45. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res* 2004; 10(20): 6847-54.
 46. Garcea G, Berry DP, Jones DJ, Singh R, Dennison AR, Farmer PB, et al. Consumption of the putative chemopreventive agent curcumin by cancer patients: assessment of curcumin levels in the colorectum and their pharmacodynamic consequences. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2005; 14(1): 120-5.
 47. Carroll RE, Benya RV, Turgeon DK, Vareed S, Neuman M, Rodriguez L, et al. Phase IIa clinical trial of curcumin for the prevention of colorectal neoplasia. *Cancer Prev Res (Phila)* 2011; 4(3): 354-64.
 48. Irving GR, Howells LM, Sale S, Kralj-Hans I, Atkin WS, Clark SK, et al. Prolonged biologically active colonic tissue levels of curcumin achieved after oral administration--a clinical pilot study including assessment of patient acceptability. *Cancer Prev Res (Phila)* 2013; 6(2): 119-28.

Role of Curcumin in Prevention and Treatment of Colorectal Cancer: The Mechanisms

Reyhaneh Moradi-Marjaneh¹, Seyed Mahdi Hassanian², Amir Avan³, Majid Khazaei⁴

Review Article

Abstract

Colorectal cancer is the fourth common cancer and third cause of death due to cancer in the world. Chemotherapy plus surgery are the routine methods in treatment of colorectal cancer. Cytotoxic drugs such as 5-fluorouracil, ocaliplatin, and leukoverin in treating colorectal cancer have several side effects for patients. On the other hand, finding new components to improve drug responsiveness, reduce drug dosage and therefore, reduce side effects of chemotherapy are important. Curcumin is a substance of plant origin with antioxidative, anti-inflammatory, and antibacterial properties. In addition, it has antitumor effects in preclinical, and phases I and II clinical studies in various cancers such as prostate, breast, colon, and pancreas. The results of these studies indicated the efficacy, more tolerance among patients, and improving the quality of life. In this article, we reviewed the role of curcumin in colorectal cancer and the involved mechanisms.

Keywords: Curcumin, Cancer, Colorectal

Citation: Moradi-Marjaneh R, Hassanian SM, Avan A, Khazaei M. **Role of Curcumin in Prevention and Treatment of Colorectal Cancer: The Mechanisms.** J Isfahan Med Sch 2017; 35(441): 969-77.

1- PhD Student, Department of Medical Physiology, School of Medicine, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

2- Assistant Professor, Department of Medical Biochemistry, School of Medicine AND Metabolic Syndrome Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

3- Assistant Professor, Department of Modern Sciences and Technologies, School of Medicine AND Cancer Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

4- Professor, Department of Medical Physiology, School of Medicine AND Neurogenic Inflammation Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Corresponding Author: Majid Khazaei, Email: khazaeim@mums.ac.ir