

بررسی اثر فرم‌های فرموله شده جدید کورکومین بر مهار رشد

تومور در سرطان پستان: مقاله مروری

میلاذ هاشم‌زهی^۱، دکتر امیر آوان^۲، دکتر ملیحه حسن‌زاده^۳، دکتر سودابه شهید ثالث^۴، دکتر زهره یوسفی^۵، دکتر سیما کدخدایان^۶، دکتر مرجانه فرازستانیان^۷، دکتر مونا جودی مشهد^۸، دکتر مجید خزاعی^{۹*}، دکتر سید مهدی حسینیان^{۱۰}

۱. دانشجوی دکتری فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۲. استادیار گروه ژنتیک، مرکز تحقیقات سرطان و گروه فناوری‌های نوین، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۳. استاد گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۴. دانشیار گروه آنکولوژی، مرکز تحقیقات سرطان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۵. استادیار گروه زنان و مامایی، مرکز تحقیقات سلامت زنان، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۶. استادیار گروه پرتودرمانی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۷. استاد گروه فیزیولوژی، مرکز تحقیقات التهاب نوروزنیک و گروه فیزیولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.
۸. استادیار گروه بیوشیمی بالینی، مرکز تحقیقات سندرم متابولیک و گروه بیوشیمی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران.

تاریخ دریافت: ۱۳۹۶/۱۱/۱۰ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۷/۰۲/۱۰

خلاصه

مقدمه: سرطان پستان، شایع‌ترین بیماری بدخیم در بین زنان و دومین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان، پس از سرطان ریه در زنان می‌باشد. کورکومین، یک ترکیب گیاهی است که اثرات ضد سرطانی آن در مطالعات پیش بالینی و بالینی نشان داده شده است. اثرات ضد سرطانی کورکومین شامل مهار شکل‌گیری سلول سرطانی، مهار آنژیوژنز و مهار رشد تومور می‌باشد. به دلیل جذب پایین کورکومین در روده، حلالیت پایین در آب و متابولیسم سریع و دفع زیاد، فراهمی زیستی کورکومین پایین می‌باشد، بنابراین استفاده از کورکومین فرموله می‌تواند باعث افزایش فراهمی کورکومین گردد. مقاله مروری حاضر با هدف بررسی اثرات کورکومین و ترکیبات نانو فرموله آن در پیشگیری و درمان سرطان پستان انجام شد.

روش کار: در این مطالعه مروری مقالات انگلیسی و فارسی مناسب و مرتبط از پایگاه‌های الکترونیکی Pubmed، Scopus، Google Scholar و Magiran تا پایان سال ۲۰۱۶ با استفاده از کلید واژه‌های Curcumin، Breast، Cancer و Nanoform Clinical Study و در مقالات فارسی با کلمات سرطان، پستان، زردچوبه، مطالعات بالینی و اشکال نانو بررسی و در مجموع ۴۵ مقاله گردآوری و بررسی شدند.

یافته‌ها: نتایج مطالعات مختلف نشان داد که استفاده از کورکومین فرموله شده از یک سو باعث افزایش جذب و فراهمی زیستی آن شده و از سوی دیگر باعث افزایش اثربخشی آن بر سلول‌های سرطانی از جمله سرطان پستان می‌شود که این نتایج می‌تواند نشان دهنده اثرات مفید ترکیبات نانوفرموله کورکومین در پیشگیری و درمان سرطان پستان باشد.

نتیجه‌گیری: به دلیل فراهمی زیستی بالاتر ترکیبات فرموله شده کورکومین در مقایسه با فرم آزاد کورکومین و با توجه به سمیت پایین این داروی گیاهی، می‌توان از آن در کنار سایر داروهای ضد سرطان در درمان سرطان پستان استفاده کرد.

کلمات کلیدی: درمان، سرطان پستان، کورکومین، مطالعات بالینی

* نویسنده مسئول مکاتبات: دکتر مجید خزاعی؛ دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران. تلفن: ۰۵۱-۳۸۰۰۲۲۲۷؛ پست الکترونیک:

khazaeim@mums.ac.ir

مقدمه

سرطان پستان، شایع‌ترین بیماری بدخیم در بین زنان (۱ میلیون مورد جدید در هر سال) و همچنین دومین علت مرگ‌ومیر ناشی از سرطان پس از سرطان ریه در زنان می‌باشد. از سن ۵۰ سال به بعد، میزان ابتلاء زنان به سرطان پستان به شدت افزایش می‌یابد (۱). با وجود اینکه میزان ابتلاء به سرطان پستان در بین زنان ایرانی کمتر از سایر کشورهای آسیایی می‌باشد، اما همچنان سرطان پستان یک بیماری بدخیم شایع در بین زنان ایرانی می‌باشد (۲). عواملی نظیر افزایش سن، موقعیت جغرافیایی، وقایع تولید مثلی، سابقه خانوادگی، موقعیت اجتماعی و اقتصادی، وزن، رژیم غذایی، سابقه مصرف الکل و مجاورت با اشعه‌های یونیزان، باعث افزایش خطر ابتلاء به سرطان پستان می‌شوند (۱).

Curcuma longa گیاهی چند ساله و بومی نواحی جنوب آسیا، اندونزی و هند می‌باشد که از ریشه آن زردچوبه به دست می‌آید. در طب سنتی از زردچوبه به عنوان یک عامل ضد عفونی کننده، ضد التهاب و در درمان زخم‌ها استفاده می‌کردند. زردچوبه حاوی ترکیبات فنولی و تربینوئیدی می‌باشد که مهم‌ترین آن‌ها کورکومینوئیدها می‌باشند. زردچوبه علاوه بر کورکومین که مهم‌ترین کورکومینوئید آن می‌باشد، حاوی bis-desmethoxycurcumi و cyclocurcumin می‌باشد. کورکومین علاوه بر اثرات درمانی متعدد، عامل ایجاد رنگ زرد در این گونه گیاهی می‌باشد (۳، ۴).

به دلیل اینکه داروهای موجود در درمان سرطان پستان دارای عوارض جانبی می‌باشند، بنابراین یافتن دارویی که دارای اثرات جانبی کم و اثربخشی بالا باشد، ضروری به نظر می‌رسد. با توجه به اثرات بالقوه کورکومین در درمان انواع سرطان، مرور مطالعات مختلف در زمینه فرم‌های

جدید کورکومین و نقش آنها در درمان سرطان سینه و بررسی مکانیسم‌های آن ضروری به نظر می‌رسد.

روش کار

در این مقاله مروری به منظور دستیابی به منابع داخلی و خارجی، مقالات تا پایان سال ۲۰۱۶ از پایگاه‌های الکترونیکی Scopus, Pubmed, Google Scholar و Magiran با استفاده از کلید واژه‌های Curcumin, Cancer, Breast و Nanoform Clinical Study و در مقالات فارسی با استفاده از کلید واژه‌های سرطان، پستان، زردچوبه، مطالعات بالینی و اشکال نانو مورد بررسی قرار گرفتند. برای انتخاب مطالعات و استخراج مقالات مناسب، ابتدا عناوین مقالات بررسی و مقالات تکراری حذف گردید. سپس مقالات باقی‌مانده مطالعه و مقالات غیر مناسب حذف گردید و در نهایت متن کامل مقالات مرتبط احتمالی مورد بررسی قرار گرفت.

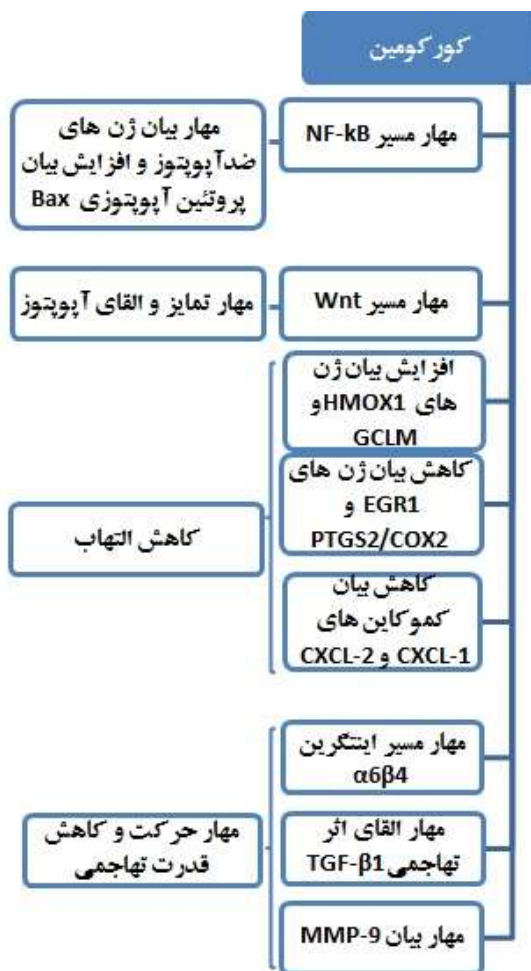
یافته‌ها

با استفاده از کلیدواژه‌های ذکر شده، حدود ۵۴۷ مقاله با موضوع بررسی اثرات کورکومین در سرطان پستان به دست آمد و تعداد ۲۶۷ مقاله در خصوص نانوفرم‌های کورکومین بود که ۲۹ مقاله آن مرتبط با اثرات اشکال نانو کورکومین در سرطان پستان بود و از این تعداد ۵ مقاله اختصاص به مطالعات بالینی در این زمینه داشت.

جهت بررسی اثر فرم‌های فرموله شده جدید کورکومین بر مهار رشد تومور در سرطان پستان ابتدا لازم است مروری بر اثرات کورکومین آزاد بر سرطان سینه ذکر شود و سپس فرم‌های مختلف کورکومین و اثرات آن بر سرطان پستان مورد بررسی قرار خواهد گرفت.

اثرات کورکومین بر سرطان پستان

اثرات ضد سرطانی کورکومین شامل مهار شکل‌گیری سلول سرطانی، مهار آنژیوژنز و مهار رشد تومور می‌باشد (شکل ۱).



شکل ۱- مکانیسم اثرات ضدسرطانی کورکومین

حرکت و همچنین کاهش قدرت تهاجمی سلول های سرطانی می شود (۱۵-۱۸). از آنجا که اثرات ضد سرطانی کورکومین در مطالعات نشان داده شده است و از طرفی در دوزهای درمانی فاقد سمیت است، می توان انتظار داشت زردچوبه و ترکیبات مؤثر آن به ویژه کورکومین بتوانند حداقل به صورت مکمل با سایر داروهای استاندارد برای درمان بیماران سرطانی به کار روند. بر اساس مطالعات انجام شده، به دلیل جذب پایین کورکومین در روده، حلالیت پایین در آب، متابولیسم سریع و دفع زیاد، فراهمی زیستی کورکومین پایین می باشد، بنابراین استفاده از کورکومین فرموله پیشنهاد می شود. چندین روش برای ایجاد کورکومین فرموله وجود دارد که از جمله آنها می توان به تجویر آن همراه با adjuants (مانند piperine)،

کورکومین با مهار مسیر NF-kB بیان ژن های ضد آپوپتوز (Bcl-2، XIAP، IAP1/2 و Bcl-x1) را مهار و بیان پروتئین آپوپتوزی Bax را افزایش می دهد (۵-۹). کورکومین با مهار مسیر Wnt که در تمایز سلولی و تومورزایی نقش دارد، باعث مهار تمایز و القای آپوپتوز می شود (۹-۱۲). التهاب یکی از علل مربوط به پیشرفت سرطان می باشد که کورکومین باعث افزایش بیان ژن های HMOX1 (hemeoxygenase-1) و GCLM و کاهش بیان ژن های EGR1، prostaglandin-endoperoxidase synthase2 (PTGS2/COX2) و کموکاین های CXCL-2 و CXCL-1 می شود (۱۳، ۱۴). کورکومین با مهار مسیر مربوط اینتگرین $\alpha6\beta4$ ، مهار القای اثر تهاجمی TGF- $\beta1$ و مهار بیان MMP-9، باعث مهار

نانوکریستال‌ها، میسل‌ها و سایر کونژوگه‌هایی که باعث افزایش فراهمی کورکومین می‌شوند، اشاره کرد.

فرم لیپیدی کورکومین

لیپوزوم‌ها به دلیل ماهیتشان که دارای یک هسته آب‌گریز بوده و توسط دو لایه فسفولیپیدی احاطه شده‌اند، به عنوان ناقل برای مولکول‌های آب‌گریز و آب‌دوست عمل می‌کنند (۱۹). لیپوزوم‌ها قادرند کورکومین را که دارای ماهیت چربی دوست است را حمل کنند. علاوه بر این فرم ترکیبی لیپوزوم همراه با مواد دیگری مانند polyethylenimine و γ -cyclodextrin باعث تقویت اثرات درمانی کورکومین می‌گردد (۲۰، ۲۱). اثرات درمانی این فرم از کورکومین در مطالعات متعددی مورد بررسی قرار گرفته است (۱۹). نانو ذرات جامد لیپیدی (Solid lipid nanoparticle) فرم لیپیدی دیگر کورکومین می‌باشد که اثرات آن در بیماران استوکارسینوما مورد بررسی قرار گرفته است. در مطالعه که توسط Gota و همکاران در سال ۲۰۱۰ انجام شده اثرات فارماکوکینیتیک قابل قبولی برای کورکومین SLN نشان داده شده است (۲۲). کونژوگه شدن SLN با لیگاندهایی نظیر integrin رویکرد دیگری در درمان با کورکومین می‌باشد (۲۳). امولسیون‌ها با هسته آب‌گریز و ساختار مشابه که حاوی آب، روغن و سورفکتانت هستند، ناقل مناسبی برای کورکومین فرموله می‌باشند (۲۴). معمولاً از میکروامولسیون‌ها برای حمل کورکومین استفاده می‌شود. اخیراً کارآمدی بالاتر نانوامولسیون‌ها برای انتقال ترکیبات فرموله گیاهی نسبت به میکروامولسیون‌ها نشان داده شده است (۲۵). در مطالعه ستاچیواکول و همکاران (۲۰۱۰) تجویز خوراکی امولسیون کورکومین به رت، باعث افزایش ۱۰ تا ۱۴ برابری جذب نسبت به فرم غیر فرموله کورکومین شد (۲۶). نتایج حاصل از مطالعه اسمیتسون و همکاران (۱۹۸۱) نشان داد که نانومیسل‌های لیپیدی، ساختارهای مناسبی برای افزایش جذب در لوله گوارشی می‌باشند. این نانومیسل‌ها با افزایش ثبات کورکومین در لایه آب مجاورت سلول‌های اپی‌تلیال روده کوچک، باعث افزایش فراهمی زیستی کورکومین می‌شوند (۲۷). فرم کونژوگه کورکومین با لیپیدها باعث افزایش فراهمی زیستی آن

می‌گردد (۲۸). همچنین فرم‌های کونژوگه با فسفولیپیدها باعث افزایش جذب، افزایش توزیع کورکومین در بدن، کاهش تجزیه و افزایش برداشت سلولی آن می‌گردد (۲۹، ۳۰).

فرم‌های پلیمر کورکومین

نانوفرم‌های پلیمری کورکومین دارای الگوی پایدار انتشار بوده و همیشه در دسترس می‌باشند (۳۱). Poly (D, L-lactic-co-glycolitic) یکی از پلیمرهای کورکومین فرموله می‌باشد که مطالعات متعددی بر روی آن انجام شده است. فرم PLGA کورکومین در اندازه نانو دارای الگوی آزادسازی دوگانه است. در ابتدا مقدار اندکی کورکومین آزاد می‌شود و در نهایت باقی‌مانده آن با سرعت آهسته و مداوم آزاد می‌شود (۳۲، ۳۳). سطح PLGA قابلیت اتصال به لیگاندهای متعددی را دارد (۳۴). میسل‌های پلیمری که به دلیل ماهیت آمفی‌فیلیکشان به صورت خودبه‌خودی شکل می‌گیرند، باعث به دام انداختن کورکومین می‌شوند (۳۵، ۳۶). میسل‌های پلیمری متشکل از ϵ -caprolactone-co-(ethylene glycol)-b-poly (p-dioxanone methoxy poly برای کورکومین فرموله استفاده می‌شود. این میسل‌ها در سایز ۳۰ نانومتری، کورکومین را به آهستگی و به شکل یکنواخت در ۳۰۰ ساعت آزاد می‌کنند (۳۷). در مطالعه سانگ و همکاران (۲۰۱۱) کوپلیمر PLGA-(ethylene glycol)-b-PLGA برای انتقال کورکومین استفاده شد. نانومیسل پلیمری حاصل دارای شکل کروی بود و به دلیل سایز کوچک (۲۶ نانومتر) و پتانسیل سطحی خنثی (۰/۷- میلی ولت) قابلیت عبور از سد خونی مغزی را داشت (۳۸). به منظور جلوگیری از تخریب در خون و افزایش غلظت داخل سلولی، کورکومین با زنجیره ethylene glycol توسط پیوند β -تیواستری کونژوگه می‌شود که توسط استراز داخل سلولی و گلوکاتایون تجزیه می‌شود (۳۹). پلیمر کونژوگه دیگر کورکومین حاوی poly (lactic acid)-tris (hydroxyl methyl)-methoxy poly (ethylene glycol) می‌باشد که سه مولکول کورکومین توسط پیوند استری به انتهای دیستال پلیمر کونژوگه شده است. این فرم پلیمری

ترکیب ضد سرطانی در سرطان پانکراس عمل می‌کند (۵۰).

فرم‌های پروتئینی و پپتیدی کورکومین

پروتئین‌ها و پپتیدها به دلیل سازگاری زیستی‌شان، به عنوان حامل برای کورکومین استفاده می‌شوند. آلبومین سرم انسان (HAS) قابلیت بالایی در حمل داروها دارد (۵۳-۵۱). بر همین اساس نانوفرم‌های حاوی کورکومین و HAS در مطالعات مختلف استفاده می‌شود. نتایج حاصل از این مطالعات، افزایش ۳۰۰ برابری حلالیت نسبت به کورکومین را نشان می‌دهد (۵۴). فرم میسلی beta casein پلی‌پپتید دیگری است که برای فرمولاسیون کورکومین استفاده می‌شود. این نانومیسلی، کورکومین را توسط هسته آب‌گریز خود حمل می‌کند و باعث افزایش حلالیت آن می‌گردد (۵۵).

فرم هیدروژل کورکومین

داروهای چربی‌دوست نظیر کورکومین می‌توانند توسط ساختارهای هیدروژلی حمل شوند (۵۶). نانوکورکومین هیدروژلی باعث بهبود اثرات ضد سرطانی کورکومین در سرطان پانکراس می‌شود. در مطالعات *in vitro*، نانوکورکومین باعث مهار فعال شدن NF- κ B و مهار تولید IL-6 و همچنین کاهش سایتوکاین‌های پیش التهابی می‌شود. در یک مطالعه *in vivo*، نانوکورکومین باعث مهار رشد تومور پانکراس گردید (۵۷، ۵۸). علاوه بر این از هیدروژل کورکومین به همراه جمسیتابین در درمان سرطان استفاده می‌شود (۵۹).

نانوکریستال‌های کورکومین

نانوکریستال‌ها به دلیل سطح بزرگشان، ساختار مناسبی برای بهبود ثبات، حلالیت و فراهمی زیستی کورکومین می‌باشند (۶۰). روش‌های زیادی از جمله همگن‌سازی با فشار بالا (high pressure homogenization)، برای ساخت نانوکریستال‌های کورکومین مورد استفاده قرار گرفته است. نانوکریستاله شدن کورکومین وابسته به زمان بوده و پس از اینکه نانوکریستال‌ها ساخته شدند، در مجاورت سورفکتانت قرار می‌گیرند. سورفکتانت مانع تجمع نانوکریستال و ایجاد میسل می‌شوند (۶۰، ۶۱).

کورکومین در مدت ۱۲ ساعت و به دنبال تجزیه پیوند استری، کورکومین را آزاد می‌کند (۴۰). با توجه به اینکه ساختار پلیمرهای کونژوگه آب‌دوست و ساختار کورکومین آب‌گریز است، باعث شکل‌گیری نانومیسلی‌های حاوی کورکومین می‌شود که با میسل‌های پلیمر به صورت کووالان کونژوگه شده‌اند. دو پلیمر کورکومین که حاوی ethylcellulose و ترکیبی از ethylcellulose و methylcellulose می‌باشد، باعث افزایش سمیت سلولی کورکومین در سلول‌های سرطانی MCF-7 و HepG2 شده است (۴۱، ۴۲).

فرم cyclodextrin کورکومین

Cyclodextrin یک اولیگوساکارید حلقوی است که به دلیل وجود حفره آب‌گریز و سطح آب‌دوست، حامل مناسبی برای کورکومین می‌باشد. انواعی از cyclodextrins (نظیر β -CD، γ -CD، 2-hydroxypropyl- β -CD، 2-hydroxypropyl- γ -CD و CD poly β -CD triazine) برای فرمولاسیون کورکومین استفاده می‌گردد. این فرم کورکومین علاوه بر افزایش حلالیت و فراهمی زیستی، باعث تقویت اثرات مهار کننده تمایز، ضد سرطانی و ضد التهابی کورکومین شده است (۲۱، ۴۳، ۴۴).

ترکیبات کورکومین

کربوهیدرات‌ها و پلی‌ساکاریدها به دلیل ماهیت آب‌دوستشان، باعث بهبود حلالیت و فراهمی زیستی کورکومین می‌شوند (۴۵). اسید هیالورونیک یک پلی‌ساکارید محلول در آب است که در مطالعات مختلف از کونژوگه آن با کورکومین استفاده شده است (۴۸-۴۶). نتایج مطالعه مانجو و همکاران (۲۰۱۱) نشان داد که ترکیب کورکومین با اسید هیالورونیک به دلیل قابلیت ایجاد میسل، باعث افزایش حلالیت و فراهمی زیستی و کاهش تجزیه کورکومین می‌شود (۴۶). رویکرد دیگر برای افزایش حلالیت کورکومین، ترکیب آن با اسیدهای آمینه نظیر پرولین، لوسین، ایزولوسین، گلاسین، والین، سیستئین، سرین و فنیل آلانین است (۴۹). علاوه بر این، ترکیب کورکومین با luteinizing hormone-releasing hormone (LHRH) به عنوان یک

اثر کورکومین فرموله بر سرطان پستان

در مطالعه حسن و همکاران (۲۰۱۴) اثرات فرم لیپوزوم کورکومین بر سلول‌های MCF-7 مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که فرم لیپوزوم، دارای سمیت سلولی بیشتری نسبت به کورکومین می‌باشد. بر اساس این مطالعه، فرم لیپوزوم نسبت به فرم آزاد کورکومین دارای فراهمی زیستی بالاتر بوده و اثر آن در مهار تمایز سلول‌های سرطانی قوی‌تر می‌باشد (۶۲). در مطالعه پالنگ و همکاران (۲۰۱۴)، کورکومین کپسوله در نانوذرات لیپید-پلیمری (NANOCurc) در سلول‌های MDA-MB-231 با اثر بر سلول‌های توموری در جریان، باعث مهار متاستاز و پیشرفت بیماری گردید. NANOCurc تمایل چسبندگی سلول‌های سرطانی را در جریان مویرگی به میزان ۷۰٪ کاهش می‌دهد (۶۳). در مطالعه تامیک و همکاران (۲۰۱۲) اثر ترکیبی کورکومین و bortezomib فرموله شده در نانوذره poly-lactic-co-glycolic acid (PLGA) بر سلول‌های متاستاتیک 4T₁ و MDA-MB-231 مورد بررسی قرار گرفت. این فرم کورکومین باعث مهار زیستی سلول‌های 4T₁ و القای آپوپتوز در سلول‌های MDA-MB-231 گردید. در بخش *in vivo* این مطالعه، تجویز نانو دارو پس از تزریق سلول‌های MDA-MB-231 به موش باعث کاهش رشد تومور نسبت به گروه کنترل گردید (۶۴). نتایج حاصل از مطالعه طباطبائی و همکاران (۲۰۱۶) بر روی سلول‌های MCF-7 نشان داد که کورکومین فرموله با نانوذره PLGA-PEG اثر سمیت سلولی بالایی بر این سلول‌های سرطانی دارد (۶۵). نتایج مطالعه لیو و همکاران (۲۰۱۳) که اثر فرم میسل پلیمری کورکومین بر روی سلول‌های متاستاتیک 4T₁ مورد بررسی قرار گرفت، نشان داد که سرعت آزاد فرم میسل کورکومین به میزان قابل توجهی کمتر از کورکومین آزاد می‌باشد. همچنین فرم میسلی، دارای سمیت سلولی بیشتری در سلول‌های سرطانی می‌باشد. در بخش *in vivo* این مطالعه پس از تزریق سلول 4T₁ به موش BALB/C اثرات فرم میسلی، کورکومین آزاد، میسل به تنهایی و نرمال سالین مورد

بررسی قرار گرفت. در این مطالعه فرم میسلی کورکومین به میزان قابل توجهی باعث مهار رشد تومور و مهار متاستاز ریوی گردید. همچنین تومورهای تحت درمان با فرم میسل کورکومین دارای سلول‌های در حال آپوپتوز بیشتر، عروق کمتر و سلول‌های در حال تمایز کمتری بودند (۶۶). در مطالعه علیزاده و همکاران (۲۰۱۵) نانوذرات پلیمری کورکومین به شکل وابسته به دوز باعث مهار تمایز سلولی در کارسینومای کبدی و پستانی شدند. این فرم کورکومین در دوز پایین فاقد سمیت بوده و دوز بالای آن هم کمترین میزان سمیت کبدی و کلیوی را دارد. در بخش *in vivo* این مطالعه، نانوذرات پلیمری کورکومین باعث کاهش اندازه و وزن تومور نسبت به گروه کنترل گردید. در گروه درمان با نانوکورکومین بیان پروتئین آپوپتوزی Bax بیشتر از گروه کنترل بود و بیان پروتئین ضد آپوپتوزی Bcl-2 نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری را نشان داد. همچنین در گروه درمان با نانوذره، تمایز سلولی و آنژیوژنز نسبت به گروه کنترل کاهش معناداری را نشان داد (۶۷). در مطالعه شیری و همکاران (۲۰۱۴) اثر کورکومین دندروزومال به منظور بررسی اثر ماکروفاژها در اثرات ضد سرطانی کورکومین در موش‌های BALB/C پس از تزریق سلول‌های 4T₁ مورد بررسی قرار گرفت. این فرم کورکومین به شکل معناداری باعث کاهش حجم و وزن تومور نسبت به گروه کنترل گردید. بررسی هیستوپاتولوژی، وجود ماکروفاژ در بافت تومور و طحال را نشان داد. نتایج حاصل از Real-time PCR نشان داد که این فرم کورکومین باعث افزایش بیان STAT4 و IL-12 در بافت تومور و طحال می‌گردد که نشان دهنده حضور ماکروفاژ M1 می‌باشد. همچنین کورکومین باعث کاهش بیان STAT3، IL10 و arginase1 گردید که نشان دهنده مقدار کم ماکروفاژ M2 می‌باشد. نتایج این مطالعه، نقش ماکروفاژها را در تشدید اثرات ضد سرطانی کورکومین دندروزومال موش نشان داد (۶۸). در مطالعه دنبات و همکاران (۲۰۱۳) اثر کورکومین dendrimer بر سلول‌های سرطانی SKBr3 و BT594 مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که این فرم کورکومین

بحث

داروهای گیاهی به دلیل سمیت کم، در دسترس بودن و مقرون به صرفه بودن، انتخاب مناسبی جهت درمان سرطان می‌باشند. کورکومین یک داروی گیاهی می‌باشد که در درمان انواع سرطان نظیر پستان، پانکراس، کولورکتال و تخمدان پیشنهاد شده است، اما به دلیل اینکه جذب خوراکی کمی دارد، استفاده از آن با محدودیت‌هایی مواجه است. نتایج مطالعات مختلف نشان داده است که استفاده از کورکومین فرموله شده از یک سو باعث افزایش جذب و فراهمی زیستی (Bioavailability) آن شده و از سوی دیگر باعث افزایش اثربخشی آن بر سلول‌های سرطانی از جمله سرطان پستان می‌شود، اما مطالعات بیشتر به ویژه مطالعات بالینی ضروری به نظر می‌رسد تا اثرات این فرم‌های جدید را در درمان بیماران سرطانی همراه با داروهای رایج و استاندارد شیمی درمانی مورد ارزیابی قرار دهند.

نتیجه‌گیری

به دلیل فراهمی زیستی بالاتر ترکیبات فرموله شده کورکومین در مقایسه با فرم آزاد کورکومین و با توجه به سمیت پایین این داروی گیاهی، به نظر می‌رسد بتوان از آن در کنار سایر داروهای ضد سرطان در درمان سرطان پستان استفاده کرد.

تشکر و قدردانی

این مطالعه با حمایت ستاد زیست فناوری کشور (شماره گرت: ۹۶۱۱۱۰) و مؤسسه ملی توسعه تحقیقات علوم پزشکی کشور (شماره گرت: ۹۶۳۲۳۱) انجام شده است. بدین‌وسیله از تمام افرادی که ما در انجام این مطالعه یاری کردند، تشکر و قدردانی می‌شود.

باعث افزایش حلالیت و همچنین باعث افزایش سمیت سلولی در سلول‌های سرطانی می‌گردد. همچنین با فعال کردن caspase-3 باعث القای آپوپتوز می‌گردد (۶۹). در مطالعه فرهنگی و همکاران (۲۰۱۵) اثر کورکومین دندروزومال بر روی سلول‌های متاستاتیک 4T1 مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که کورکومین مهاجرت و چسبندگی این سلول‌ها را کاهش می‌دهد. در بخش *in vivo* این مطالعه، ابتدا با تزریق سلول 4T1 به موش BALB/C مدل سرطان پستان ایجاد شد و به دنبال آن تحت درمان با فرم دندروزومال قرار گرفتند. گروه درمان با فرم دندروزومال کورکومین میزان بقاء و علائم متاستاتیک پایینی را نسبت به گروه کنترل نشان داد. سائز تومور در گروه درمان کوچک‌تر بوده و تعداد تومور متاستاتیک در ریه، کبد و بافت‌های جنافی گروه کنترل نسبت به گروه کنترل افزایش معناداری را نشان داد. علاوه بر این کورکومین با مهار NF- κ B باعث مهار بیان VEGF، COX-2 و MMP-9 در تومور پستان، مغز، ریه، طحال و کبد گردید (۷۰). در مطالعه فرهنگی و همکاران (۲۰۱۴) اثر نانوکورکومین دندروزومال بر روی سلول‌های 4T1 تومور پستان در موش BALB/C مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که نانوکورکومین به شکل وابسته به دوز و وابسته به زمان باعث کاهش فعالیت زیستی سلول‌های سرطانی می‌شود، در حالی‌که بر فعالیت سلول‌های نرمال تأثیری ندارد. همچنین نانوکورکومین مشابه doxorubicin باعث افزایش سمیت سلولی در سلول‌های سرطانی می‌شود، در حالی‌که برخلاف doxorubicin بر سمیت سلولی در سلول‌های نرمال تأثیری ندارد (۷۱).

منابع

1. McPherson K, Steel CM, Dixon JM. Breast cancer-epidemiology, risk factors, and genetics. *BMJ* 2000; 321(7261):624-8.
2. Mousavi SM, Montazeri A, Mohagheghi MA, Jarrahi AM, Harirchi I, Najafi M, et al. Breast cancer in Iran: an epidemiological review. *Breast J* 2007; 13(4):383-91.
3. Perrone D, Ardito F, Giannatempo G, Dioguardi M, Troiano G, Lo Russo L, et al. Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin. *Exp Ther Med* 2015; 10(5):1615-23.
4. Agrawal DK, Mishra PK. Curcumin and its analogues: potential anticancer agents. *Med Res Rev* 2010; 30(5):818-60.

5. Aggarwal BB, Shishodia S, Takada Y, Banerjee S, Newman RA, Bueso-Ramos CE, et al. Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor- κ B pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. *Clin Cancer Res* 2005; 11(20):7490-8.
6. Lv ZD, Liu XP, Zhao WJ, Dong Q, Li FN, Wang HB, et al. Curcumin induces apoptosis in breast cancer cells and inhibits tumor growth in vitro and in vivo. *Int J Clin Exp Pathol* 2014; 7(6):2818-24.
7. Bahreyni A, Samani SS, Rahmani F, Behnam-Rassouli R, Khazaei M, Ryzhikov M, et al. Role of adenosine signaling in the pathogenesis of breast cancer. *J Cell Physiol* 2017; 233(3):1836-43.
8. 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.
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. *Journal of cellular biochemistry*. 2017;118(7):1634-8. Epub 2017/01/21.
10. Prasad CP, Rath G, Mathur S, Bhatnagar D, Ralhan R. Potent growth suppressive activity of curcumin in human breast cancer cells: Modulation of Wnt/ β -catenin signaling. *Chem Biol Interact* 2009; 181(2):263-71.
11. Bahrami A, Hassanian SM, Khazaei M, Hasanzadeh M, Shahidsales S, Maftouh M, et al. The therapeutic potential of targeting tumor microenvironment in breast cancer: rational strategies and recent progress. *J Cell Biochem* 2018; 119(1):11-22.
12. Bahrami A, Amerizadeh F, ShahidSales S, Khazaei M, Ghayour-Mobarhan M, Sadeghnia HR, et al. Therapeutic Potential of Targeting Wnt/beta-Catenin Pathway in Treatment of Colorectal Cancer: Rational and Progress. *Journal of cellular biochemistry*. 2017;118(8):1979-83. Epub 2017/01/22.
13. Bachmeier BE, Mohrenz IV, Mirisola V, Schleicher E, Romeo F, Hühneke C, et al. Curcumin downregulates the inflammatory cytokines CXCL1 and -2 in breast cancer cells via NF κ B. *Carcinogenesis* 2008; 29(4):779-89.
14. Asgharzadeh F, Rouzbahani R, Khazaei M. Chronic low-grade inflammation: etiology and its effects. *J Isfahan Med Sch* 2016; 34(379):408-21.
15. Kim HI, Huang H, Cheepala S, Huang S, Chung J. Curcumin inhibition of integrin (α 6 β 4)-dependent breast cancer cell motility and invasion. *Cancer Prev Res* 2008; 1(5):385-91.
16. Mo N, Li ZQ, Li J, Cao YD. Curcumin inhibits TGF- β 1-induced MMP-9 and invasion through ERK and Smad signaling in breast cancer MDA-MB-231 cells. *Asian Pac J Cancer Prev* 2012; 13(11):5709-14.
17. Kim JM, Noh EM, Kwon KB, Kim JS, You YO, Hwang JK, et al. Curcumin suppresses the TPA-induced invasion through inhibition of PKC α -dependent MMP-expression in MCF-7 human breast cancer cells. *Phytomedicine* 2012; 19(12):1085-92.
18. Tajbakhsh A, Hasanzadeh M, Rezaee M, Khedri M, Khazaei M, ShahidSales S, et al. Therapeutic potential of novel formulated forms of curcumin in the treatment of breast cancer by the targeting of cellular and physiological dysregulated pathways. *Journal of cellular physiology*. 2018;233(3):2183-92. Epub 2017/04/19.
19. Li L, Braith FS, Kurzrock R. Liposome-encapsulated curcumin. *Cancer* 2005; 104(6):1322-31.
20. Lin YL, Liu YK, Tsai NM, Hsieh JH, Chen CH, Lin CM, et al. A Lipo-PEG-PEI complex for encapsulating curcumin that enhances its antitumor effects on curcumin-sensitive and curcumin-resistance cells. *Nanomedicine* 2012; 8(3):318-27.
21. Dhule SS, Penfornis P, Frazier T, Walker R, Feldman J, Tan G, et al. Curcumin-loaded γ -cyclodextrin liposomal nanoparticles as delivery vehicles for osteosarcoma. *Nanomedicine* 2012; 8(4):440-51.
22. Gota VS, Maru GB, Soni TG, Gandhi TR, Kochar N, Agarwal MG. Safety and pharmacokinetics of a solid lipid curcumin particle formulation in osteosarcoma patients and healthy volunteers. *J Agric Food Chem* 2010; 58(4):2095-9.
23. Mulik RS, Mönkkönen J, Juvonen RO, Mahadik KR, Paradkar AR. Transferrin mediated solid lipid nanoparticles containing curcumin: enhanced in vitro anticancer activity by induction of apoptosis. *Int J Pharm* 2010; 398(1):190-203.
24. Liu CH, Chang FY, Hung DK. Terpene microemulsions for transdermal curcumin delivery: effects of terpenes and cosurfactants. *Colloids Surf B Biointerfaces* 2011; 82(1):63-70.
25. Sari T, Mann B, Kumar R, Singh RR, Sharma R, Bhardwaj M, et al. Preparation and characterization of nanoemulsion encapsulating curcumin. *Food Hydrocolloids* 2015; 43:540-6.
26. Setthacheewakul S, Mahattanadul S, Phadoongsombut N, Pichayakorn W, Wiwattanapatapee R. Development and evaluation of self-microemulsifying liquid and pellet formulations of curcumin, and absorption studies in rats. *Eur J Pharm Biopharm* 2010; 76(3):475-85.
27. Smithson KW, Millar DB, Jacobs LR, Gray GM. Intestinal diffusion barrier: unstirred water layer or membrane surface mucous coat? *Science* 1981; 214(4526):1241-4.
28. Giori A, Franceschi F. Phospholipid complexes of curcumin having improved bioavailability. Tokyo: Indena SpA; 2007.
29. Belcaro G, Cesarone MR, Dugall M, Pellegrini L, Ledda A, Grossi MG, et al. Efficacy and safety of Meriva (R), a curcumin-phosphatidylcholine complex, during extended administration in osteoarthritis patients. *Altern Med Rev* 2010; 15(4):337-44.



30. Semalty A, Semalty M, Rawat MS, Franceschi F. Supramolecular phospholipids–polyphenolics interactions: The PHYTOSOME® strategy to improve the bioavailability of phytochemicals. *Fitoterapia* 2010; 81(5):306-14.
31. Danhier F, Ansorena E, Silva JM, Coco R, Le Breton A, Préat V. PLGA-based nanoparticles: an overview of biomedical applications. *J Control Release* 2012; 161(2):505-22.
32. Fredenberg S, Wahlgren M, Reslow M, Axelsson A. The mechanisms of drug release in poly (lactic-co-glycolic acid)-based drug delivery systems--a review. *Int J Pharm* 2011; 415(1-2):34-52.
33. Acharya S, Sahoo SK. PLGA nanoparticles containing various anticancer agents and tumour delivery by EPR effect. *Adv Drug Deliv Rev* 2011; 63(3):170-83.
34. Misra R, Sahoo SK. Coformulation of doxorubicin and curcumin in poly (D, L-lactide-co-glycolide) nanoparticles suppresses the development of multidrug resistance in K562 cells. *Mol Pharm* 2011; 8(3):852-66.
35. Matsumura Y, Kataoka K. Preclinical and clinical studies of anticancer agent-incorporating polymer micelles. *Cancer Sci* 2009; 100(4):572-9.
36. Lu Y, Park K. Polymeric micelles and alternative nanonized delivery vehicles for poorly soluble drugs. *Int J Pharm* 2013; 453(1):198-214.
37. Song L, Shen Y, Hou J, Lei L, Guo S, Qian C. Polymeric micelles for parenteral delivery of curcumin: preparation, characterization and in vitro evaluation. *Colloid Surf A Physicochem Engine Aspects* 2011; 390(1):25-32.
38. Song Z, Feng R, Sun M, Guo C, Gao Y, Li L, et al. Curcumin-loaded PLGA-PEG-PLGA triblock copolymeric micelles: Preparation, pharmacokinetics and distribution in vivo. *J Colloid Interface Sci* 2011; 354(1):116-23.
39. Tang H, Murphy CJ, Zhang B, Shen Y, Sui M, Van Kirk EA, et al. Amphiphilic curcumin conjugate-forming nanoparticles as anticancer prodrug and drug carriers: in vitro and in vivo effects. *Nanomedicine* 2010; 5(6):855-65.
40. Yang R, Zhang S, Kong D, Gao X, Zhao Y, Wang Z. Biodegradable polymer-curcumin conjugate micelles enhance the loading and delivery of low-potency curcumin. *Pharm Res* 2012; 29(12):3512-25.
41. 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.
42. Suwannateep N, Banlunara W, Wanichwecharungruang SP, Chiablaem K, Lirdprapamongkol K, Svasti J. Mucoadhesive curcumin nanospheres: biological activity, adhesion to stomach mucosa and release of curcumin into the circulation. *J Control Release* 2011; 151(2):176-82.
43. Yallapu MM, Ebeling MC, Jaggi M, Chauhan SC. Plasma proteins interaction with curcumin nanoparticles: implications in cancer therapeutics. *Curr Drug Metab* 2013; 14(4):504-15.
44. Boztas AO, Karakuzu O, Galante G, Ugur Z, Kocabas F, Altuntas CZ, et al. Synergistic interaction of paclitaxel and curcumin with cyclodextrin polymer complexation in human cancer cells. *Mol Pharm* 2013; 10(7):2676-83.
45. D'Souza AA, Devarajan PV. Bioenhanced oral curcumin nanoparticles: role of carbohydrates. *Carbohydr Polym* 2016; 136:1251-8.
46. Manju S, Sreenivasan K. Conjugation of curcumin onto hyaluronic acid enhances its aqueous solubility and stability. *J Colloid And Interface Sci* 2011; 359(1):318-25.
47. Li J, Shin GH, Chen X, Park HJ. Modified curcumin with hyaluronic acid: combination of pro-drug and nano-micelle strategy to address the curcumin challenge. *Food Res Int* 2015; 69:202-8.
48. Kesharwani P, Banerjee S, Padhye S, Sarkar FH, Iyer AK. Hyaluronic acid engineered nanomicelles loaded with 3,4-difluorobenzylidene curcumin for targeted killing of CD44+ stem-like pancreatic cancer cells. *Biomacromolecules* 2015; 16(9):3042-53.
49. Parvathy KS, Negi PS, Srinivas P. Curcumin–amino acid conjugates: synthesis, antioxidant and antimutagenic attributes. *Food Chem* 2010; 120(2):523-30.
50. Vareed SK, Kakarala M, Ruffin MT, Crowell JA, Normolle DP, Djuric Z, et al. Pharmacokinetics of curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects. *Cancer Epidemiol Biomarkers Prev* 2008; 17(6):1411-7.
51. Kratz F. Albumin as a drug carrier: design of prodrugs, drug conjugates and nanoparticles. *J Control Release* 2008; 132(3):171-83.
52. Elzoghby AO, Samy WM, Elgindy NA. Albumin-based nanoparticles as potential controlled release drug delivery systems. *J Control Release* 2012; 157(2):168-82.
53. Paşcalău V, Soritau O, Popa F, Pavel C, Coman V, Perhaita I, et al. Curcumin delivered through bovine serum albumin/polysaccharides multilayered microcapsules. *J Biomater Appl* 2016; 30(6):857-72.
54. Kim TH, Jiang HH, Youn YS, Park CW, Tak KK, Lee S, et al. Preparation and characterization of water-soluble albumin-bound curcumin nanoparticles with improved antitumor activity. *Int J Pharm* 2011; 403(1-2):285-91.
55. Esmaili M, Ghaffari SM, Moosavi-Movahedi Z, Atri MS, Sharifzadeh A, Farhadi M, et al. Beta casein-micelle as a nano vehicle for solubility enhancement of curcumin; food industry application. *LWT-Food Sci Technol* 2011; 44(10):2166-72.

56. Zhang Z, Zhang R, Zou L, Chen L, Ahmed Y, Al Bishri W, et al. Encapsulation of curcumin in polysaccharide-based hydrogel beads: impact of bead type on lipid digestion and curcumin bioaccessibility. *Food Hydrocolloids* 2016; 58:160-70.
57. Bisht S, Feldmann G, Soni S, Ravi R, Karikar C, Maitra A, et al. Polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin ("nanocurcumin"): a novel strategy for human cancer therapy. *J Nanobiotechnology* 2007; 5:3.
58. Bisht S, Mizuma M, Feldmann G, Ottenhof NA, Hong SM, Pramanik D, et al. Systemic administration of polymeric nanoparticle-encapsulated curcumin (NanoCurc) blocks tumor growth and metastases in preclinical models of pancreatic cancer. *Mol Cancer Ther* 2010; 9(8):2255-64.
59. Lim KJ, Bisht S, Bar EE, Maitra A, Eberhart CG. A polymeric nanoparticle formulation of curcumin inhibits growth, clonogenicity and stem-like fraction in malignant brain tumors. *Cancer Biol Ther* 2011; 11(5):464-73.
60. He Y, Huang Y, Cheng Y. Structure evolution of curcumin nanoprecipitation from a micromixer. *Crystal Growth Design* 2010; 10(3):1021-4.
61. Wang Z, Leung MH, Kee TW, English DS. The role of charge in the surfactant-assisted stabilization of the natural product curcumin. *Langmuir* 2009; 26(8):5520-6.
62. Hasan M, Belhaj N, Benachour H, Barberi-Heyob M, Kahn C, Jabbari E, et al. Liposome encapsulation of curcumin: physico-chemical characterizations and effects on MCF7 cancer cell proliferation. *Int J Pharm* 2014; 461(1-2):519-28.
63. Palange AL, Di Mascolo D, Carallo C, Gnasso A, Decuzzi P. Lipid-polymer nanoparticles encapsulating curcumin for modulating the vascular deposition of breast cancer cells. *Nanomedicine* 2014; 10(5):991-1002.
64. Thamake SI, Raut SL, Gryczynski Z, Ranjan AP, Vishwanatha JK. Alendronate coated poly-lactic-co-glycolic acid (PLGA) nanoparticles for active targeting of metastatic breast cancer. *Biomaterials* 2012; 33(29):7164-73.
65. Tabatabaei Mirakabad FS, Akbarzadeh A, Milani M, Zarghami N, Taheri-Anganeh M, Zeighamian V, et al. A comparison between the cytotoxic effects of pure curcumin and curcumin-loaded PLGA-PEG nanoparticles on the MCF-7 human breast cancer cell line. *Artif Cells Nanomed Biotechnol* 2016; 44(1):423-30.
66. Liu L, Sun L, Wu Q, Guo W, Li L, Chen Y, et al. Curcumin loaded polymeric micelles inhibit breast tumor growth and spontaneous pulmonary metastasis. *Int J Pharm* 2013; 443(1-2):175-82.
67. Alizadeh AM, Sadeghizadeh M, Najafi F, Ardestani SK, Erfani-Moghadam V, Khaniki M, et al. Encapsulation of curcumin in diblock copolymer micelles for cancer therapy. *Biomed Res Int* 2015; 2015:824746.
68. Shiri S, Alizadeh AM, Baradaran B, Farhanghi B, Shanebandi D, Khodayari S, et al. Dendrosomal curcumin suppresses metastatic breast cancer in mice by changing m1/m2 macrophage balance in the tumor microenvironment. *Asian Pac J Cancer Prev* 2014; 16(9):3917-22.
69. Debnath S, Saloum D, Dolai S, Sun C, Averick S, Raja K, et al. Dendrimer-curcumin conjugate: a water soluble and effective cytotoxic agent against breast cancer cell lines. *Anticancer Agents Med Chem* 2013; 13(10):1531-9.
70. Farhangi B, Alizadeh AM, Khodayari H, Khodayari S, Dehghan MJ, Khori V, et al. Protective effects of dendrosomal curcumin on an animal metastatic breast tumor. *Eur J Pharmacol* 2015; 758:188-96.
71. Farhangi B, Dehghan Eamj, Soleimani N, Salehi Z. The Survey Of Cytotoxic Effect Of Dendrosomal Nano Curcumin On 4t1 Metastatic Model Of Breast Cancer. 2014.