ارمغان دانش، مجله علمی پژوهشی دانشگاه علوم پزشکی یاسوج
دوره ۲۵، شماره۲، خرداد و تیر ۱۳۹۹(شماره پی در پی ۱۳۹)

تأثیر کورکومین بر روی مهار رشد و کاهش بیان ژن در سلول‌های لوسمی‌مزمن لنفوسیتی(CLL-CII)

احمدرضا غلامیان[۱]، خلیل خاشعی ورنامخواستی[۲]، سیروس نعیمی[۲*]، مرضیه علیپور[۲]

[۱]گروه ژنتیک، واحد شهرکرد، دانشگاه آزاد اسلامی، شهرکرد، ایران، [۲] گروه ژنتیک، واحد کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، کازرون، ایران،

تاریخ وصول: ۱۳۹۸/۰۹/۲۴ تاریخ پذیرش: ۱۳۹۸/۱۱/۲۰

چکیده

زمینه و هدف: لوسمی‌مزمن لنفوسیتی(CLL) شایع‌ترین نوع لوسمی‌بالغین ساکنین کشورهای غربی با سیر بالینی متنوع می‌باشد. کورکومین ماده فعال بیولوژیک زردچوبه، دارای خواص بیولوژیکی گسترده‌ای، مانند؛ ضدالتهابی، آنتی‌اکسیدان، ضددیابت و ضدسرطان می‌باشد. هدف از این مطالعه تعیین و تأثیر کورکومین بر روی مهار رشد و کاهش بیان ژن در سلول‌های لوسمی‌مزمن لنفوسیتی(CLL-CII) بود.

روش بررسی: در این مطالعه تجربی که در سال ۱۳۹۸ انجام شد، سلول‌های سرطانی رده CLL-CII در سه گروه کنترل، دارونما(Placebo) و تیمار شده با غلظت‌های مختلف کورکومین شامل؛ ۲/۵، ۵، ۷/۵ و ۱۰ میکرومولار برای بررسی توان زیستی و بیان ژن *PML* ظرف مدت ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت انکوبه شدند. سپس توانایی زیستی با استفاده از دستگاه الایزا ریدر با روش رنگ سنجی MTT و میزان بیان ژن *PML* از طریق آنالیز داده‌های RT-Real Time- PCR مورد بررسی قرار گرفت. تجزیه و تحلیل داده‌ها با استفاده از نرم افزار آماری spss ، ورژن ۱۸ و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و تست دانکن (Duncan)انجام شد.

یافته‌ها: نتایج حاصل از این تحقیق حاکی از آن است که غلظت ۲/۵ میکرومولار از کورکومین به طور چشمگیرتری در مقایسه با گروه‌های آزمایشی دیگر در هر سه زمان انکوباسیون توان زیستی سلول‌های CLL-CII را کاهش می‌دهد. هم‌چنین تیمار با کورکومین سبب کاهش معنی‌دار در میزان بیان ژن *PML* در سایر گروه‌های آزمایشی نسبت به گروه کنترل و دارونما گردید(*P*=.032).

نتیجه‌گیری: با توجه به اثر مهاری کورکومین بر رشد، تکثیر و تهاجم سلول‌های لوسمی‌لنفوسیتی و نیز بر عملکرد بالقوه آنکوژن PML-RARα در این سلول‌ها از طریق کاهش بیان ژن*PML*، به نظر می‌رسد استفاده از جزء فعال زردچوبه(کورکومین) در پیشگیری و درمان لوسمی‌مزمن لنفوسیتی پیامدهای رضایت بخشی را به دنبال داشته باشد.

واژه‌های کلیدی: لوسمی، کورکومین، CLL-CII، *PML*

***نویسنده مسئول:** **سیروس نعیمی**، کازرون، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد کازرون، گروه ژنتیک

Email: naeimis@kau.ac.ir

مقدمه

لوسمی‌مزمن لنفوسیتی(CLL) نوعی بدخیمی‌سلول‌های $B\text{-}CD5^{+}$ می‌باشد که با تجمع در خون محیطی، مغز استخوان و گره‌های لنفی ثانویه تشخیص داده می‌شود و منجر به لنفوسیتوز، لنف آدنوپاتی و اسپلنومگالی می‌گردد(۲ و ۱). نرخ بروز سالانه‌ی CLL پنج در صد هزار است و شایع‌ترین لوسمی‌بزرگسالان در جوامع غربی با شیوع کمتر در آسیا می‌باشد(۴ و ۳). خطر ابتلا به بیماری CLL در مردان دو برابر بیشتر از زنان بوده و سن متوسط تشخیص این بیماری در حدود ۷۲ـ۷۰ سالگی می‌باشد(۵). مبتلایان به CLL می‌توانند طیف متفاوتی از علایم شامل؛ خستگی، کاهش وزن غیر ارادی، عرق شبانه زیاد و تب را بروز دهند(۶). تشخیص این بدخیمی بر مبنای شاخص‌های کلاسیک تعیین شده به وسیله کنگره بین‌المللی CLL و انستیتو ملی سرطان می‌باشد. به طور کلی لنفوسیتوز با بیش از ۵×۱۰^{۹} بر لیتر همراه با وجود لنفوسیت‌های مونوکلونال B با شاخص CD23 و CD5 با ظاهر طبیعی، معرف CLL می‌باشد(۷).

سیر بالینی بیماری متنوع است، بعضی از این بیماران وضعیت پایداری دارند(حتی تا پایان عمر) و نیاز به درمان ندارند، در حالی که پیشرفت سریع بیماری در بعضی دیگر از بیماران دیده می‌شود(۸). پیش‌آگهی این بیماری ضعیف بوده چرا که امید به حیات در این دسته از بیماران بیشتر از دو سال نیست(۹). استفاده از عواملی نظیر کلرآمبوسیل خوراکی به تنهایی یا همراه با کورتیکواستروئیدها و نیز روش‌های شیمی‌درمانی سنگین‌تر طی سالیان متمادی برای درمانCLL صورت گرفته است که در نتیجه آن طبق تعریف مؤسسه ملی سرطان(NCI) بهبودی کامل به ندرت اتفاق افتاده است(۱۱ و ۱۰). تاکنون علت واضح محیطی یا عامل خطر شغلی که افراد را مستعد به CLL بکند مشخص نشده است، اما اکثر یافته‌های اخیر ارتباط بیشتر بیماری با زمینه ژنتیکی بیمار را نشان می‌دهند. جا به جایی دو طرفه بین بازوهای بلند کروموزوم‌های ۱۵، ۱۷(۱۷:۱۵)T از اختلالات ژنتیکی رایج در سلول‌های لوسمی‌می‌باشد که سبب تولید پروتئین ناهمگون بنام $PML/RARA$ با عملکرد آنکوژنی می‌شود و از اتصال ژن RaRα بر روی کروموزوم ۱۷ و ژن پرومیلوسیتیک(*PML*) بر روی کروموزوم ۱۵ حاصل می‌گردد(۱۲). بنابراین یافتن استراتژی‌های درمانی جدید که بتوانند با تغییر بیان ژن‌های دخیل در شکل‌گیری این انکوژن از عملکرد آن بکاهند کاملاً ضروری به نظر می‌رسد. امروزه استفاده از داروهای گیاهی به علت داشتن عوارض جانبی کمتر نسبت به داروهای شیمیایی در درمان سرطان مورد توجه قرار گرفته است(۱۳).

گیاهان از گذشته منبع منحصر به فردی برای تأمین داروهای مصرفی جوامع بشری بوده‌اند و با داشتن منشاء طبیعی، نقش مهمی را در درمان بیماری‌های انسانی ایفا نموده‌اند. کورکومین ماده مؤثره و اصلی گیاه زردچوبه با نام علمی کورکوما لانگا(Curcuma longa)، یکی از ترکیبات مهم با منشأ

گیاهی بوده که پژوهش‌های بالینی متعدد، نقش مؤثر آن را در پیشگیری و درمان بیماری سرطان اثبات نموده‌اند. مکانیسم‌های متعددی برای اثرات فارماکولوژی و بیولوژیکی کورکومین مطرح شده است که از جمله آنها می‌توان به اثر آنتی‌کارسینوژن و فعال‌سازی یا مهار مسیرهای داخل سلولی که در ایجاد سرطان نقش دارند، اشاره کرد(۱۴). لذا به نظر می‌رسد بتوان از کورکومین به تنهایی یا با مصرف همزمان آن با داروهای شیمی‌درمانی از عملکرد هر چه بیشتر عامل سرطان‌زا $PML/RARA$ کاست و جهت بهبود سریع‌تر بدخیمی استفاده کرد. لذا هدف از این مطالعه تعیین و تأثیر کورکومین بر روی مهار رشد و کاهش بیان ژن در سلول‌های لوسمی‌مزمن لنفوسیتی(CLL-CII) بود.

روش بررسی

این مطالعه پژوهشی به صورت تجربی با هدف ارزیابی نقش ضدسرطانی کورکومین به عنوان عامل مداخله‌گر و بدون اعمال شیوه کورسازی در مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی مجتمع آزمایشگاهی دانشگاه آزاد اسلامی واحد کازرون در سال ۱۳۹۸ انجام شد. رده سلولی CLL-CII از بانک سلولی انستیتوپاستور ایران خریداری گردید. سلول‌های CLL-CII در محیط کشت RPMI-1640 (Roswell Park Memorial Institute) (Gibco, USA) حاوی ۱۰ درصد FBS (Fetal Bovine Serum) (Gibco, USA) و یک درصد Penstrep (Penicillin-Streptomycin) (Gibco, USA) در انکوباتور(Memmert, Germany) با فشار پنج درصد گاز CO_2، رطوبت ۹۰ درصد و دمای ۳۷ درجه سانتی‌گراد، در فلاسک ۷۵ کشت داده شد و محیط کشت هفته‌ای سه بار تعویض گردید. پس از کشت هنگامی که تراکم سلول‌ها به ۸۵ درصد رسید، به منظور بررسی سمیت سلولی تعداد 5×10^3 سلول در هر چاهک پلیت ۹۶ چاهکی در سه گروه؛ کنترل(در معرض محیط کشت)، تیمار شده با دارو نما(اتانول؛ حلال کورکومین) و تیمار شده با غلظت‌های مختلف کورکومین(SIGMA-ALDRICH با نام تجاری Curcumin-from curcuma longa (Turmeric) ,powder و شماره محصول(C ۱۳۸۶)) شامل؛ ۲/۵، ۵، ۷/۵ و ۱۰ میکرومولار کشت داده شد. پس از گذشت مدت زمان‌های معین انکوباسیون(۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت)، توان‌زیستی سلول‌ها با استفاده از روش رنگ‌سنجی MTT (Sigma-Aldrich با شماره محصول (۲۹۸۹۳۱)) مورد ارزیابی قرار گرفت. با کشت تعداد 1×10^6 سلول در پلیت‌های ۶ خانه در سه گروه؛ کنترل، تیمار شده با دارو نما و تیمار شده با غلظت‌های مختلف کورکومین (۲/۵، ۵، ۷/۵ و ۱۰ میکرومولار) و انکوباسیون آنها برای مدت زمان ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت میزان بیان ژن *PML* نیز مورد بررسی قرار گرفت. پس از گذشت زمان‌های سه‌گانه ۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت، سلول‌ها در سه گروه تست، برداشت و پس از شستشو با بافر PBS، Total RNA سلولی با استفاده از معرف YTzol (Yekta Tajhiz, Iran)، جدا گردید. به منظور انجام مرحله Heat block، نمونه‌های حاصل از مرحله قبل در دستگاه ترموسایکلر با دمای ۶۰

درجه سانتی‌گراد به مدت ۲۰ دقیقه قرار داده شدند. در ادامه تمام توالی‌های RNA با استفاده از کیت سنتز cDNA (RevertAID First Standard cDNA Syn kit)، (Termo Scientific, Lithuania)، به cDNA تبدیل و به فریزر ۲۰- درجه سانتی‌گراد منتقل شدند. سنجش میزان بیان ژن *PML* با استفاده از دستگاه Real Time PCR مدل (Rotor gene 3000 corbett, Australia) مورد ارزیابی قرار گرفت. برای انجام واکنش، مخلوط واکنشی متشکل از cDNA به مقدار ۱ میکرولیتر، پرایمر رفت و برگشت هر کدام به مقدار ۰/۵ میکرولیتر و RNase-free water به مقدار ۵/۵ میکرولیتر تهیه گردید. توالی پرایمرهای پیشرو (Forward) و پیرو(Reverse) ژن‌های *GAPDH* و *PML* با استفاده از نرم‌افزار Oligo7 طراحی و سپس با Blast نمودن آنها در NBCI از صحیح بودن آنها اطمینان حاصل شد و نهایتاً به وسیله شرکت کهن ژن سنتز شدند(جدول ۱). از ژن *GAPDH* به عنوان کنترل داخلی استفاده شد، هم چنین از رنگ سایبرگرین(Takara, Japan)، که به صورت اختصاصی به DNA دو رشته متصل می‌گردد، به‌عنوان گزارش‌گر، به مقدار ۷/۵ میکرولیتر در ساخت مخلوط واکنش استفاده شد. سپس مخلوط واکنش آماده شده بر روی یخ با حجم نهایی ۱۵ میکرولیتر(جدول ۲) طی مراحل مختلف واکنش تحت تأثیر برنامه دمایی- زمانی به شرح زیر قرار گرفتند؛ مرحله Initial denaturation: مدت زمان ۱۰ دقیقه، دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد، ۱ سیکل. مرحله Denaturation: مدت زمان ۱۵ ثانیه، دمای ۹۵ درجه سانتی‌گراد ، ۴۰ سیکل. مرحله Annealing: مدت زمان ۶۰ ثانیه، دمای ۵۷ درجه سانتی‌گراد برای هر دو ژن *GAPDH* و *PML*، ۴۰ سیکل.

داده‌های جمع‌آوری شده با استفاده از نرم افزار آماری spss ، ورژن ۱۸ و آزمون آنالیز واریانس یک طرفه (ANOVA) و تست دانکن (Duncan) تجزیه و تحلیل شدند.

جدول ۱: مشخصات پرایمرهای مورد مطالعه

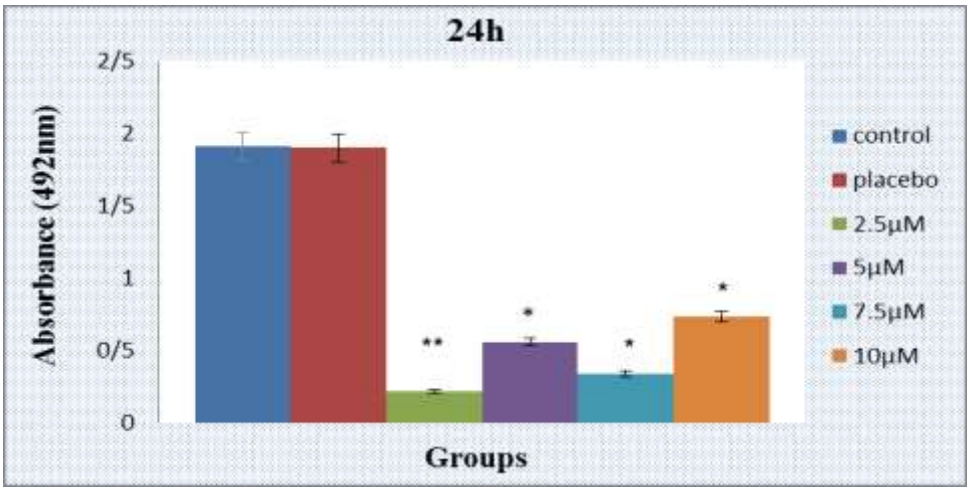
ژن‌ها	نام آغازگر	توالی آغازگر 3′ -5′	دمای اتصال(درجه سانتیگراد)
PML	پیشرو	5′-AGAGGGATGAAGTGCTACGCCT -3′	۵۷
	پیرو	5′-TTCCGGGTCACCTTGTTGAT -3′	
GAPDH	پیشرو	5′-CACATGGCCTCCAAGGAGTAAG -3′	۵۷
	پیرو	5′-AGGGGAGATTCAGTGTGGTG -3′	

جدول ۲: مقادیر واکنش‌گرهای RT-Real Time PCR

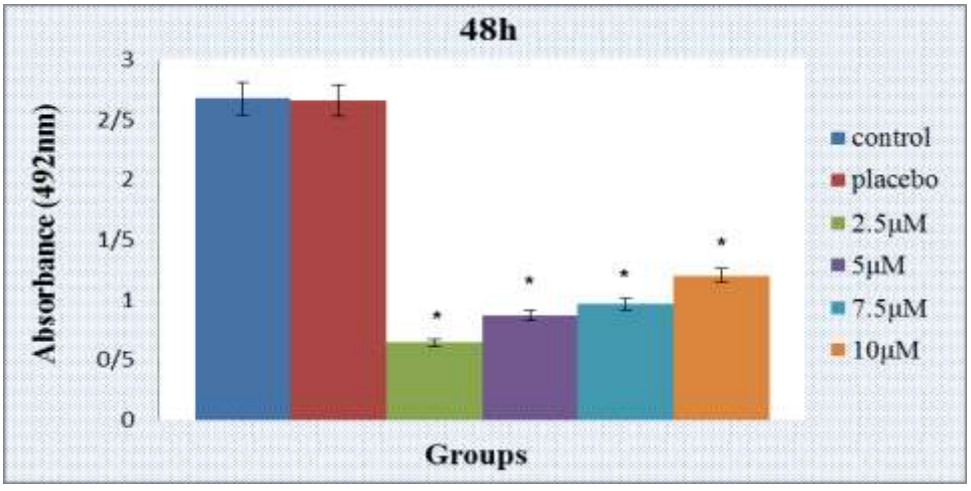
ترکیبات	حجم	غلظت نهایی
cDNA	۲ میکرولیتر	کمتر از ۱۰۰نانوگرم/ واکنش
پرایمر Forward	۰/۵ میکرولیتر	۱۰ پیکومول
پرایمر Reverse	۰/۵ میکرولیتر	۱۰ پیکومول
RNase-free water	۵/۵ میکرولیتر	–
SYBR	۷/۵ میکرولیتر	۲X
حجم نهایی	۱۵ میکرولیتر	–

یافته‌ها

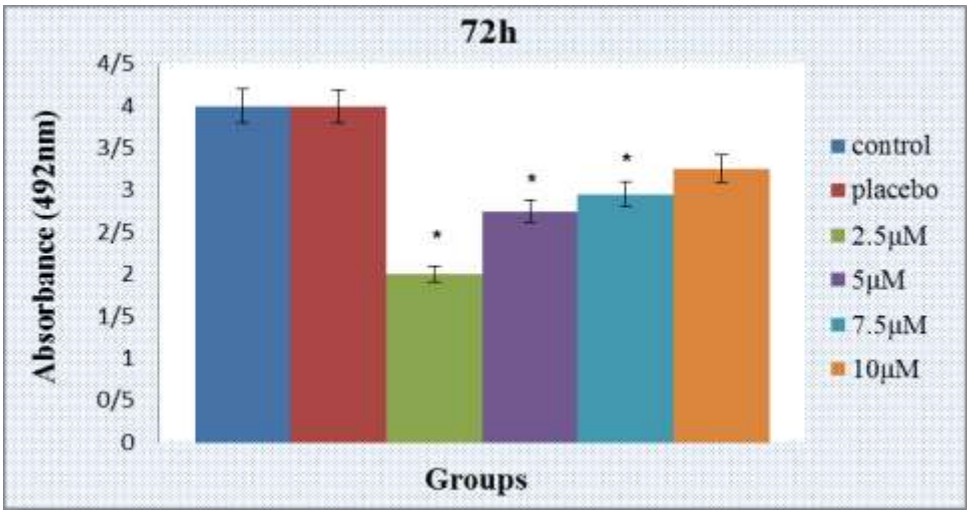
توان زیستی سلول‌های رده CLL-CII تیمار شده با غلظت‌های مختلف کورکومین(۲/۵، ۵، ۷/۵ و ۱۰ میکرومولار)، بعد از گذشت زمان‌های سه گانه انکوباسیون(۲۴، ۴۸ و ۷۲ ساعت) با استفاده از تست MTT مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل شده از این تست حاکی از آن می‌باشد که توان زیستی سلول‌ها در تیمار با غلظت ۲/۵ میکرومولار از کورکومین به طور چشمگیرتری نسبت به گروه کنترل، دارونما و دیگر غلظت‌های کورکومین کاهش می‌یابد(نمودار۳ـ۱). تجزیه و تحلیل مقادیر Ct حاصل از دستگاه Real Time PCR با استفاده از فرمول $2^{-\Delta\Delta ct}$، بیانگر کاهش قابل توجه میزان بیان ژن *PML* در مقایسه با ژن مرجع در سلول‌های تحت تیمار با غلظت‌های معین کورکومین در زمان‌های سه گانه انکوباسیون می‌باشد(نمودار۶ـ۴).



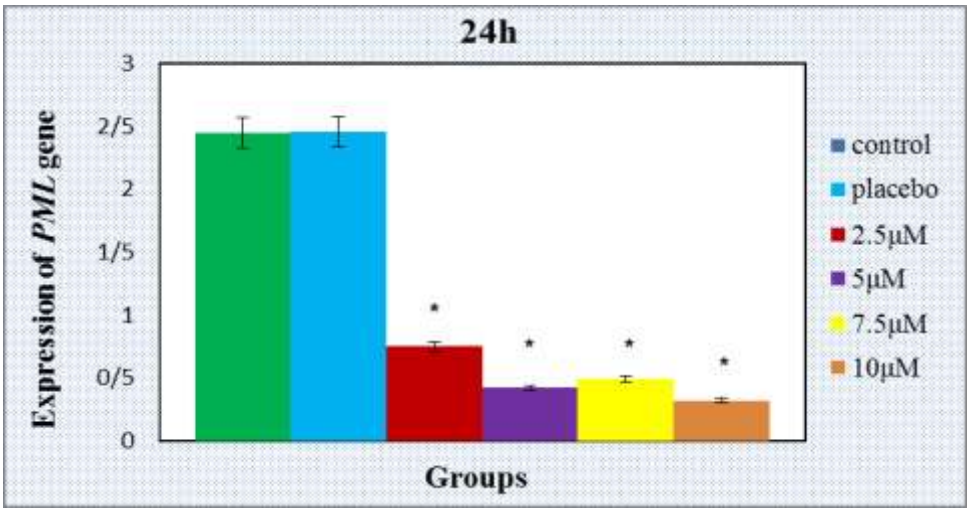
نمودار ۱: اثر کورکومین بر توان زیستی رده سلولی CLL-CII در مدت زمان انکوباسیون ۲۴ ساعت($p<0/05$)، اختلاف معنی‌دار در مقابل گروه کنترل و دارونما)



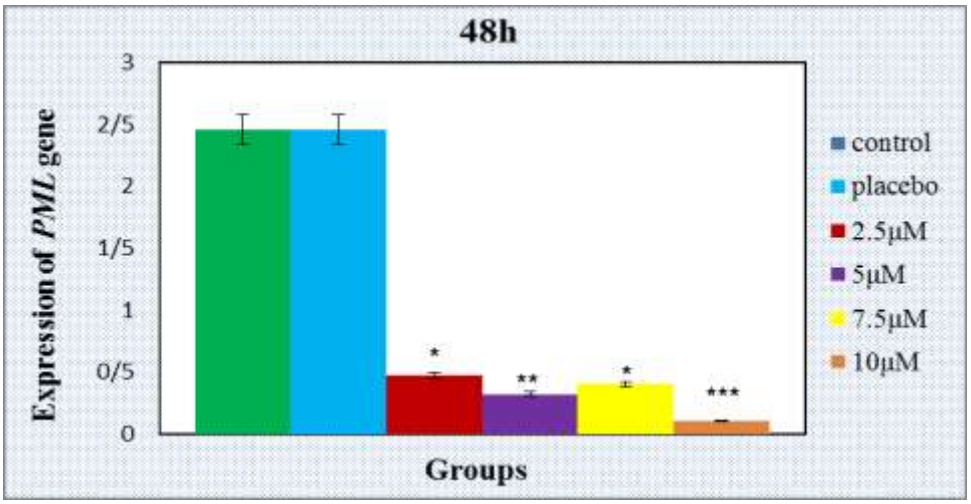
نمودار ۲: اثر کورکومین بر توان زیستی رده سلولی CLL-CII در مدت زمان انکوباسیون ۴۸ ساعت($p<0/05$)، اختلاف معنی‌دار در مقابل گروه کنترل و دارونما)



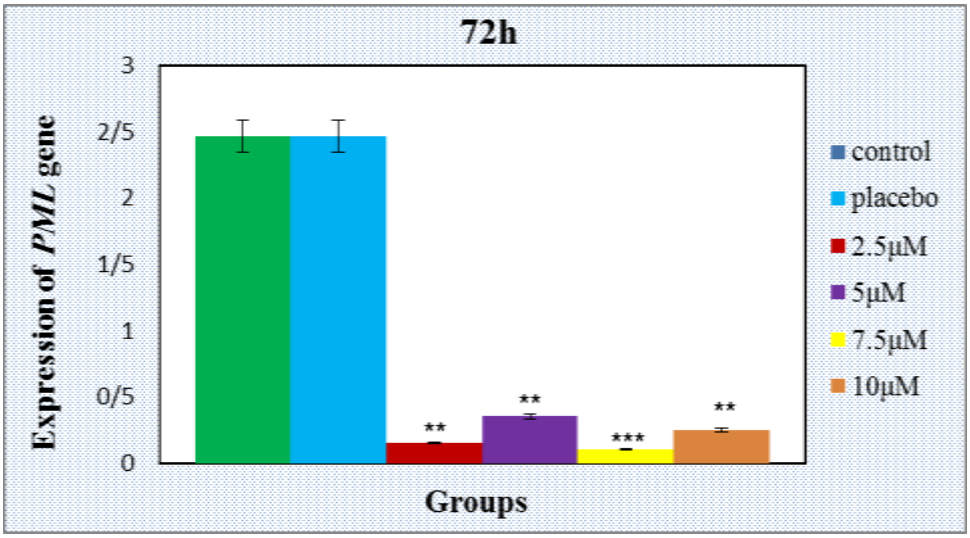
نمودار ۳: اثر کورکومین بر توان زیستی رده سلولی CLL-Cll در مدت زمان انکوباسیون ۷۲ ساعت($p<0/05$)، اختلاف معنی‌دار در مقابل گروه کنترل و دارونما).



نمودار ۴: نمودار میزان بیان ژن *PML* براساس Ct در غلظت‌های(۲/۵، ۵، ۷/۵ و ۱۰ میکرومولار) و زمان انکوباسیون ۲۴ ساعته. $p<0/1$، در مقابل گروه کنترل بر اساس آزمون آماری ANOVA و پست هاک دانکن



نمودار ۵. نمودار میزان بیان ژن *PML* براساس Ct در غلظت‌های (۲/۵، ۵، ۷/۵ و ۱۰ میکرومولار) و زمان انکوباسیون ۴۸ساعته. $p<0/05$ ** ، در مقابل گروه کنترل بر اساس آزمون آماری ANOVA و پست هاک دانکن



نمودار ۶: نمودار میزان بیان ژن *PML* براساس Ct در غلظت‌های (۲/۵، ۵، ۷/۵ و ۱۰ میکرومولار) و زمان انکوباسیون ۷۲ ساعته. $p<0/05$ **، در مقابل گروه کنترل بر اساس آزمون آماری ANOVA و پست هاک دانکن

بحث

مبتلایان به CLL می‌توانند طیف متفاوتی از علایم شامل؛ خستگی، کاهش وزن غیر ارادی، عرق شبانه زیاد و تب را بروز دهند(۶). تشخیص این بدخیمی بر مبنای شاخص‌های کلاسیک تعیین شده به وسیله کنگره بین‌المللی CLL و انستیتو ملی سرطان می‌باشد(۷). هدف از این مطالعه تعیین و تأثیر کورکومین بر روی مهار رشد و کاهش بیان ژن در سلول‌های لوسمی‌مزمن لنفوسیتی(CLL-CII) بود.

کورکومین فرآورده طبیعی موجود در زردچوبه به دلیل داشتن ساختار شیمیایی خاص، خواص بیولوژیکی و دارویی منحصر به فرد، قادر است از طریق مکانیسم‌های مختلف سلولی و مولکولی باعث مهار تشکیل سلول سرطانی و یا رشد آن شود. با توجه به عدم گزارش عوارض سمی خاص از این فرآورده طبیعی مصرف آن به عنوان مکمل دارویی در رژیم‌های درمانی بیماران سرطانی مورد توجه قرار گرفته است. پژوهش‌های انجام شده نشان داده‌اند که مصرف کورکومین می‌تواند کیفیت زندگی بیماران را بهبود بخشد(۱۵). به عنوان مثال در مطالعه‌ای کورکومین قادر است از طریق اتصال مستقیم به ملکول‌های سیگنالینگ متعدد نظیر مولکول‌های التهابی و پروتئین‌های بقاء سلولی، سرطان‌زایی را مهار نماید(۱۶). در مطالعه‌ای به بررسی تأثیر کورکومین در پیشگیری از بروز سرطان پرداخته شد. نتایج حاصل از بررسی نشان داد که، کورکومین با مهار رادیکال‌های آزاد و گونه‌های فعال اکسیژن موجب مهار آسیب‌های DNA ناشی از عوامل اکسیداتیو نظیر پرتوهای یونیزان می‌شود و می‌تواند نقش مهاری در شروع سرطان داشته باشد(۱۷). در این سال نیز تأثیر کورکومین در کاهش عوارض جانبی ناشی از شیمی‌درمانی و رادیوتراپی در مبتلایان به سرطان‌های

کبد، کلیه، معده، ریه و تخمدان مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل از بررسی نشان داد که در مبتلایان تحت تیمار با کورکومین، عوارض جانبی شیمی درمانی نظیر؛ تهوع، اسهال، یبوست، عفونت، کاهش وزن و همچنین عوارض جانبی مربوط به رادیوتراپی از جمله؛ ضایعات پوستی، زخم‌های دهان و حلق، مشکلات بلع و غیره نسبت به مبتلایانی که تحت تیمار نبودند، کمتر مشاهده می‌شود(۱۸). به علاوه مشخص شده است که کورکومین قادر است از طریق تعدیل همزمان چندین مسیر سیگنالینگ سلولی، از بروز انواع متفاوتی از سرطان‌ها از جمله؛ میلوما، کلورکتال، پانکراس، پستان، پروستات، ریه و سر و گردن ممانعت به عمل آورد(۱۹). در پژوهشی دیگر نیز مکانیسم اثر مولکولی کورکومین را بر سلول‌های سرطانی تیروئید در شرایط آزمایشگاهی مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاصل از بررسی نشان داد که، کورکومین از طریق مهار مسیر سیگنالی فسفاتیدیل اینوزیتول ۳ کیناز/پروتئین کیناز B، مانع از تهاجم سلول‌های سرطانی تیروئید می‌شود(۲۰). در مطالعه دیگری تأثیر کورکومین را بر رده سلولیBCPAP مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاصل از بررسی نشان داد که کورکومین از طریق مهار مسیر سیگنالی فاکتور رشد ترانسفورم بتا/$Smad_2$/ $Smad_3$، از وقوع متاستاز در این رده سلولی جلوگیری می‌کند(۲۱). اثر کورکومین را بر رده سلول‌های سرطانی مختلف تیروئید از جمله؛ پاپیلاری، فولیکولاری و آناپلاستیک مورد بررسی قرار دادند. نتایج حاصل از بررسی پژوهشگران نشان داد که، کورکومین در رده سلول‌های مورد بررسی باعث القاء توقف چرخه سلولی در مرحله میتوز/ شکاف ۲، القاء آپوپتوز، مهار مسیر سیگنالی فاکتور هسته‌ای تقویت کننده زنجیره سبک کاپاو بیان ژن‌های مختلف از جمله *پی ۵۳، پلی ای دی پی ریبوز پلی‌مراز و پی* ۲۱ می‌شود(۲۲). بررسی اثر کورکومین بر القاء آپوپتوز در سلول‌های آناپلاستیک تیروئید نشان داد که کورکومین قادر است از طریق تغییر بیان ژن‌های دخیل در فرآیند آپوپتوز بر رشد تکثیر و تهاجم سلول‌های سرطانی آناپلاستیک تیروئید اثر مهاری داشته باشد(۲۳). در مطالعه حاضر نیز توانایی کورکومین در مهار رشد رده سلولی CLL-CII از طریق اعمال تغییر در بیان ژن *PML* به عنوان جزیی از آنکوژن $PML/_{RARA}$ مورد بررسی قرار گرفت. نتایج حاصل شده نشان داد که، در سلول‌های CLL-CII تحت تیمار با کورکومین کاهش بیان ژن پرومیلوسیتیک صورت می‌گیرد و متعاقب آن از فعالیت سرطان‌زایی آنکوژن $PML/_{RARA}$ کاسته می‌شود. این اثر ضدسرطانی کورکومین، در سایر پژوهش‌های مشابه نیز تأیید شده است. برای مثال نتایج تحقیق نارایان و جیسوال نشان داد که کوکومین قادر است با کاهش بیان سیکلین D و E در سلول‌های سرطانی روده باعث شکستگی ملکول بتاکاتنین شود و عملکرد کمپلکس سرطان‌زای بتاکاتنین/ فاکتور رونویسی مختص لنفوسیت تی را کاهش دهد(۲۵ و۲۴). نبیونی نشان داد که کورکومین قادر است از طریق کاهش بیان AQP_5

(یک نیروی پیش برنده در آغاز سرطان‌زایی) سلول‌های سرطانی روده را مهار نماید(۲۶). با وجود این اکثر یافته‌هادر مورد کورکومین، مربوط به بررسی‌های آزمایشگاهی می‌باشد و در برخی موارد اثرات آن ناشناخته مانده است. هم‌چنین علی‌رغم گزارش‌های فراوانی که نشان دهنده فعالیت چندگانه کورکومین است، هنوز استفاده از این ماده برای درمان بیماری‌ها در انسان تأیید نشده است، لذا پیشنهاد می‌گردد در آینده تمرکز بر روی استفاده از آن در درمان بیماری‌های انسانی صورت گیرد و با استفاده از فناوری‌های جدید و نانوفناوری، از این ماده با ارزش، در درمان بسیاری از بیماری‌ها بهره‌گیری گردد.

نتیجه‌گیری

امروزه مقاومت به درمان‌های مرسوم ضد سرطان در بیماران مبتلا به تومورهای تهاجمی احساس نیاز به درمان‌های جایگزین را ایجاد کرده است. ترکیبی نظیر کورکومین با منشاء گیاهی، عامل جدید و مفیدی برای هدف‌گیری سلول‌های توموری و افزایش ایمنی ضد تومور می‌باشد. موفقیت این راهکار درمانی از عملکرد اختصاصی آن علیه سلول‌های سرطانی همراه با عدم سمیت برای سلول‌های طبیعی ناشی می‌شود. پژوهش‌های بیشتر و پیشرفت در این راستا، بعد جدیدی را در زمینه درمان سرطان ایجاد نموده است.

تقدیر و تشکر

این مقاله برگرفته از طرح تحقیقاتی رشته ژنتیک با کد اخلاق IR.IAU.SHK.REC.1397.028 دانشگاه شهر کرد می‌باشد. نویسندگان بر خود لازم می‌دانند از کلیه عزیزانی که نهایت همکاری را در اجرای این پژوهش داشتند، کمال تشکر و قدردانی را به عمل آورند.

REFERENCES

1.Landau DA, Wu CJ. Chronic lymphocytic leukemia: molecular heterogeneity revealed by high-throughput genomics. Genome Med 2013; 5(5): 47.
2.Hallek M, Cheson BD, Catovsky D, Caligaris-Cappio F, Dighiero G, Dohner H, et al. Guidelines for the diagnosis and treatment of chronic lymphocytic leukemia: a report from the international workshop on chronic lymphocytic leukemia updating the national cancer institute- working group 1996 guidelines. Blood 2008;111(12): 5446-56.
3.Yang SM, Li JY, Gale RP, Huang XJ. The mystery of chronic lymphocytic leukemia (CLL): Why is it absent in Asians and what does this tell us about etiology, pathogenesis and biology? Blood Rev 2015; 29(3): 205-13.
4.Herishanu Y, Polliack A. Chronic lymphocytic leukemia: a review of some new aspects of the biology, factors influencing prognosis and therapeutic options. Transfus Apher Sci 2005; 32(1): 85-97.
5.Pulte D, Redaniel MT, Bird J, Jeffreys M. Survival for patients with chronic leukemias in the US and britain: Age-related disparities and changes in the early 21st century. Eur J Haematol 2015; 94(6): 540-5.
6.Gladstone DE, Swinnen L, Kasamon Y, Blackford A, Gocke CD, Griffin CA, et al. Importance of immunoglobulin heavy chain variable region mutational status in del(13q) chronic lymphocytic leukemia. Leuk Lymphoma 2011; 52(10): 1873-81.
7.Herishanu Y, Polliack A. Chronic lymphocytic leukemia: a review of some new aspects of the biology, factors influencing prognosis and therapeutic options. Transfus Apher Sci 2005; 32(1): 85-97.
8.Pangalis GA, Vassilakopoulos TP, Dimopoulou MN, Siakantaris MP, Kontopidou FN, Angelopoulou MK. Bchronic lymphocytic leukemia: practical aspects. Hematol Oncol 2002; 20(3): 103-46.
9.Palma. M, Kokhaei PJ, Lundin A, Choudhury H, Srborg AO. The biology and treatment of chronic lymphocytic leukemia. Annals of Oncology 2006; 7(10): 144–54.
10.Binet JL. Is the CHOP Regimen a Good Treatment for Advanced CLL? Results from two randomized clinical trials. Leukemia & Lymphoma 1994; 13(5-6): 449-56.
11.Kimby E, Bjorkholm M, Gahrton G, Glimelius B, Hagberg H, Johansson B, et al. Chlorambucil/prednisone vs. CHOP in symptomatic low-grade non-hodgkin's lymphomas: a randomized trial from the lymphoma group of central sweden. Ann Oncol 1994; 5(2): 67-71.
12.Wang ZG, Ruggero D, Ronchetti S, Zhong S, Gaboli M, Rivi R, et al. PML is essential for multiple apoptotic pathways. Nat Genet 1998; 20: 266-72.
13.Katzung BG, Masters SB. Basic and clinical pharmacology. Norwalk, Appelton & Lange 1997; 6: 409-25.
14.Esatbeyoglu T, Huebbe P. Curcumin frommolecule to biological function. AngewChem Int Ed Engl 2012; 51(22): 5308-3.
15.Hosseinimehr SJ. A review of preventive and therapeutic effects of curcumin in patients with cancer. J Clin Excell 2014; 2(2): 13.
16.Gupta SC, Prasad S, Kim JH, Patchva S, Webb LJ, Priyadarsini IK, et al. Multitargeting by curcumin as revealed by molecular interaction studies. Natural Product Reports 2011; 28(12): 1937-55.
17.Shafaghati N, Hedayti N, Hosseinimehr SJ. Protective effects of curcumin against genotoxicity induced by 131-iodine inhuman cultured lymphocyte cells. Pharmacognosy Magazine 2014; 10(38): 106-10.
18.Belcaro G, Hosoi M, Pellegrini L. A controlled study of a lecithinized deliverysystem of curcumin (meriva(R)) to alleviate the adverse effects of cancer treatment. Phytother Res 2014; 28(3): 444-50.
19.Devassy JG, Nwachukwu ID, Jones PJ. Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim. Nutrition Reviews 2015; 73(3):: 155-65.
20.Xu X, Qin J, Liu W. Curcumin inhibits the invasion of thyroid cancer cells via down-regulation of PI3K/Akt signaling pathway. Gene 2014; 546(2): 226-32.
21.Zhang L, Cheng X, Gao Y. Curcumin inhibits metastasis in human papillary thyroid carcinoma BCPAP cells via down-regulation of the TGF-β/Smad2/3 signaling pathway. Experimental Cell Research 2016; 341(2): 157-65
22.Schwertheim S, Wein F, Lennartz K. Curcumin induces G2/M arrest, apoptosis, NF-κB inhibition, and expression of differentiation genes in thyroid carcinoma cells. Journal of Cancer

Research and Clinical Oncology 2017; 143(7): 1143-54.
23.Khashei Varnamkhasti KH, Rouhi l, Reiisi S. Apoptopsis induction and enhanced expression of p53 and PARP genes in the human anaplastic thyroid carcinoma cells line (SW-1736) with Curcumin. J Shahid Sadoughi Uni Med Sci 2019; 26(9): 759-69.
24.Jaiswal AS, Marlow BP, Gupta N, Narayan S. Beta-catenin mediated transactivation and cell-cell adhesion pathways are important in curcumin(diferuylmethane)-induced growth arrest and apoptosis in colon cancer cells. Oncogene 2002; 21(55): 8414–27.
25.Narayan S. Curcumin, a multi-functional chemopreventive agent, blocks growth of colon cancer cells by targeting beta-catenin-mediated transactivation and cell-cell adhesion pathways. J Mol Histol 2004; 35(3): 301–7.
26.Nabiuni M, Kouchesfahani H, Azari S, Delfan B, Gholami S, Yarahmadi A. Effect of curcumin on AQP5 gene expression in HT-29 human colorectal cancer cells. KAUMS Journal(FEYZ) 2013; 16(6): 493-500.

Armaghane-danesh, Yasuj University of Medical Sciences Journal (YUMSJ)

Original Article

Effect of Curcumin on Growth Inhibition and Gene Expression Reduction in Chronic Lymphocytic Leukemia Cells(CLL-CII)

Gholamian AM[1], Khashei Varnamkhasti KH[2], Naeimi S[2*], Alipour M[2]

[1]Department of Genetics, Shahrekord Branch, Islamic Azad University, Shahrekord, Iran, [2]Department of Genetics, Kazerun Branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran,

Received: 15 Des 2019 Accepted: 09 Feb 2020

Abstract

Background & aim: Lymphocytic leukemia (CLL) is the most common type of leukemia in young people in Western countries with a diverse clinical course. Cur cumin is a biologically active ingredient in turmeric, which has extensive biological properties, such as; anti-inflammatory, antioxidant, anti-diabetic and anti-cancer. The aim of the present study was to determine the effects of curcumin on inhibiting growth and reducing gene expression in lymphocytic leukemia (CLL-CII) cells.

Methods: In the present experimental study conducted in 2019, CLL-CII cancer cells in three groups: control group, placebo, and a group treated with different concentrations of curcumin, including; 2.5, 5, 7.5 and 10μM were incubated for 24, 48 and 72 hours to assess bioavailability and PML gene expression. Subsequently, biological ability was analyzed using MTT ELISA Rider device and PML gene expression through RT-Real Time-PCR data analysis. Data analysis was performed using SPSS software, version 18 and one-way analysis of variance (ANOVA) and Duncan test.

Results: The results of the present study suggested that cur cumin at concentration of 2.5 μm of significantly reduced the bioavailability of CLL-CII cells compared to other experimental groups at all three incubation times. Correspondingly, treatment with cur cumin significantly reduced the expression of PML gene expression in other experimental groups compared to the control and placebo groups (P=0.032).

Conclusion: Considering the inhibitory effect of cur cumin on the growth, proliferation and invasion of lymphocytic leukemia cells and also on the potential function of PML-RARα angiogenesis in these cells by reducing the expression of PML gene, it seemed that the active component of turmeric (cur cumin) in Prevention and treatment of lymphocytic leukemia had satisfactory consequences.

Keywords: Leukemia, Cur cumin, CLL-CII, PML

[*]**Corresponding author: Naeimi S,** Department of Genetics, Kazerun branch, Islamic Azad University, Kazerun, Iran
Email: Naeimis@kau.ac.ir

Please cite this article as follows:
Gholamian AM, Khashei Varnamkhasti KH, Naeimi S, Alipour M. Effect of Curcumin on Growth Inhibition and Gene Expression Reduction in Chronic Lymphocytic Leukemia Cells(CLL-CII). Armaghane-danesh 2020; 25(2): 189- 200.