Anti-Inflammatory Effects of Nano- Curcumin on a Glioblastoma Cell Line

Golamhossein Tondro[1], Ghadir Rajabzade[2], Ali Mohamadi[1*], Hamidreza Moradi[3], Sajad Sahab Negah[4]

[1]Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran
[2]Department of Food Nanotechnology, Research Institute of Food Science and Technology, Mashhad, Iran
[3]Department of Basic Sciences, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran
[4]Neuroscience Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Article Info:

Received: **27 June 2022** ***Revised:*** **1 Aug 2022** ***Accepted*****: 6 Aug 2022**

ABSTRACT

Introduction: Glioblastoma multiforme is known as an aggressive brain tumor that is characterized by a high rate of recurrence. Current treatment strategies are not effective for GBM; therefore, novel targeted therapeutic options are urgently required. Nanocarrier-based drug delivery has recently gained attention due to the characteristics of blood-brain barrier permeability, continued drug release, improved solubility, and enhanced drug bioactivity. To this point, we investigated the superior effect of a nano-form of curcumin vs. free-form on the secretion of pro-inflammatory cytokines profile (i.e., IL6 and TNF-α) in the U87 cell line. ***Materials and Methods:*** The U87 cell line was purchased from the Iranian Biological Resource Center and expanded in the DMEM/F12 media with 10% FBS and 1% Pen/Strep. To synthesize nanoniosome containing curcumin, the thin-film hybridization method was used. To evaluate the production of IL6 and TNF-α by ELISA method, U87 cells were treated with 84.87 µg/ml of Nano-curcumin and 47 µg/ml of free curcumin. ***Results:*** Our results indicated that the production of IL6 and TNF-α was significantly decreased when treated with nano-form and free curcumin. Interestingly, we observed that nano-curcumin could significantly inhibit the secretion of IL6 and TNF-α compared to the curcumin group. ***Conclusion:*** The most obvious finding to emerge from this study is that nano-curcumin exerts antiimflammatory effects on glioblastoma.

Keywords:

1. Cell Line
2. Nanotechnology
3. Curcumin

***Corresponding Author:** Ali Mohamadi

Email: *mohammad@shirazu.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.52547/shefa.10.3.48]

اثرات ضد التهابی نانو- کورکومین بر روی رده سلولی گلیوبلاستوم

غلامحسین تندرو[۱]، قدیر رجب‌زاده[۲]، علی محمدی[۱*]، حمیدرضا مرادی[۳]، سجاد سحاب نگاه[۴]

[۱]گروه پاتوبیولوژی، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
[۲]گروه نانوتکنولوژی غذایی، موسسه تحقیقاتی علوم غذایی و تکنولوژی، مشهد، ایران
[۳]گروه علوم پایه، دانشکده دامپزشکی، دانشگاه شیراز، شیراز، ایران
[۴]مرکز تحقیقات علوم اعصاب، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

اطلاعات مقاله:
دریافت: ۶ تیر ۱۴۰۱ اصلاحیه: ۱۰ مرداد ۱۴۰۱ پذیرش: ۱۵ مرداد ۱۴۰۱

چکیده

مقدمه: گلیوبلاستوم مولتی فورم به‌عنوان یک تومور مغزی مهاجم شناخته می‌شود که با ویژگی میزان بالای عود مجدد مشخص می‌گردد. استراتژی‌های درمانی اخیر برای درمان گلیوبلستوما مولتی فورم موثر نیست، بنابراین گزینه‌های درمانی هدفمند نوین به شدت مورد نیاز می باشد. اخیرا، تحویل دارو بر اساس حامل‌های نانو به خاطر ویژگی‌هایی مثل توانایی عبور از سد مغزی نخاعی، آزادسازی پیوسته دارو، افزایش فعالیت زیستی و افزایش حلالیت داروها مورد توجه می‌باشند. به این منظور، ما اثربخشی یک شکل نانو از کورکومین در مقابل شکل آزاد آن را بر ترشح پروفایل سایتوکین‌های پیش التهابی IL6 و TNF-α در رده سلولی U87 بررسی کردیم. **مواد و روش‌ها:** لاین سلولی U87 از بانک ذخایر ژنتیک ایران خریداری و در محیط DMEM/F۱۲ با ۱۰ درصد سرم جنین گاوی و پنیسیلین/ استرپتومایسین ۱ درصد کشت داده شد. برای سنتز نانوونیوزوم حاوی کورکومین، از روش هیبریداسیون لایه نازک استفاده شد. برای ارزیابی تولید IL6 و TNF-α به روش الایزا، سلول‌های U87 با ۸۴،۸۷ µg/ml نانو کورکومین و ۴۷ µg/ml کورکومین آزاد تیمار شدند. **یافته‌ها:** نتایج ما نشان داد که تولید IL6 و TNF-α هنگام درمان با کورکومین نانو فرم و فرم آزاد به طور معنی‌داری کاهش یافت. جالب توجه است که ما مشاهده کردیم که نانو کورکومین می‌تواند به‌طور قابل توجهی ترشح IL6 و TNF-α را در مقایسه با گروه کورکومین آزاد مهار کند. **نتیجه‌گیری:** واضح‌ترین یافته‌ای که از این مطالعه به دست می‌آید این است که نانو کورکومین اثرات ضد التهابی بر روی گلیوبلاستوم دارد.

واژه‌های کلیدی:
۱- رده سلولی
۲- نانوتکنولوژی
۳- کورکومین

***نویسنده مسئول:** علی محمدی

پست الکترونیک: *mohammad@shirazu.ac.ir*

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.52547/shefa.10.3.48]

مقدمه

گلیوبلاستوم مولتی‌فورم (GBM) یکی از شایع‌ترین و خطرناک‌ترین تومورهای مغزی اولیه در بزرگسالان می‌باشد که با ویژگی‌هایی نظیر تکثیر و رشد بالا، مقاومت بالا به درمان‌های مرسوم مثل اشعه درمانی و شیمی درمانی و تمایل به حمله به بافت‌های سالم مغزی اطراف ضایعه شناخته می‌شود. درمان‌های استاندارد اخیر در زمینه GBM شامل برداشت تومور، اشعه درمانی و شیمی درمانی می‌باشد. متاسفانه، تومورهای گلیومایی مقاومت بسیار بالایی را به روش‌های درمانی مرسوم نشان می‌دهند (۶-۱). التهاب یکی از مهمترین ویژگی‌های تومورهای گلیوبلاستومایی می‌باشد که باعث افزایش مقاومت این تومورها در برابر آپوپتوز می‌باشد (۸ ،۷). امروزه ثابت شده است التهاب باعث افزایش بدخیمی و پیشرفت سرطان‌ها می‌شود (۱۳-۹). سایتوکاین‌ها پروتئین‌های تنظیم کنندهٔ مهمی هستند که رشد و تمایز را در سلول‌های طبیعی و سلول‌های بدخیم کنترل می‌کنند (۱۷-۱۴). سایتوکین‌های التهابی نظیر اینترلوکین ۱ بتا، فاکتور نکروز توموری آلفا و اینترلوکین ۶ در میان سایر سایتوکین‌های التهابی نقش اساسی را در رابطه با پروسه‌های التهابی مرتبط با تومور و پیشرفت آن بازی می‌کنند (۲۲-۱۸، ۱۳، ۱۲). همچنین گزارش شده است که بیان این سایتوکین‌ها با انجام پروسه‌های اشعه درمانی در بیماران گلیوبلاستومایی افزایش پیدا می‌کند (۲۵-۲۳). شواهد زیادی نشان می‌دهند که التهاب و پاسخ‌های التهابی مراحل مختلف تکامل تومورها مثل آغاز، پیشروی، تهاجم و پروسه‌های متاستاز را در این سلول‌ها تنظیم می‌کنند (۱۶-۱۵، ۱۲، ۱۰). سایتوکین التهابی اینترلوکین ۶ نقش‌های زیادی را در سلول‌های مختلف بازی می‌کند (۲۷-۲۶، ۱۷). اینترلوکین ۶ به وسیلهٔ بسیاری از سلول‌های سرطانی تولید می‌شود به‌عنوان یک عامل محرک خارجی یا یک فاکتور داخلی در پروسه‌هایی مثل موتاسیون‌های انکوژنی دخیل می‌باشد (۳۰-۲۸). امروزه نشان داده شده است که سلول‌های آستروسیتی موشی فاقد توان تولید اینترلوکین ۶ قادر به تمایز به سلول‌های گلیومایی نمی‌باشند (۳۲-۱۳، ۱۳-۱۲). داده‌های آزمایشگاهی نشان می‌دهند که سطوح بالای بیان IL6 می‌تواند در رشد و آنژیوژنز سلول‌های گلیومایی تاثیر داشته باشد (۳۴-۱۷، ۳۳). اینترلوکین ۶ همچنین به‌عنوان یک عامل القا کنندهٔ مسیر STAT3 به شدت باعث افزایش تهاجم، مهاجرت، تکثیر و جلوگیری از آپوپتوز در سلول‌های GBM می‌شود (۳۷-۳۵). علاوه بر این TNF- α به‌عنوان یکی از اصلی‌ترین سایتوکین‌های التهابی شناخته می‌شود که نقش مهمی را در پروسه‌های سرطانی شدن سلول‌ها از جمله افزایش بیان فاکتور رونویسی NF-κB بازی می‌کند. در مغز به صورت طبیعی TNF-α مسئول بلوغ دندروسیت‌ها می‌باشد(۳۸). TNF-α در بیش از ۸۰ درصد از تومورهای گلیوبلاستوم علی‌الخصوص تومورهای بدخیم حضور دارد (۳۹، ۳۱، ۱۴، ۱۲). ترشح TNF-α در سلول‌های آستروسیتی باعث افزایش شکل‌گیری سلول‌های گلیومایی و افزایش آنژیوژنز در تومورهای گلیوبلاستوم می‌شود (۴۰). کورکومین یا دی فلرولویل متان یک ترکیب زرد رنگ مشتق شده از ساقه‌های زیرزمینی گیاه زردچوبه می‌باشد که در مناطق استوایی آسیای جنوب شرقی می‌روید. قرن‌هاست که این گیاه به‌عنوان ادویه و عامل رنگی در غذاهای مردم این مناطق و علی‌الخصوص هندوستان مورد استفاده قرار می‌گیرد. امروزه مطالعات زیادی روی مدل‌های حیوانی و حتی اخیراً بر روی نمونه‌های کلینیکی انسانی در مورد تاثیرگذاری اثرات ضد سرطانی کورکومین صورت گرفته که تاثیرپذیری این ترکیب گیاهی را به اثبات رسانده است. همچنین اثرات محافظتی و پیشگیرانهٔ کورکومین بر روی پیشرفت سرطان‌های مختلف نیز امروزه به اثبات رسیده است (۴۳-۴۱، ۳۱). تحقیقات مختلفی که روی مکانیسم اثر کورکومین بر روی سلول‌های سرطانی صورت گرفته نشان داده است که کورکومین از مکانیسم‌های متنوعی مثل مکانیسم‌های القاء آپوپتوز، آنتی‌آنژیوژنز، ضد التهابی، تحریک سیستم ایمنی و آنتی میتوژنیک برای از بین بردن سلول‌های سرطانی استفاده می‌کند. اما متاسفانه به دلیل حلال‌پذیری پایین، جذب سلولی کم، توزیع بافتی محدود، پاکسازی سریع از خون و درنتیجه پایداری پایین و سازگاری زیستی کم ترکیبات کورکومین استفاده از آنها در سیستم‌های تحویل سیستمی و داخل عروقی در بخش‌های بالینی با چالش مواجه شده است. امروزه استفاده از نانوتکنولوژی در زمینه‌های مختلف علوم علی‌الخصوص بحث سلامت و پزشکی رشد چشمگیری داشته و از این علم نوین در زمینه‌های تشخیصی و درمانی با قابلیت بالا بهره‌گیری می‌شود. اخیراً تولید فرمولاسیون نانو از کورکومین به‌منظور افزایش پایداری، درمان هدفمند، افزایش حلال‌پذیری، افزایش اثرگذاری و کاهش سمیت ترکیبات کورکومین به‌عنوان روشی نوین در درمان سرطان‌ها معرفی گردیده است (۴۷-۴۴، ۴۱). با توجه به اهمیت بیان و تولید فاکتورهای التهابی در فرآیندهای آغازی، پیشرفت و متاستاز سلول‌های سرطانی از جمله گلیوما، و همچنین خواص ضد التهابی و آنتی‌اکسیدانی

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.52547/shefa.10.3.48]

کورکومین، در این مطالعه تلاش می‌شود که با استفاده از فناوری نانو و تولید یک فرمولاسیون نانو، کورکومین را در پوشش‌های نانونیوزومی بارگزاری کرده و اثرات آن بر تولید سایتوکین‌های التهابی اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز توموری آلفا در سلول‌های گلیومایی ارزیابی گردد و نتیجهٔ آن را با ترکیب کورکومین معمولی مقایسه کنیم.

مواد و روش‌ها

تهیهٔ نیوزوم درون‌پوشانی شده به روش هیدراسیون فیلم نازک

این روش ساده‌ترین روش برای تهیهٔ نیوزوم با استفاده از حلال‌های آلی نظیر کلروفرم، دی‌کلرومتان، اتانل و مخلوط کلروفرم و متانول می‌باشد. در این روش اجزای تشکیل دهندهٔ دیواره بر روی سطح داخلی فلاسک پراکنده می‌گردند تا لایهٔ نازکی تشکیل شود. این لایهٔ نازک یکنواخت با ایجاد خلاء و در محدودهٔ دمایی ۴۰-۶۰ C° بر سطح فلاسک شکل می‌گیرد. محلول آب مقطر، بافر فسفات نمکی، بافر فسفات سالین با PH در محدودهٔ ۷/۴ و یا بافر سالین نرمال برای مرحلهٔ هیدراتاسیون استفاده می‌شود. زمان مورد نیاز برای مرحلهٔ هیدراتاسیون ۱ الی ۲ ساعت می‌باشد. نقطهٔ ضعف این روش در میزان کم درون‌پوشانی ترکیبات و یکنواختی کم ذرات (محدودهٔ بالای توزیع اندازه ذرات) می‌باشد. در این پژوهش برای تولید نیوزوم به روش فیلم نازک به طور خلاصه، سوربیتان مونو استئارات (Span 60)، توئین ۶۰ (Tween 60)، کلسترول و دی ستیل فسفات (همه به دست آمده از Sigm، آلمان) در ۱۰ میلی‌لیتر مخلوط اتانول- کلروفرم (به نسبت حجمی ۲ به ۱) حل شدند. پس از انحلال مواد دیواره و مادهٔ موثره به میزان ۱۰۰ µM در ۱۵mL مخلوط کلروفرم/ اتانل (نسبت حجمی ۲ به ۱)، فاز مایع با استفاده از روش تبخیر در خلاء در دمای ۶۰ °C از سیستم حذف شد. پس از یک شب انکوباسیون بافر فسفات نمکی ۱۵ ml اضافه شد. ترکیب حاصل در دمای ۶۰ °C به مدت یک ساعت رهیدرات می‌شود. در پایان رهیدرتاسیون با اعمال صوت به مدت ۱۶ دقیقه به سیستم اندازهٔ ذرات به طرز چشمگیری کاهش یافت (۴۸).

تعیین ویژگی‌های نانونیوزوم کورکومین

تعیین ویژگی‌های نانونیوزوم کورکومین شامل ارزیابی‌های پتانسیل و اندازه، عکس‌برداری میکروسکوپ TEM و تعیین ریخت‌شناسی ذرات، تعیین میزان ذرات درون‌پوشانی شده، مطالعات آزادسازی و رهایش کورکومین در محیط In Vitro، آنالیزهای FTIR و DSC قبلاً توسط همین گروه تحقیقاتی صورت گرفته است (۴۸).

کشت سلولی

این مطالعه بر روی ردهٔ سلولی U87 به‌عنوان سلول سرطانی گلیومای انسانی انجام شد. سل‌لاین‌ها به صورت کشت شده در فلاسک CM2 25 از دانشکدهٔ دامپزشکی دانشگاه شیراز تهیه و برای کشت از محیط کشت DMEM حاوی ۱۰ درصد سرم جنین گوساله استفاده شد. برای کشت سلول در ادامه از انکوباتور ۳۷ درجه با CO2به مقدار ۵ درصد استفاده شد. آزمون‌های اولیه که در هر دو ردهٔ سلولی انجام شد شامل، مطالعهٔ میکروسکوپی سرعت رشد سلول‌ها، مطالعهٔ میکروسکوپی میزان تاثیر کورکومین و نیوزوم کورکومین و آزمون MTT بود.

تیمار با کورکومین معمولی

استوک اصلی کورکومین خریداری شده از شرکت هانداری/ آلمان، در محیط کشت با غلظت µg/ ml ۲۲۸ تهیه شد و از سوی دیگر سلول‌های U87- MG در پلیت‌های مخصوص کشت داده شد و بعد از ۲۴ ساعت محیط رویی حذف و تحت درمان با غلظت µg/ml ۴۷ در طی مدت ۲۴ ساعت قرار گرفت.

تیمار با نانونیوزوم کورکومین

استوک اولیهٔ نانونیوزوم کورکومین آماده شده در محیط کشت با غلظت µg/ml ۴۵۶، تهیه شد و از سوی دیگر سلول‌های U87- MG در پلیت‌های مخصوص کشت شد و بعد از ۲۴ ساعت محیط رویی حذف و با غلظت µg/ml ۸۷/۸۴ طی زمان ۲۴ ساعت، تحت درمان خاص قرار گرفت.

تعیین میزان تولید TNF-α و IL6 به روش الایزا

به همهٔ چاهک‌ها به میزان ۵۲ میکرولیتر از محلول رویی سلول‌های تیمار شده اضافه کرده و به مدت ۱ ساعت بر روی شیکر انکوبه شد. بعد از انکوباسیون مناسب، با استفاده از محلول شستشو پلیت‌ها ۳ مرتبه شستشو داده شد. بعد از اضافه کردن محلول شستشو، پلیت‌ها به مدت تقریبی ۱ دقیقه دردمای اتاق انکوبه و سپس تخلیه شد. به میزان ۵۲ میکرولیتر از آنتی‌بادی کونژوگه به تمامی حفره‌ها اضافه و به مدت ۱ ساعت بر روی شیکر انکوبه شد. بعد از انکوباسیون مناسب، با استفاده از محلول شستشو، پلیت‌ها را ۳ مرتبه شستشو دادیم. به میزان ۵۲ میکرولیتر از محلول Avidin- HRP (شرکت کرمان پارس ژن، ایران) به تمامی حفره‌ها اضافه و به مدت نیم ساعت بر روی شیکر انکوبه شد. بعد از انکوباسیون مناسب، با استفاده از محلول شستشو پلیت‌ها ۵ مرتبه شستشو داده شدند. پلیت‌ها را به

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.52547/shefa.10.3.48]

مدت تقریبی ۱ دقیقه دردمای اتاق انکوبه و سپس تخلیه نمودیم. به میزان ۵۲ میکرولیتر از سوبسترا به تمامی حفره‌ها اضافه و به مدت ۱۵ دقیقه در دمای اتاق و بر روی شیکر انکوبه کردیم. به میزان ۲۵ میکرولیتر از محلول متوقف کننده به تمامی حفره‌ها اضافه و میزان جذب نمونه‌ها در دستگاه الیزا ریدر (Perkin Elmer, USA) در طول موج ۴۵۲ نانومتر مورد اندازه‌گیری قرار گرفت.

آنالیز آماری

در این مطالعه تمام آزمایش‌ها سه مرتبه تکرار شد. آنالیزهای آماری با استفاده از نرم‌افزار Graphpad Prism (نسخه ۱۷) صورت پذیرفت. داده‌ها به صورت میانگین و خطای معیار بیان شدند. برای مقایسهٔ آماری گروه‌ها از آزمون Kruskal- Wallis استفاده شد. سطح معنی داری ($P<۰/۰۵$) در نظر گرفته شد.

یافته‌ها

خصوصیات نانونیوزوم کورکومین سنتز شده

در این مطالعه به‌منظور بهبود خواص و تهیهٔ سیستمی کارآمد در جهت استفاده از کورکومین در درمان تومورهای گلیومایی، از روش فیلم نازک تهیهٔ نانونیوزوم استفاده شد و کورکومین درون نانوساختارهای نیوزوم بارگزاری شد. داده‌های ارزیابی نانو نیوزوم- کورکومین تولید شده قبلاً توسط همین گروه تحقیقاتی منتشر گردیده است (۴۸).

تاثیر کورکومین و نانونیوزوم کورکومین بر تولید IL6

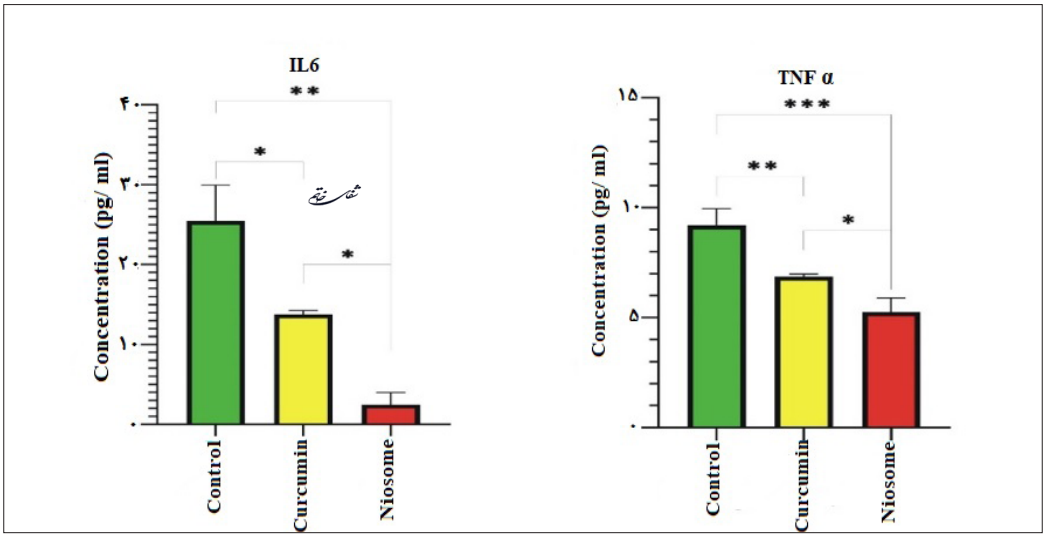
در این مطالعه اثر کورکومین و نانونیوزوم کورکومین بر تولید IL6 در ردهٔ سلولی U87- MG با روش الایزا بررسی شد. نشان داده شد که کورکومین و نانونیوزوم کورکومین به طور قابل ملاحظه‌ای تولید IL6 را در مقایسه با گروه کنترل در این سلولی U87- MG کاهش می‌دهند (تصویر ۱-ب) ($P<۰/۰۱$). علاوه بر این، کاهش قابل توجه و معنی‌داری در تولید IL6 توسط نانونیوزوم- کورکومین در مقایسه با نمونه‌های تیمار شده با کورکومین آزاد نشان داده شد ($P<۰/۰۵$).

تاثیر کورکومین و نانونیوزوم کورکومین بر تولید TNF- α

در این مطالعه اثر کورکومین و نانونیوزوم کورکومین بر تولید TNF- α در ردهٔ سلولی U87-MG با روش الایزا بررسی شد. داده‌های این مطالعه نشان داد که کورکومین و نانونیوزوم کورکومین به طور معنی‌داری تولید TNF- α را در مقایسه با گروه کنترل در این سلولی U87-MG کاهش داد (تصویر ۱-الف) ($P<۰/۰۰۱$)همچنین نشان داده شد که نانونیوزوم- کورکومین در مقایسه با گروه کورکومین آزاد به مقدار بیشتری تولید TNF-α را کاهش داد ($P<۰/۰۵$).

بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه اثر کورکومین و نانونیوزوم کورکومین بر تولید IL6 و TNF- α در ردهٔ سلولی U87- MG با روش الایزا بررسی شد. نشان داده شد که کورکومین و نانونیوزوم کورکومین به طور قابل ملاحظه‌ای تولید IL6 و TNF- α را در مقایسه با گروه کنترل در این سلولی U87-MG کاهش می‌دهند. علاوه بر این، کاهش قابل توجه و معنی‌داری در تولید IL6 توسط نانونیوزوم- کورکومین در مقایسه با نمونه‌های تیمار شده با کورکومین آزاد نشان داده شد. همچنین نشان داده شد که نانونیوزوم- کورکومین در مقایسه با گروه کورکومین آزاد به مقدار بیشتری تولید TNF- α را کاهش داد. فعالیت‌های متعدد ضد سرطانی کورکومین به توانایی آن در سرکوب پاسخ‌های التهابی حاد و مزمن مربوط می‌شود، بنابراین واضح‌ترین یافته‌ای که از نتایج این مطالعه به دست می‌آید این است که اثرات ضد توموری و ضد التهابی کورکومین در ساختار نانو بهبود می‌یابد. کورکومین، رنگ‌دانه‌های کورکومالانگا می‌باشد که جزء اصلی تشکیل دهنده زردچوبه بوده و معمولاً به‌عنوان ادویه یا رنگ خوراکی مورد استفاده قرار می‌گیرد. این ترکیب به شدت از خود خواص ضد التهابی و ضد توموری را نشان می‌دهد (۵۰-۴۹). فعالیت‌های متعدد ضد



تصویر ۱- مقایسهٔ میزان تولید سایتوکین‌ها توسط کورکومین و نانونیوزوم کورکومین به روش الایزا الف) مقایسهٔ میزان تولید TNF-α توسط گروه تیمار با کورکومین و نانونیوزوم کورکومین با گروه کنترل بدون تیمار ب) مقایسه میزان تولید IL6 توسط گروه تیمار با کورکومین و نانونیوزوم کورکومین با گروه کنترل بدون تیمار *($P<۰/۰۵$)،** ($P<۰/۰۱$)***($P<۰/۰۰۱$)

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.52547/shefa.10.3.48]

سرطانی کورکومین به توانایی آن در سرکوب پاسخ‌های التهابی حاد و مزمن مربوط می‌شود. کورکومین همچنین از تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز تومور جلوگیری و میزان تولید آن‌ها را کاهش می‌دهد. در طول دو دهۀ گذشته، سیستم‌های نانوذرات محور برای تحویل دارو برای درمان اختلالات مختلف مانند تومورهای گلیومایی طراحی شده‌اند. نانوذرات مختلفی مانند پلیمری، لیپیدی، نیوزومی، ویروسی، معدنی و همراه با دارو برای هدف قرار دادن و از بین بردن سلول‌های سرطانی اختراع شده‌اند. علیرغم توسعۀ نانوذرات مختلف فرمولاسیون کورکومین برای ارتقای حلالیت، خواص زیستی، ایمنی و اثربخشی آن، هیچ یک از اینها به مقادیر بهینه دست پیدا نکرده است. تکنیک تحویل دارو توسط نیوزوم پتانسیل دارویی را ارتقا می‌دهد و فعالیت سمی دارو را با محلی سازی ترکیب در محل مصرف کاهش می‌دهد که باعث افزایش پایداری دارو و بهبود توانایی نفوذ داروها می‌شود. داده‌های مورد استفاده در این مطالعه برای نانونیوزوم-کورکومین نشان‌دهندۀ قطر متوسط ~۶۰ نانومتر با پتانسیل زتا ~-۳۵ mV و ~۸۰ درصد بازده به دام افتادن دارو است، که نشان می‌دهد کورکومین به طور موثر کپسوله شده است (۴۸). ویژگی‌های فیزیکوشیمیایی نانونیوزوم کورکومین نشان دهندۀ یک عنصر قابل نفوذ، پایدار و کم هزینه برای رساندن کورکومین به طور عینی به سلول‌های سرطانی است. نیوزوم یک حامل دارویی بالقوه است که به‌عنوان یک مخزن برای آزادسازی ترکیبات به طور پیوسته، قابل کنترل و به طور مداوم عمل می‌کند (۵۱، ۴۳). کورکومین کپسوله شده توسط مهندسی نیوزوم قادر به انتقال کورکومین به سلول‌های تومور ریه است. کورکومین و نانو نیوزوم- کورکومین به ترتیب در غلظت‌های ۸۴/۸۷ و ۴۷ میکروگرم بر میلی‌لیتر بعد از ۲۴ ساعت روی ردۀ سلولی U87-MG برای بررسی فعالیت‌های ضد التهابی آنها اعمال شدند. فاکتور نکروز تومور به‌عنوان عامل دخیل در آغاز، پیشرفت و متاستاز تومور شناخته می‌شود (۵۲). علاوه بر این مشخص شده است که فاکتور نکروز دهندۀ تومور به‌عنوان فاکتور رشد برای اکثر سلول‌های تومور از جمله سلول‌های گلیوما مطرح می‌باشد. القا ژن‌های پیش‌التهابی به وسیلۀ فاکتور نکروز دهندۀ تومور تقریباً با اکثر بیماری‌ها در ارتباط می‌باشد. اثرات پیش‌التهابی فاکتور نکروز تومور عمدتاً مربوط به توانایی این سایتوکین در فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای کاپا بی (NF-κB) می‌باشد. اصولاً فعال‌سازی NF-κB باعث بیان ژن‌های سایتوکین‌های التهابی نظیر IL-6 در انواع مختلف سلول‌ها از جمله سلول‌های گلیومایی می‌شود (۵۴، ۵۳). اینترلوکین ۶ به‌عنوان یک سایتوکین پیش‌التهابی مهم در اکثر بدخیمی‌ها و سرطان‌ها از جمله گلیوبلاستوم مولتی‌فورم مطرح می‌باشد. امروزه نشان داده شده است که IL6 نقش مهمی را در تمایز و تکامل سلول‌های آستروسیتی به گلیومایی بازی می‌کنند به طوری که سلول‌های آستروسیتی موشی فاقد توان تولید اینترلوکین ۶ قادر به تمایز به سلول‌های گلیومایی نمی‌باشند (۲۵). مقادیر بالایی از اینترلوکین ۶ در نمونه‌های کلینیکی تومورهای گلیومایی، پلاسمای بیماران گلیومایی و لاین‌های سلولی گلیومایی مشاهده گردیده است (۵۸-۵۵). امروزه مشخص گردیده است که اینترلوکین ۶ با افزایش بیان و فعال‌سازی فاکتور هسته‌ای STAT3 نقش مهمی را در کاهش آپوپتوز، افزایش تکثیر، افزایش مهاجرت، افزایش خصوصیات تهاجمی، افزایش هتروژنیسیتی و افزایش سلول‌های بنیادی سرطانی در سلول‌های گلیومایی دارد (۵۹-۵۸، ۳۶). کورکومین با جلوگیری از تولید سیتوکین‌های پیش‌التهابی مانند اینترلوکین ۶ و فاکتور نکروز تومور میزان تولید آنها را کاهش می‌دهد. به دلیل نقش مهم و اساسی فاکتور نکروز تومور آلفا و اینترلوکین ۶ در پروسه‌های تومورزایی، هر عاملی که بتواند فعالیت این سایتوکین‌ها را غیرفعال کند می‌تواند به عنوان یک هدف بالقوه در درمان سرطان‌ها مد نظر قرار گیرد. فاکتور نکروز تومور به‌عنوان یکی از مهم‌ترین فاکتورهای پیش‌التهابی مسیرهای پیام‌دهی متعددی را فعال می‌کند که در نتیجۀ این فعال‌سازی، بیوسنتز اینترلوکین ۶ و سایر سایتوکین‌های التهابی در سلول‌های گلیومایی افزایش می‌یابد (۲۹). کورکومین به‌عنوان یک عامل و داروی مهم در سرکوب فعالیت و تولید فاکتور نکروز تومور شناخته می‌شود (۶۰). سرکوب فاکتور نکروز تومور توسط کورکومین در سلول‌های سرطانی منجر به کاهش بیان فاکتور هسته‌ای کاپا بی شده که این امر موجب کاهش تولید سایتوکین‌های التهابی نظیر IL6 و در نتیجه ممانعت از تکثیر این سلول‌ها و همچنین القا آپوپتوز در این سلول‌ها می‌شود. بنابراین کورکومین نقش محافظتی در برابر بیماری‌های التهابی و سرطان‌ها از طریق سرکوب فاکتور نکروز تومور و برخی دیگر از واسطه‌های التهابی مثل اینترلوکین ۶ می‌تواند بازی کند. با توجه به نتایج به دست آمده از این تحقیق که نشان داد بارگزاری کورکومین در نانو حامل‌های نیوزومی موجب بهبود خواص ضد التهابی کورکومین می‌شود مطالعات بیشتر در مورد سایر اثرات ضد تومور نانو

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-02]
[DOI: 10.52547/shefa.10.3.48]

کورکومین و مقایسهٔ آن با کورکومین آزاد به ما کمک می‌کند تا دقت بیشتری در این مورد به دست آوریم.

منابع

1. Abdolahi S, Ghasemi S, Azarhomayoun A, Gorji A. O27: Interaction of Cancer Stem Cells and Microglia in Glioblastoma Multiforme. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(2): 27-.

2. Aldoghachi AF, Aldoghachi AF, Bryne K, Ling K-H, Cheah PS. Recent advances in the therapeutic strategies of glioblastoma multiforme. Neuroscience. 2022.

3. Ghani ARI, Yahya EB, Allaq AA, Khalil ASA. Novel insights into genetic approaches in glioblastoma multiforme therapy. Biomedical Research and Therapy. 2022; 9(1): 4851-64.

4. Urbańska K, Sokołowska J, Szmidt M, Sysa P. Glioblastoma multiforme-an overview. Contemporary Oncology/Współczesna Onkologia. 2014; 18(5): 307-12.

5. Estiri M. P154: Role of Exosomes as Novel Biomarkers in Diagnosis and Prognosis of Glioblastoma. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(2): 185.

6. Faramarzi A, Allahverdy A, Amiri M, Raminfard S, Siyah Mansoory M. P63: Automatic Detection of Glioblastoma Multiforme Tumors Using Magnetic Resonance Spectroscopy Data Based on Neural Network. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(2): 94.

7. Stegh AH, Kesari S, Mahoney JE, Jenq HT, Forloney KL, Protopopov A, et al. Bcl2L12-mediated inhibition of effector caspase-3 and caspase-7 via distinct mechanisms in glioblastoma. Proceedings of the National Academy of Sciences. 2008; 105(31): 10703-8.

8. Akbari M, Sagheb Z, Haddadian M. P157: Periostin Recruits Tumor Associated Macrophages in Glioblastoma Multiform. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(2): 188.

9. de Visser KE, Coussens LM. The inflammatory tumor microenvironment and its impact on cancer development. Infection and Inflammation: Impacts on Oncogenesis. 2006; 13:118-37.

10. Grivennikov SI, Greten FR, Karin M. Immunity, inflammation, and cancer. Cell. 2010; 140(6): 883-99.

11. Muñoz-Pérez VM, Cariño-Cortés R, López-Santillán IC, Salas-Casas A. Inflammation in Cancer Development. Mexican Journal of Medical Research ICSA. 2022; 10(19): 48-51.

12. Alizadeh L, Gorizan A, Akbari Dana M, Ghaemi A. Immunotherapy of Glioblastoma Multiforme Tumors: From Basic to Clinical Trial Studies. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2015; 3(2): 77-84.

13. Fontana A, Hengartner H, De Tribolet N, Weber E. Glioblastoma cells release interleukin 1 and factors inhibiting interleukin 2-mediated effects. The Journal of Immunology. 1984; 132(4): 1837-44.

14. Ashrafizadeh M, Asemani V, Abdollahzadeh S. P89: The Relationship Between the TNFα of the Microglial Cells and the Multiple Sclerosis. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(2): 120.

15. MoghadamQaeini M, Sheidae Mehne Z, MoghadamQaeini F. P 63: Role of Neuroinflammation in Depression. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2017; 5(2): 94.

16. Saberi A, Ghodsi H. P 20: Neutrophil to Lymphocyte Ratio as a Prognostic Marker in Glioblastoma Multiforme: a Systematic Review and Meta-Analysis. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2017; 5(2): 51.

17. Van Meir E, Sawamura Y, Diserens A-C, Hamou M-F, de Tribolet N. Human glioblastoma cells release interleukin 6 in vivo and in vitro. Cancer research. 1990; 50(20): 6683-8.

18. Allavena P, Garlanda C, Borrello MG, Sica A, Mantovani A. Pathways connecting inflammation and cancer. Current opinion in genetics & development. 2008; 18(1): 3-10.

19. Germano G, Allavena P, Mantovani A. Cytokines as a key component of cancer-related inflammation. Cytokine. 2008; 43(3): 374-9.

20. Harada K, Yoshida J, Mizuno M, Sugita K, Kurisu K, Uozumi T. Growth inhibition of subcutaneously transplanted human glioma by transfection-induced tumor necrosis factor-α and augmentation of the effect by γ-interferon. Journal of neuro-oncology. 1994; 22(3): 221-5.

21. Lichtor T, Dohrmann GJ, Gurney ME. Cytokine gene expression by human gliomas. Neurosurgery. 1990; 26(5): 788-93.

22. Yasukawa K, Hirano T, Watanabe Y, Muratani K, Matsuda T, Nakai S, et al. Structure and expression of human B cell stimulatory factor-2 (BSF-2/IL-6) gene. The EMBO journal. 1987; 6(10): 2939-45.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.52547/shefa.10.3.48]

23. Gridley DS, Loredo LN, Slater JD, Archambeau JO, Bedros AA, Andres ML, et al. Pilot evaluation of cytokine levels in patients undergoing radiotherapy for brain tumor. Cancer detection and prevention. 1998; 22(1): 20-9.

24. Hong J-H, Chiang C-S, Campbell IL, Sun J-R, Withers HR, McBride WH. Induction of acute phase gene expression by brain irradiation. International Journal of Radiation Oncology* Biology* Physics. 1995; 33(3): 619-26.

25. Zhou W, Jiang Z, Li X, Xu Y, Shao Z. Cytokines: shifting the balance between glioma cells and tumor microenvironment after irradiation. Journal of cancer research and clinical oncology. 2015; 141(4): 575-89.

26. Ilyin SE, González-Gómez I, Romanovicht A, Gayle D, Gilles FH, Plata-Salamán CR. Autoregulation of the interleukin-1 system and cytokine-cytokine interactions in primary human astrocytoma cells. Brain research bulletin. 2000; 51(1): 29-34.

27. Ryuto M, Ono M, Izumi H, Yoshida S, Weich HA, Kohno K, et al. Induction of vascular endothelial growth factor by tumor necrosis factor α in human glioma cells: possible roles of SP-1. Journal of Biological Chemistry. 1996; 271(45): 28220-8.

28. Spooren A, Mestdagh P, Rondou P, Kolmus K, Haegeman G, Gerlo S. IL-1β potently stabilizes IL-6 mRNA in human astrocytes. Biochemical pharmacology. 2011; 81(8): 1004-15.

29. Tanabe K, Matsushima-Nishiwaki R, Yamaguchi S, Iida H, Dohi S, Kozawa O. Mechanisms of tumor necrosis factor-α-induced interleukin-6 synthesis in glioma cells. Journal of neuroinflammation. 2010; 7(1): 1-8.

30. Yeung YT, Bryce NS, Adams S, Braidy N, Konayagi M, McDonald KL, et al. p38 MAPK inhibitors attenuate pro-inflammatory cytokine production and the invasiveness of human U251 glioblastoma cells. Journal of neuro-oncology. 2012; 109(1): 35-44.

31. Sadoughi D, Khayatzadeh J. Effect of Curcumin on Hippocampal Levels of Brain-Derived Neurotrophic Factor and Serum Levels of Inflammatory Cytokines in Rat Model for Alzheimer's Disease. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(1): 1-9.

32. Weissenberger J, Loeffler S, Kappeler A, Kopf M, Lukes A, Afanasieva TA, et al. IL-6 is required for glioma development in a mouse model. Oncogene. 2004; 23(19): 3308-16.

33. Cohen T, Nahari D, Cerem LW, Neufeld G, Levi B-Z. Interleukin 6 Induces the Expression of Vascular Endothelial Growth Factor . Journal of Biological Chemistry. 1996; 271(2): 736-41.

34. Rolhion C, Penault-Llorca F, Chevillard S, Verrelle P, Finat-Duclos F. Quantification of RT-PCR Products: Ethidium Bromide-Stained Gel Analysis Compared With Fluorescent Detection Using an Automated Sequencer. Laboratory Medicine. 1999; 30(6): 419-22.

35. Liu W-T, Lin C-H, Hsiao M, Gean P-W. Minocycline inhibits the growth of glioma by inducing autophagy. Autophagy. 2011; 7(2): 166-75.

36. Rahaman SO, Harbor PC, Chernova O, Barnett GH, Vogelbaum MA, Haque SJ. Inhibition of constitutively active Stat3 suppresses proliferation and induces apoptosis in glioblastoma multiforme cells. Oncogene. 2002; 21(55): 8404-13.

37. Zhang J, Sarkar S, Cua R, Zhou Y, Hader W, Yong VW. A dialog between glioma and microglia that promotes tumor invasiveness through the CCL2/ CCR2/ interleukin-6 axis. Carcinogenesis. 2012; 33(2): 312-9.

38. Morse MA, Lyerly HK, Clay TM, Abdel-Wahab O, Chui SY, Garst J, et al. Immunotherapy of surgical malignancies. Current problems in surgery. 2004; 41(1): 15-132.

39. Hao C, Parney IF, Roa WH, Turner J, Petruk KC, Ramsay DA. Cytokine and cytokine receptor mRNA expression in human glioblastomas: evidence of Th1, Th2 and Th3 cytokine dysregulation. Acta neuropathologica. 2002; 103(2): 171-8.

40. Yoshida S, Ono M, Shono T, Izumi H, Ishibashi T, Suzuki H, et al. Involvement of interleukin-8, vascular endothelial growth factor, and basic fibroblast growth factor in tumor necrosis factor alpha-dependent angiogenesis. Molecular and cellular biology. 1997; 17(7): 4015-23.

41. Baradaran S, Hajizadeh Moghaddam A, Khanjani Jelodar S. P73: Nano-Phytosome of Curcumin Improve Behavioral Impairment on Carrageenan-Induced Acute Inflammation Model in Mice. The Neuroscience Journal of Shefaye Khatam. 2018; 6(2): 104.

42. Kurmi BD, Kayat J, Gajbhiye V, Tekade RK, Jain NK. Micro-and nanocarrier-mediated lung targeting. Expert opinion on drug delivery. 2010; 7(7): 781-94.

43. Mohamad Saimi NI, Salim N, Ahmad N, Abdulmalek E, Abdul Rahman MB. Aerosolized niosome formulation containing gemcitabine and cisplatin for lung cancer treatment: Optimization, characterization and in vitro evaluation. Pharmaceutics. 2021; 13(1): 59.

44. Karpuz M, Gunay MS, Ozer AY. Liposomes and phytosomes for phytoconstituents. Advances and Avenues in the Development of Novel Carriers for Bioactives and Biological Agents: Elsevier; 2020. p. 525-53.

45. Liu Y-L, Yang H-P, Gong L, Tang C-L,

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.52547/shefa.10.3.48]

Wang H-J. Hypomethylation effects of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin on WIF-1 promoter in non-small cell lung cancer cell lines. Molecular medicine reports. 2011; 4(4): 675-9.

46. McLoed AG, Sherrill TP, Cheng D-S, Han W, Saxon JA, Gleaves LA, et al. Neutrophil-derived IL-1β impairs the efficacy of NF-κB inhibitors against lung cancer. Cell reports. 2016; 16(1): 120-32.

47. Mirzaei H, Shakeri A, Rashidi B, Jalili A, Banikazemi Z, Sahebkar A. Phytosomal curcumin: A review of pharmacokinetic, experimental and clinical studies. Biomedicine & Pharmacotherapy. 2017; 85: 102-12.

48. Sahab-Negah S, Ariakia F, Jalili-Nik M, Afshari AR, Salehi S, Samini F, et al. Curcumin loaded in niosomal nanoparticles improved the anti-tumor effects of free curcumin on glioblastoma stem-like cells: an in vitro study. Molecular Neurobiology. 2020; 57(8): 3391-411.

49. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. Alternative medicine review. 2009; 14(2).

50. Reddy ACP, Lokesh B. Effect of dietary turmeric (Curcuma longa) on iron-induced lipid peroxidation in the rat liver. Food and chemical toxicology. 1994; 32(3): 279-83.

51. 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. Journal of nanobiotechnology. 2007; 5(1): 1-18.

52. Aggarwal BB. Signalling pathways of the TNF superfamily: a double-edged sword. Nature reviews immunology. 2003; 3(9): 745-56.

53. Moore RJ, Owens DM, Stamp G, Arnott C, Burke F, East N, et al. Mice deficient in tumor necrosis factor-α are resistant to skin carcinogenesis. Nature medicine. 1999; 5(7): 828-31.

54. Sugarman BJ, Aggarwal BB, Hass PE, Figari IS, Palladino Jr MA, Shepard HM. Recombinant human tumor necrosis factor-α: effects on proliferation of normal and transformed cells in vitro. Science. 1985; 230(4728): 943-5.

55. Tchirkov A, Khalil T, Chautard E, Mokhtari K, Veronese L, Irthum B, et al. Interleukin-6 gene amplification and shortened survival in glioblastoma patients. British journal of cancer. 2007; 96(3): 474-6.

56. Tchirkov A, Rolhion C, Bertrand S, Dore J, Dubost J, Verrelle P. IL-6 gene amplification and expression in human glioblastomas. British journal of cancer. 2001; 85(4): 518-22.

57. Reynés G, Vila V, Martín M, Parada A, Fleitas T, Reganon E, et al. Circulating markers of angiogenesis, inflammation, and coagulation in patients with glioblastoma. Journal of neuro-oncology. 2011; 102(1): 35-41.

58. Bonavia R, Mukasa A, Narita Y, Sah DW, Vandenberg S, Brennan C, et al. Tumor heterogeneity is an active process maintained by a mutant EGFR-induced cytokine circuit in glioblastoma. Genes & development. 2010; 24(16): 1731-45.

59. Senft C, Priester M, Polacin M, Schröder K, Seifert V, Kögel D, et al. Inhibition of the JAK-2/STAT3 signaling pathway impedes the migratory and invasive potential of human glioblastoma cells. Journal of neuro-oncology. 2011; 101(3): 393-403.

60. Shishodia S, Amin HM, Lai R, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) inhibits constitutive NF-κB activation, induces G1/S arrest, suppresses proliferation, and induces apoptosis in mantle cell lymphoma. Biochemical pharmacology. 2005; 70(5): 700-13.

[Downloaded from shefayekhatam.ir on 2026-11-02]

[DOI: 10.52547/shefa.10.3.48]