

نانو فرمولاسیون کورکومین، داروی آینده سرطان

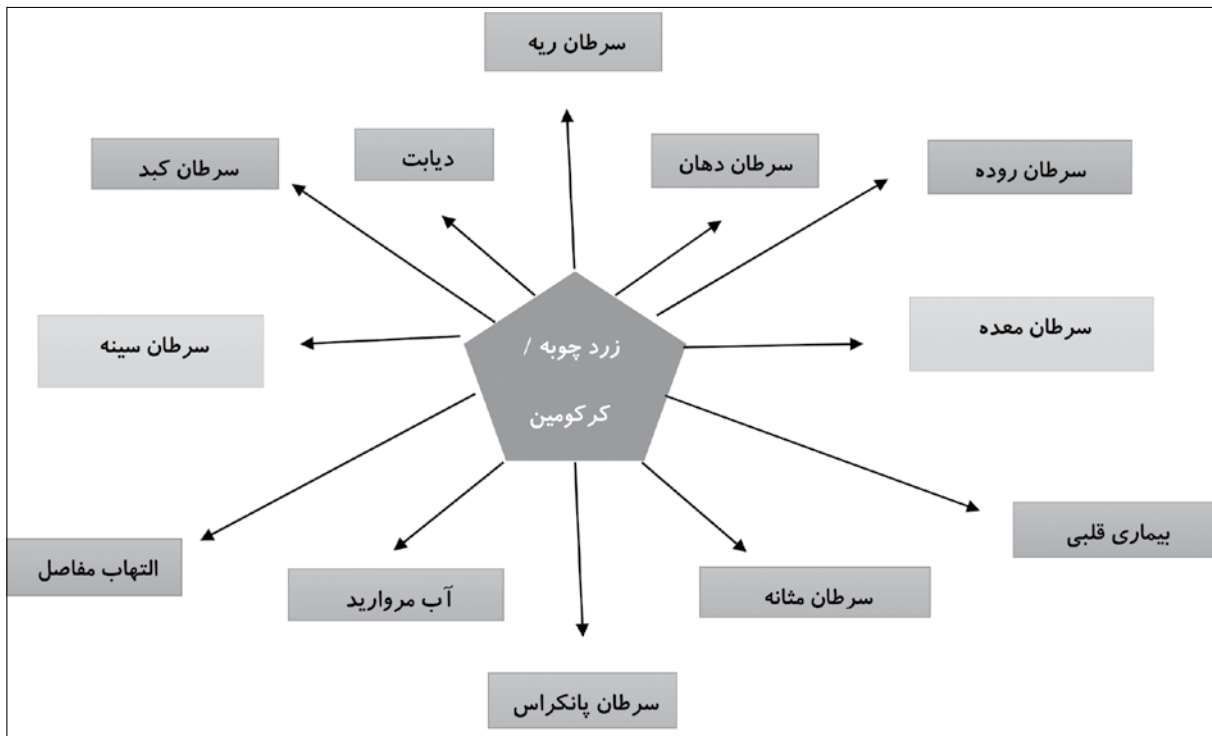
تغییر می کند. در حال حاضر، تعدادی از گیاهان دارویی و ترکیبات آن‌ها برای مدیریت پیشرفت بیماری‌های مختلف مورد استفاده قرار می گیرند و مؤثر، ایمن و ارزان تر هستند. اهمیت گیاهان دارویی از دیر باز مورد توجه است.

در مناطق مختلف جهان از انواع مختلفی از گیاهان محلی یا محصولاتی مانند زردچوبه در غذاهای هند و پونه ایتالیا، زیتون در اسپانیا و Ajwa در عربستان سعودی در درمان و پیشگیری از بیماری‌های مختلف استفاده می کنند. مطالعات قبلی نقش زیتون، خرما و نقش بذر سیاه در پیشگیری از سرطان از طریق مدولاسیون فعالیت‌های مختلف گزارش داده اند [۳-۴]. کورکومین یک ترکیب پلی فنولی است که از گیاه زردچوبه، ادویه محبوب هندی به دست آمده است. کورکومین در طبیعت لیپوفیلی است که نشان دهنده حلالیت و پایداری در محلول آبی است. این دارو به طور گسترده در داروهای آیورودا، Unani، Siddha، و طب چینی برای مدیریت بیماری‌های مختلف مانند زخم، التهاب و سرطان استفاده می شود و در غذاها و ظروف مخصوص به غذاهای تند در هند، پاکستان، بنگلادش و کشورهای دیگر آسیا مورد استفاده قرار می گیرد. کورکومین به علت خواص ویژه به عنوان آنتی پروتئوزایی و آنتی اکسیدان بوده و منحصر به فرد است، ممکن است تأثیر قابل توجهی بر پیش گیری بیماری‌های مختلف داشته باشد. [۵]. بررسی‌های مهم بر اساس کورکومین، یک مرور کلی از تاریخ، شیمی، آنالوگ‌ها و مکانیسم عمل کورکومین را ارائه می دهد [۶] و مطالعه دیگری که به طور مفصل در مورد پیامدهای درمانی کورکومین در بیماران مبتلا به سرطان پانکراس مورد بحث قرار گرفته است [۷].

هیچ نامی همانند "سرطان" در پزشکی هراس آور نیست، زیرا مایه ی مرگ و میر بسیاری در جهان است و هنوز درمان قطعی ندارد. با همه پژوهش‌های گسترده و هزینه بر هنوز علت دقیق رشد و پیشرفت سرطان به طور کامل شناخته نشده است. اما آنچه روشن است که سرطان به علت تغییرات ساختاری و عملکردی در ژن رخ می دهد. رویکرد فعلی درمان سرطان مبتنی بر آلوپاتیک گران است، عوارض جانبی دارد و همچنین می تواند عملکرد طبیعی ژن را تغییر دهد. بنابراین، کنترل رشد و پیشرفت سرطان، یک روش مطمئن و موثر برای درمان است. برخی از گیاهان دارویی یک درمان ایمن، موثر و مقرون به صرفه برای کنترل پیشرفت سلول‌های مضر هستند. اهمیت گیاهان دارویی و ترکیبات آن‌ها در آیورودا، پزشکی Unani و کتاب‌های مذهبی مختلف ثبت شده است. کورکومین، یک عامل حیاتی زردچوبه، یک روش جایگزین در پیشگیری از سرطان بوده و در مدولاسیون مسیرهای سیگنالینگ درون سلولی نقش دارد که کنترل رشد سلول‌های سرطانی، التهاب، حمله، آپوپتوز و مرگ سلولی را نشان می دهد و پتانسیل ضد سرطان را داراست. این بررسی بر طراحی و توسعه نانوذرات، تولید کمپلکس برای تحویل مداوم و کارآمد کورکومین تمرکز دارد. همچنین درباره برنامه‌های ضد سرطان و مزایای بالینی نانو فرمولاسیون کورکومین صحبت می شود.

پیش گفتار

رشد جمعیت و افزایش کهنسالان در جهان، زمینه ساز افزایش چشمگیر شمار بدخیمی‌ها است. علت دقیق گسترش سرطان هنوز شناخته شده نیست. اما پندار بر این است که این پدیده پیامد دگرگونی‌های ژنتیکی گوناگون مسیرهای متابولیکی است [۱]. روش کنونی درمان سرطان بر پایه ی داروهای ترکیبی و شیمی درمانی، و پرتودرمانی گران است، و همچنین مکانیزم‌های مختلف فعالیت‌های عادی ژن‌ها



نانوبلورهای کورکومین و کونژوگه‌ها

نانو کریستال‌های دارویی دارای بیشترین میزان انحلال هستند که به علت یک سطح بزرگ دارای ناحیه خاص است. تشکیل کریستال کورکومین فرآیند زمانی است که ۹۰ دقیقه در محلول الکلی و آب طول می کشد [۸]. پس از ۹۰ دقیقه، کریستال‌های کورکومین شروع به جمع شدن و رسوب می کنند. جمع آوری مولکول‌های سورفاکتانت، از جمله سدیم دودسیل سولفات، استیل تری متیل آمونیوم برمید، Triton X-100، Tween 80 و پلیمرهای پلورونیک، میسل‌ها را در یک غلظت متیل مهم تشکیل می دهند و می توانند تأثیر لازم را برای تثبیت مولکول‌های کورکومین داشته باشند [۹]. با این حال، میسل‌های کاتیونی پایداری بیشتری نسبت به کورکومین دارند حتی در pH بالا و برای معالجات پزشکی آن‌ها ترجیح داده می شود. به طور مشابه، پلاسما پروتئین‌ها به دلیل توانایی آن‌ها برای انتقال کورکومین به عنوان حامل در تثبیت مولکول‌های کورکومین شناخته شده اند [۱۰].

کونژوگه‌های پلیمری دارویی به عنوان درمان جایگزین از خانواده نانو در نظر گرفته می شوند. دو حلقه فنولی و گروه‌های متیلن فعال، مکان‌های بالقوه ای برای اتصال بیوماکرومولکول‌ها به کورکومین هستند. کومار و همکاران [۱۱] کونژوگه‌های

Polycatocol-Curcumin توسط پلیمریزاسیون تراکم کورکومین و آنیدریدها سنتز می شوند [۱۲]. یک پلی کاتوکول کورکومین (PCurc ۸) بهینه سازی شده به سرطان‌های تخمدان SKOV-3، OVCAR-3 و MCF-7 سلول‌های سرطانی پستان بسیار شبیه به سیتوتوکسیک است. این ترکیبات به وضوح توسط سلول‌های سرطانی جذب شده، هیدرولیز شدند و در فرم فعال کورکومین در لیزوزوم آزاد شدند. دستگیری رشد سلول‌های سرطانی در مرحله (۱) G / (۰) یافت شده و به آپوپتوز از طریق مسیر وابسته به Caspase-3 منجر شد. کاهش ۶۸٪ در رشد تومور با تزریق داخل وریدی PCurc 8 در مدل موش xenograft تومور داخل صفاقی SKOV-3 در مقایسه با گروه شاهد مشاهده شد [۱۲]. کونژوگه‌های پلی آمین از آنالوگ‌های کورکومین به طور مؤثر برای جذب داخل سلولی به میتوکندری منتقل می شوند [۱۳]. ترکیب کنونی مولکول‌های کورکومین به گروه‌های اسید کربوکسیلیک یک پلیمر هیالورونیک اسید (HA) برای به دست آوردن میسلی نانوسیم در محلول‌های آبی از طریق تعاملات هیدروفیلی انجام شد [۱۴]. معادل حدود ۱۳ میکروگرم کورکومین در کونژوگه توانست ۸۰ درصد از سلول‌های L929 را کشت کند و این نشان دهنده پتانسیل آن در درمان است. کونژوگه‌های

HA-curcum می توانند به طور خاص به نشانگرهای سطح سلولی خاص مانند CD44 هدایت شوند.

امولسیون کرکومین

میکروامولسیون‌ها نانو ساختارهای ایزوتروپیک، راه حل‌های پایدار حاوی سورفکتانت (ها)، روغن و آب است. انتظار می رود که میکروامولسیون‌های مبتنی بر کرکومین تحویل کرکومین را از راه‌های محلی و ترش‌حی برای اسکلوودرمی، پسوریازیس و سرطان پوست بهبود بخشد. میکروامولسیون کرکومین مبتنی بر اکالیپتول دارای نفوذپذیری بسیار بالا و شار با حلالیت متوسط قارچ در مقایسه با بسیاری از میکروامولسیون‌های مبتنی بر روغن اسیدی و اتئین است [۱۵]. ظرفیت نفوذ افزایش یافته در این

کورکومین NPs پلیمر کپسول شده

پلی (اسید لاکتیک-گلیکولیک اسید) (PLGA) انتخاب گسترده‌ای در تولید انواع دستگاه‌های زیست پزشکی به علت تجزیه زیستی و سازگاری با آن است. تلاش برای ایجاد یک حامل امن، چندین نوع از PLGA NP برای کرکومین‌های کپسول شده مورد بررسی قرار گرفته است. برای تهیه نانوذرات PLGA کرکومین کپسول شده، یک روش ساده تبخیر جامد از روغن و آب استفاده شده است [۱۷]. اندازه ذرات را می توان با غلظت سورفکتانت و زمان انعطاف پذیری کنترل کرد. پس از آن، روش تبخیر حلال ما برای تنظیم پلاک‌های PLGA کرکومین بسته بندی شده از طریق اندازه ذرات پایین، جذب داخل سلولی افزایش یافته و ویژگی‌های کنترل آنتی بادی طراحی شده است [۱۸].



چشم انداز و نتیجه گیری

انواع مختلفی از NP برای پوشش دادن یا بارگیری کرکومین برای بهبود اثرات آن در درمان سرطان مناسب است. خصوصیات این نانو فرمول‌های کرکومین را می توان با توجه به نیاز خاص برای القاء مرگ سلولی به وسیله

فرمول شیمیایی میکروامولسیون کرکومین و همچنین تاثیر آن بر ساختار سلولی پوست مشاهده شده است. علاوه بر این، یک ترکیب جدید میکروامولسیون (تقریباً ۱۰ نانومتر) از لیمونن، پلی استریتات ۸۰، اتانول و آب، باعث افزایش حضور کرکومین در پوست می شود [۱۶].

مبتنی بر کورکومین در درمان سرطان به عنوان عوامل شیمی درمانی ضد سرطانی کاربرد دارد.

منابع

- [1] A. Rahmani, M. Alzohairy, A. Y. Babiker, M. A. Rizvi, and G. H. Elkaramahmad, "Clinicopathological significance of PTEN and bcl2 expressions in oral squamous cell carcinoma," *International Journal of Clinical and Experimental Pathology*, vol. 5, no. 9, pp. 965–971, 2012.
- [2] Dar-ul-Iman Healing, "Food of the Prophet (Sallallahu Alayhi Wasallam)," 2000, http://chishti.org/foods_of_the_prophet.htm.
- [3] A. H. Rahmani, S. M. Aly, H. Ali, A. Y. Babiker, S. Srikar, and A. A. Khan, "Therapeutic effects of date fruits (*Phoenix dactylifera*) in the prevention of diseases via modulation of anti-inflammatory, antioxidant and anti-tumour activity," *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, vol. 7, pp. 483–491, 2014.
- [4] A. H. Rahmani, A. S. Albutti, and S.M. Aly, "Therapeutics role of olive fruits/oil in the prevention of diseases via modulation of anti-oxidant, anti-tumour and genetic activity," *International Journal of Clinical and Experimental Medicine*, vol. 7, pp. 799–808, 2014.
- [5] O. A. K. Khalil, O. M. M. de Faria Oliveira, J. C. R. Velloso et al., "Curcumin antifungal and antioxidant activities are increased in the presence of ascorbic acid," *Food Chemistry*, vol. 133, no. 3, pp. 1001–1005, 2012.
- [6] S. Prasad, S. C. Gupta, A. K. Tyagi, and B. B. Aggarwal, "Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back," *Biotechnology Advances*, 2014.
- [7] M. Kanai, "Therapeutic applications of curcumin for patients with pancreatic cancer," *World Journal of Gastroenterology*, vol. 20, pp. 9384–9391, 2014.
- [8] He Y, et al. Structure evolution of curcumin nanoprecipitation from a micromixer. *Cryst. Growth Des.* 2010; 10:1021–1024.
- [9] Wang Z, et al. The role of charge in the surfactant-assisted stabilization of the natural product curcumin. *Langmuir*. 2010; 26:5520–5526. [PubMed: 19921826]
- [10] Leung MH, Kee TW. Effective stabilization of curcumin by association to plasma proteins: human serum albumin and fibrinogen. *Langmuir*. 2009; 25:5773–5777. [PubMed: 19320475]

مکانیزم‌های مختلف طراحی کرد. به طور کلی، درک ما از ادبیات موجود این است که استفاده از نانو فرمولاسیون‌های کورکومین در شیمی درمانی برای درمان سرطان یک روش ساده است که درمان‌های کورکومین موجود را با هدف‌گیری تومورها و کاهش دوز مورد نیاز بهبود می‌بخشد. پروفایل‌های سم‌شناسی ایمن نانو فرمول‌های مختلف کورکومین و اثربخشی آن‌ها در مدل‌های سلولی، پتانسیل آن‌ها برای ارزیابی در مدل‌های *in vivo* را نشان می‌دهد.

آزمایش‌های انسانی باید برای اثبات اثربخشی آن‌ها در برنامه‌های بالینی به عنوان یک روش درمان بهبود یافته برای درمان سرطان انجام شود. گرچه NP سنتز کورکومین برای شیمی درمانی بسیار مفید است، مانع اصلی فقدان خاصیت بافت است. بنابراین، علاوه بر تحویل دارو به سلول‌های سرطانی، آن را نیز به بافت‌های سالم اطراف گسترش می‌دهد. بنابراین، مطالعات آینده ای که تحویل کورکومین را با سایر داروهای شیمی درمانی ضد سرطان خط اول یا تحویل هدفمند به تصویربرداری، کنتراست، آنتی‌بادی یا پپتیدی ترکیب می‌کنند برای دستیابی به روش‌های درمانی مناسب تر مورد نیاز است. علاوه بر این، مطالعات مورد نیاز برای ارزیابی اثربخشی و مسمومیت فرمولاسیون نانوذرات کورکومین در هر دو گروه کوچک و بزرگ و همچنین بیماران مبتلا به سرطان در آزمایشات بالینی فازی I / II مورد نیاز است. این مطالعات، کارآیی ضد سرطانی فرمولاسیون نانوذرات کورکومین و کورکومین آزاد را نشان می‌دهد و نشان می‌دهد که آیا فرمول‌های کورکومین NP می‌تواند به عنوان یک روش مناسب برای درمان سرطان، توسعه یابند. نانو فرمول‌های مختلف کورکومین که در مقیاس آزمایشگاهی توسعه یافته اند، بر اساس فرآیندهای پراکنده است. مهم است که اندازه نانوذرات کورکومین را تا ۱۰ نانومتر و ۲۰۰ نانومتر برای برنامه‌های تحویل دارو تنظیم کنیم. به طور کلی، این فرآیندهای توسعه یافته باید ساده، کارآمد، مستمر و مناسب برای تولید مقادیر قابل تبدیل باشند که توسط مقامات نظارتی تایید شوند. علاوه بر این، یک فرآیند با مقادیر قابل انعطاف بارگیری یا محصور کردن کورکومین نیز مطلوب است. اتخاذ رویکردهای تجاری برای نانو فرمول‌های کورکومین شبیه به فناوری نانو کریستال، نانومورف می‌تواند به سرعت در بازار دارو کمک کند. در نتیجه، شواهد تجربی کلی نشان می‌دهد که فرمولاسیون NP