مطالعات علوم زیستی و زیست فناوری

دوره ۳، شماره ۱، بهار ۱۳۹۶

صفحات ۱۳- ۱

Online ISSN: ۲٤۷٦-٤٤۹۳

Print ISSN: ۲۵۳۸-۲۰۲۰

www.irijournals.com

بررسی اثر ضد توموری زردچوبه و زنجبیل بر سرطان پستان

آذر احمدی فخبی[۱]، فاطمه فلاح ابدی[۱]، سارا کلباسی[۱]، نیلوفر کامجو[۱]، طیبه اعظم ساعدی *[۲]

[۱] دانش آموختگان کارشناسی ارشد، گروه ژنتیک ، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی، تنکابن، ایران

[۲*] استاد گروه زیست شناسی، واحد تنکابن، دانشگاه آزاد اسلامی تنکابن، ایران

چکیده

از قدیمی ترین گیاهان دارویی می توان به زنجبیل و زردچوبه اشاره کرد که تاریخ استفاده از آن ها به ۴۰۰۰ تا ۵۰۰۰ سال قبل برمی گردد وبه دلیل خصوصیات آنتی آکسیدانی قوی یکی از مؤثرترین مواد در جلوگیری از سرطانی شدن سلول‌های بدن به شمار می آیند و همچنین در درمان انواع سرطان ها از جمله سینه و تخمدان که در طول دهه گذشته ۳۰ درصد در بین زنان افزایش یافته است، تاثیرگذار است. زردچوبه دارای حدود ۲۰ مولکول با خاصیت آنتی بادی، ۱۴ مولکول با قدرت پیشگیرانه از سرطان و ۱۲ مولکول با تاثیر ضد تومور است؛ که از این ۱۲ مولکول ۱۰ مولکول آن دارای ویژگی های ضداکسایشی هستند. بیان پروتئین های مختلف، مانند سیتوکین های التهابی و آنزیم ها، فاکتورهای رونویسی می تواند تحت تاثیر کورکومین قرار گیرد. کورکومین ترجیحا سلول ها را در فاز G2 / S و عصاره زنجبیل، در فاز G1 چرخه ی سلولی متوقف می کند .عصاره زنجبیل تکثیر دوسلول پاسخگو به استروژن و غیر پاسخگو به استروژن سلول های سرطانی پستان را بدون تاثیر بر سلول های نرمال مهار می کند و همچنین با کاهش سطوح پروستاگلاندین درد زا در بدن یکی از بهترین مسکن ها است. جینجرول زنجبیل باعث کاهش جنبش خود به خودی سلول های سرطانی می شود. زنجبیل، از طریق توقف فعال سازی فاکتور هسته ای کاپا(NF-KB)[۱]، سلول سرطانی را با کاهش بیان ماتریکس متالوپروپپتیداز (MMP-9)[۲]، مهار می کند و مکانیسم مولکولیش شامل به حداقل رساندن رونوشت بخش تنظیمی پایین دست ماتریکس متالوپروپپتیداز (MMP-9)، با هدف قرار دادن فعالسازی آبشار فاکتور هسته ای کاپا (NF-Kb) است. به طور کلی کورکومین و جینجرول، عوامل ضد تکثیری قوی برای سلول های تومور پستان اند. در نهایت این بررسی کوتاه توصیف این است که چگونه این دو گیاه در فرآیندهای ضد تومور در سلول های سرطان پستان شرکت می کند.

واژه‌های کلیدی: سرطان پستان، زردچوبه، زنجبیل

1. Nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells

2. Matrix metallopeptidase 9

مقدمه

سرطان پستان یا سرطان سینه به نوعی سرطان گفته می‌شود که از بافت پستان آغاز می‌شود. (ماکسول و چیکوادو،۲۰۱۶) علائم سرطان سینه می‌تواند یک توده در سینه، تغییر در شکل سینه، گودی پوست، ترشح مایع از نوک سینه، یا پوسته شدن قسمتی از پوست باشد (سعیدی و دیگران،۲۰۱۶).

با توجه به پیشرفت های قابل توجه در زمینه ی درمان های هدفمند و تکنیک های غربالگری، سرطان سینه یک مشکل مزمن در دنیای پزشکی است (رودی و رودل، ۲۰۰۳) سرطان سینه یکی از شایع ترین سرطان در خانم ها در سراسر جهان شناخته شده است و تقریبا ۲۵٪ از بدخیمی های زنان در کشورهای پیشرفته می باشد. سرطان سینه دومین دلیل عمده ی مرگ در اثر سرطان در زنان جهان می باشد. (پارک و دیگران،۲۰۰۵) این سرطان یک بیماری به شدت ناهمگن است که به انواع متعددی چون سرطان لوبولار در سلول[1](LCIS)، کارسینوم مجرایی در سلول (DCIS)[2]تقسیم میشود. بیش از ۱۰۰۰ جهش در ژن BRCA1 و BRCA2 گزارش شده است و امروزه آزمون های مولکولی برای یا فتن جهش های این دو ژن استفاده میشوند .جهش در BRCA1 و BRCA موجب عدم ثبات ژنوم میشود که خود به تغییرات در ژنهای کلیدی دیگری شامل ژنهای سرکوبگر تومور و یا انکوژنها منجر میشود (نوری دلویی و طبرستانی، ۱۳۸۹). بعلاوه با وجود این حقیقت که بسیاری از تومورها در ابتدا به شیمی درمانی پاسخ می دهند، سلول های سرطان سینه می توانند متعاقبا دوام آورده و زنده بمانند و نسبت به درمان مقاومت داشته باشند (کمپبل و دیگران، ۲۰۰۱) .بدین گونه شناسایی عوامل جدیدی که تا اندازه ای ایمن هستند ولی می توانند مانع رشد گیرنده استروژن[3] مثبت (ER^+) و گیرنده استروژن منفی (ER^-) در افراد دارای سرطان پستان شوند بسیار مطلوب است (هاناهن و واینبرگ، ۲۰۱۱). برخی از انواع سرطان پستان در حضور استروژن سریعتر رشد می کنند. این نوع سرطان‌ها «گیرنده استروژن مثبت» دارند و ER^+ نامیده می شوند. هورمون‌درمانی بیشتر زمانی استفاده می‌شود که سلول‌های سرطانی دارای گیرنده‌های هورمونی (استروژنی) باشند؛ به عبارت دیگر این درمان در افرادی که درتومور آنها گیرنده های استروژن، مثبت باشد اثر بهتری دارد (کاویانی و همکاران، ۱۳۸۷).

سلولهای توموری به راحتی متحمل آپوپتوز نمی شوند چون آنها توانایی فعال کردن مسیرهای مرگ سلولی را ندارند (گوپتا و دیگران، ۲۰۱۰) و اتفاق بحرانی در تهاجم و متاستاز سلولهای توموری، تنزیل ماتریکس خارج سلولی (ECM)[4] از طریق آنزیم پروتئولیتیک است (بگونریدر و هرلین، ۲۰۰۳).

عملکرد MMP ها در چنین سطوح شامل رونویسی، فعالیت و بازدارندگی پروآنزیم به وسیله ی بافت های بازدارنده ی MMP به صورت قوی، کنترل و تنظیم می شود. (کلارک و دیگران،۲۰۰۸ و اورال و لوپز_اوتین، ۲۰۰۲) با این حال عوامل کاهنده ی بیان MMP-9 یا MMP-2 به صورت موثری از گسترش سلول های سرطانی جلوگیری میکند. (دیشاین و دیگران،۲۰۰۳؛ هانگ و دیگران،۲۰۰۵؛ هوآنگ و دیگران،۲۰۰۵؛ وو و دیگران، ۲۰۰۴) میزان بالای مرگ و میر مربوط به سرطان سینه بیشتر به خاطر گسترش و پراکندگی متاستاتیک توموری از منشاء خود به سایر قسمت های بدن است. (وایگلت و دیگران، ۲۰۰۵)

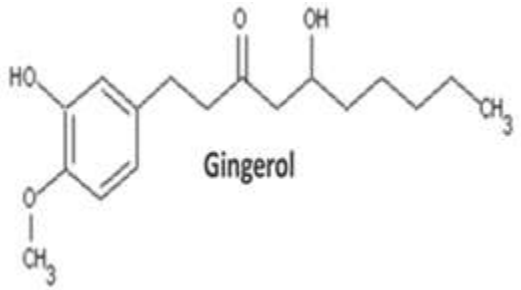
ترکیبات طبیعی در رژیم غذایی به عنوان یک ابزار مهم برای درمان سرطان به دلیل سمیت سلولی کم و عوارض جانبی کمتر استفاده شده است. (شارما و دیگران، ۱۹۹۴؛ گوپتا و دیگران، ۲۰۱۰؛ علی و دیگران، ۲۰۰۸) با وجود اینکه فاکتورهای زیادی در توسعه ی سرطان شرکت کردند اما یک فاکتور مهم، کمبود تعامل میان تکثیر سلول و مرگ سلول ها می باشند که نتیجه افزایش

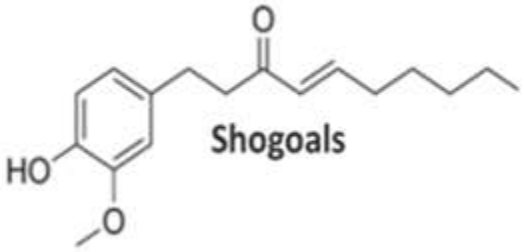
1. Lobular carcinoma in situ
2. Ductal carcinoma in situ
3. Estrogen receptors
4. Extracellular matrix

تکثیر سلول و توقف آپوپتوز می باشد. (گوپتا و دیگران، ۲۰۱۰) یکی از استراتژی های مهم در درمان سرطان، فعال کردن مسیر آپوپتوز در سلول های توموری است. (بگونریدر و هرلین، ۲۰۰۳) که از طریق محصولات طبیعی مانند زنجبیل، امکان پذیر میباشد (پارک و پزوتو، ۲۰۰۲).

زنجبیل[1] به صورت گسترده ای به عنوان ادویه، قرن ها در سراسر جهان استفاده می شود. (ناشناس، ۲۰۰۶) زنجبیل یک گیاه گلدار در خانواده زنجبیلیان با ساقه زیرزمینی است، ریشه زنجبیل و یا خود زنجبیل، به طور گسترده به عنوان یک ادویه یا در طب عامیانه در کاهش تومورها استفاده می شود (پارک و پزوتو، ۲۰۰۲). بیش از ۱۷ مطالعه ی دیگر نیز به نتایج مشابهی در مورد منافع ضد سرطان زنجبیل به علت حضور ترکیبات فعال موجود در آن شامل گینگرول ها و شوگال ها[2] در بیش از ۱۰۱ بیماری پرداخته است. (ناشناس، ۲۰۱۳؛ کاندو و دیگران، ۲۰۰۹) درمان سلول های سرطانی تخمدان کشت داده شده با زنجبیل مانع مهار رشد عمقی همه رده های سلول تست شده، مهار فعالسازی فاکتور هسته ای کاپا و مهار ترشح فاکتورهای رگ زایی مانند فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF)[3] و اینترلوکین ۸ (IL-8)[4] می شود. در مورد فعالیت آپوپتوز زنجبیل و اثرات ضد سرطانی، گزارش های متعددی شده است. (رود و دیگران، ۲۰۰؛ شوکلا و سینگ، ۲۰۰۷) بتا- المن، یک داروی جدید ضد سرطان استخراج شده از گیاه زنجبیل است که با راه انداختن آپوپتوز در سلول های سرطانی غیرکوچک ریه و انتشار میتوکندری از سیتوکروم c، شامل فعال کردن کاسپاز ۳، -۷- ۹ کاهش بیان سلول لنفوسیت Bcl-2) b)[5] و افزایش سطح تقسیم چند پلیمراز همراه بود. (ونگ و دیگران، ۲۰۰۵) مطالعات داخل و خارج محیط آزمایشگاهی نشان می دهند که زنجبیل اثر بازدارنده ی موثری در مراحل سرطان زایی دارد (پن و دیگران، ۲۰۰۸)؛ و یکی دیگر از محصولات طبیعی زردچوبه (کورکومین) است، کورکومین که از گیاه کورکوما استخراج می شود، انتی اکسیدانی است که مهار کننده ی رشد بوده و اثرات آپوپتوزیس را اعمال می کند (کانوماکارا و دیگران، ۲۰۰۸).

مطالعات نشان می دهد که کورکومین می تواند به وسیله ی تداخل بعضی مسیرهای سیگنالی که برای رشد سلول حیاتی هستند به عنوان عامل مهار کننده رشد باشد (مه تا و دیگران، ۲۰۰۷). کورکومین دارای خواص ضد التهاب، آنتی اکسیدان و اثرات ضد توموری میباشد و به عنوان داروی ضد سرطان در انواع مختلف سرطان از جمله سرطان پستان مطالعه شده است و همچنین در زمینه ی درمانی در سرطان شناسی بالینی استفاده می شود. (کانوماکارا و دیگران، ۲۰۰۸) نتایج شرح داده شده اشاره دارد به اینکه زردچوبه و زنجبیل می تواند به عنوان یک عامل موثر در سرطان در برابر دو هورمون وابسته و هورمون غیر وابسته به سلول های سرطان سینه انسانی باشد (مه تا و دیگران، ۲۰۰۷).





1. Zingiber officinale Roscoe
2. Shogaol
3. Vascular endothelial growth factor
4. Interleukin 8
5. B-cell lymphoma 2

شکل شماره ۱. ساختار شیمایی عناصر فعال در زنجبیل[1]

تأثیرات آپاپتوزیس (مرگ سلولی) زنجبیل روی سلول های MCF-7, MDA - MB- 231

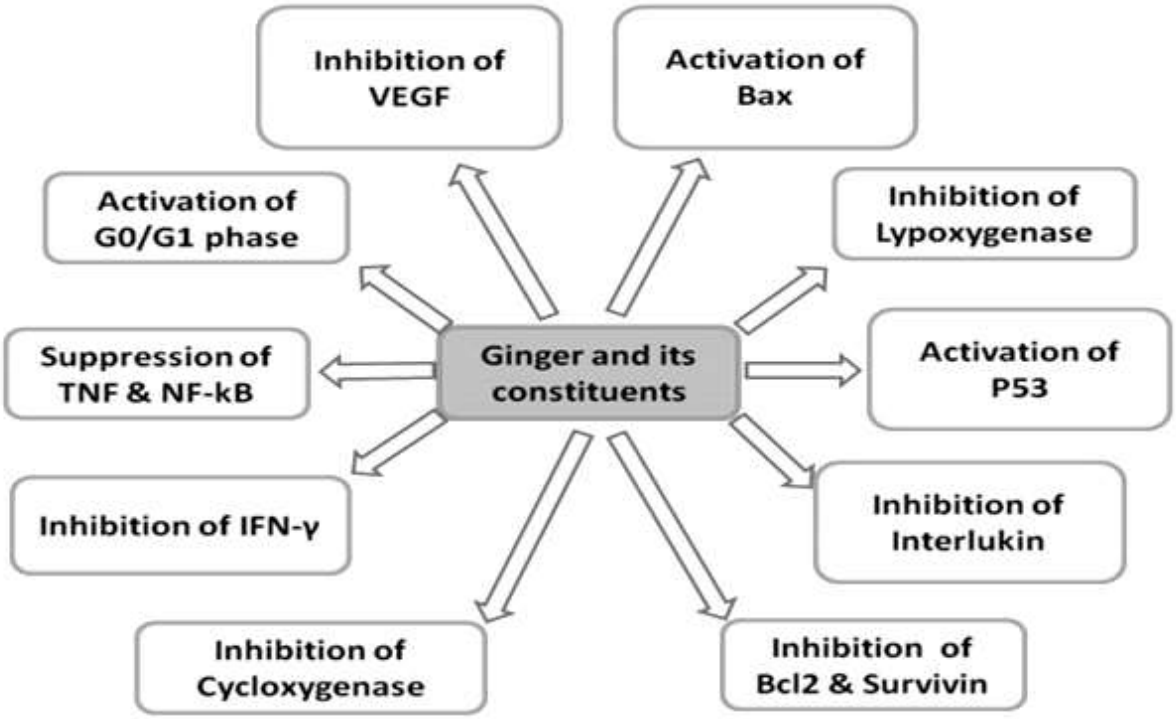
در ابتدا به تعیین تأثیرات عصاره ی زنجبیل بر روی رده سلولی سرطان سینه در انسان (MCF-7, MDA – MB-231) می-پردازیم. اثبات یافته ها حاکی از آن است که زنجبیل خاصیت ضد تکثیر روی سلول های MCF-7 و MDA-MB-231 دارد، می تواند در نتیجه ی آپاپتوزیس، توقف چرخه ی سلولی و یا متوقف شدن رشد سلولهای سرطانی را سبب شود. (خان و دیگران، ۲۰۰۷) تحقیقات اخیر اینگونه است که زنجبیل می تواند آپاپتوز را در سلول های سرطان سینه کاهش دهد. برای توصیف تحریک مرگ سلولی توسط زنجبیل، ساختار سلول ها زیر میکروسکوپ بررسی شد. شرح داده شده که سلول های MCF-7و MDA – MB -231 در برابر زنجبیل در طی ۲۴ ساعت جمع شدگی آشکاری را از خود نشان می دهند. همچنین از هم گسیختگی سلولی را داریم. قطعه قطعه شدن DNA و آپاپتوزیس وکشف نردبان DNA در الکتروفورز روی ژل آگارز به عنوان یک نشانگر بیوشیمیایی برای اندازه گیری آپاپتوزیس به طور معمول استفاده می شود (ناگاتا، ۲۰۰۰).

علاوه بر این الکتروفورز DNA روی ژل برای تعیین حضور شکاف DNA نوکلئوزومی استفاده می شود. اطلاعات داده شده نشان می دهد DNAقطعه قطعه شده به طور واضحی در سلول های MCF-7, MDA-MB-231 قابل کشف می باشد. در حال حاضر دو مسیر شناخته شده وجود دارد که مسیر آپوپتوزیس را فعال میکند، مسیر درونی و بیرونی (ونگ، ۲۰۱۱) هر ۲ مسیر آپاپتوزیس توسط فعالیت کاسپار ۳ به دگرگونی اختصاصی سلول ها می انجامد و طی آپاپتوزیس به طور یکسان جریان پیدا می کنند. از این رو اتفاق مهمی که در آپاپتوزیس می افتد فعال شدن کاسپاز ۳ می باشد (که به طور معمول به عنوان 32-KDa غیر فعال وجود دارد) کاسپاز ۳ فعال شده به طور پروتئولیز به سایر کاسپازها متصل شده و آنها را فعال کرده و همچنین سایر الگوهای مولکولی مرتبط را در سیتوپلاسم و هسته فعال می کند. (رید،۲۰۰۰) درمان سلول های MCF-7 و MDA -MB-231 توسط افزایش میزان دوز زنجبیل دلیل وابستگی آن به میزان شکاف پروتئولیتیک پروکاسپاز ۳ می باشد، که داخل همه ی دزهای استخراجی زنجبیل به کاربرده شده است (ون کراچتن و ون دن بروک، ۲۰۰۲).

توسعه تومور و پیشرفت آن فرایند چند مرحله ای شامل تغییرات ژنتیکی و سوخت و ساز است. (رحمانی و دیگران،۲۰۱۱ و۲۰۱۲)، زنجبیل و اجزای آن اثر حیاتی در کنترل رشد تومور از طریق تنظیم ژن سرکوبگر تومور، القای آپوپتوز با افزایش[2] p53 و Bax و همچنین کاهش بیان نشانگر BCL-2 و غیر فعال سازی مسیرهای VEGF دارد (بُد و دیگران،۲۰۰۱؛ لی و دیگران،۲۰۰۸؛ نان و دیگران،۲۰۰۷؛ سعیدی و دیگران ۲۰۱۶). ۶- جینجرول با تحریک آپوپتوز از طریق تنظیم G1، چرخه سلولی را از طریق مهار سایکلین D-1 متوقف می کند. (لی و دیگران،۲۰۰۸) ریشه زنجبیل و اجزای آن میتواند به وسیله ی انواع مختلفی از مواد فعالیت NF-KB را مهار کند (آکتان و دیگران،۲۰۰۶؛ کیم و دیگران، ۲۰۰۴) و مهار محصول ژن فاکتور هسته ای کاپا تحریک میشوند که این مواد و محصولات در تکثیر و رگزایی سلولی نقش دارند (اورال و لوپز-اوتین، ۲۰۰۲) [شکل ۲]

1. Rahmani,A.H. & *et al.* Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 2014;p 126

2. Tumor protein p53



شکل شماره ۲. نقش زنجبیل و اجزای آن از طریق تلفیق مکانیسم مولکولی در مدیریت سرطان.[۱]

زنجبل وآپایتوزیس

آپاپتوزیس توسط فاکتورهای متنوعی تنظیم می شود. از جمله این فاکتورها، (دسته ی) خانواده ی پروتئینی BCL-2 نقش مهمی را در وقایع آپایتوزیس ایفا می کند. این دسته شامل اعضای ضد آپاپتوزیس (مثل BCL-2) و اعضای آپایتوزیسی (مثل Bax) می باشد (ونگ و دیگران، ۲۰۰۵)؛ بنابراین، تجزیه و تحلیل وسترن بلات به منظور تعیین این که آیا عصاره زنجبیل سطح بیان Bcl-2 (مهار کننده آپوپتوز) و Bax (پروموتر آپوپتوز) را درسلول های MCF- 7 و MDA-MB-231 تعدیل میکند، انجام شد. ریشه زنجبیل و متشکلاتش میتوانند فعالیت NF-KB را مهار کنند که به وسیله ی انواع مختلفی از مواد و مهار محصول ژن فاکتور هسته ای کاپا تحریک میشوند که این مواد و محصولات در تکثیر و رگزایی سلولی نقش دارند (بارلاکو، ۲۰۰۳).

زنجبیل و چرخه تنظیم کننده ی سلولی

مطالعات نشان داده است که فعال سازی ساختاری NF-KB از پیشرفت سرطان سینه جلوگیری می کند (نیگام و دیگران، ۲۰۱۰) و بقا سلول های سرطان پستان در طول توسعه ی انطباق با مقاومت رادیویی تومور افزایش پیدا می کند. (احمد و دیگران، ۲۰۰۶)

1.. Rahmani,A.H. & *et al.* Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. Int J Physiol Pathophysiol Pharmacol 2014;p 12۹

NF-kB این فعالیت را عمدتا از طریق تنظیم هدف های پایین دست میانجی گری میکند که تنظیم کننده ی منفی آپوپتوز در سلول های تومور است. (پان و دیگران،۲۰۰۸؛ استارزبچر و دیگران، ۱۱۹۰) این یافته ها نشان می دهد که درمان زنجبیل بیان ژن های بقای سلول را در سطح رونویسی تغییر داده است (دیکسون و دیگران،۱۹۹۵؛ گیلت و دیگران، ۱۹۹۴).

روغن زنجبیل پیشرفت چرخه سلولی سرطان پستان و بیان پروتئین چرخه تنظیمی سلول را تغییر می دهد

آنالیز چرخه ی سلولی نیز اثبات کرد که تیمار با روغن زنجبیل توقف چرخه ی سلولی در فاز S و G2 را افزایش می دهد. برای تعیین سطح پروتئین های تنظیمی، کیناز های وابسته به سیکلین (CDK)[1]و پروتئین های سایکلین، پروتئین های CDK-2، CDK-4 و سایکلین D آنالیز شدند. سایکلین وابسته به کیناز، مسئول جابجایی از فاز G1 به Sهستند. روغن زنجبیل به طور موثری بیان،CDK-2,CDK-4,CDk-1 را که برای پیشرفت G1 نیاز است کاهش می دهد (مه تا و دیگران، ۱۹۹۷).

تاثیر روغن زنجبیل روی سطح اینترلوکین ۸

اینترلوکین ۸ بیشتر توسط مونوسیت ها و ماکروفاژ ها، سلول T و سلول های اپیتلیال رگ دار تولید می‌شود. دفع آن از طریق فاکتور هسته ای کاپا تنظیم شده است. اینترلوکین ۸ برای ایجاد مویرگ ها (رگ های کوچک)، ایجاد رگ های غیر طبیعی توموری، کمک به رشد تومور و متاستاز و فعال کردن مسیر کینار تنظیم کننده سیگنال خارج سلولی (ERk-2)[2] بوده است (ناگاتا، ۲۰۰۰) . همچنین فهمیده شد که سطح بیان اینترلوکین ۸ با کاهش میزان گیرنده های استروژنی افزایش می‌یابد. اینترلوکین ۸ یکی از مولکولهای مهم و مسئول خاصیت هایی مثل تهاجم و رگزایی در سرطان سینه است (هیدمن و دیگران، ۲۰۰۳).

مطالعات ما به طور واضح به نتایج درمان با عصاره زنجبیل در کاهش رشد سلول های سرطان پستان در فار G2 چرخه ی سلولی اشاره دارد. در یوکاریوت های پیشرفته تر چندین چرخه وابسته به کیناز (Cdks) در محیط نقش حیاتی در طول تکثیر سلولی دارند (فاین و دیگران،۱۹۸۸؛ لی و دیگران،۱۹۹۶).

زردچوبه رشد سلول را در مرحله G2 /S از چرخه سلولی متوقف میکند

رشد زردچوبه می تواند برای نقاط بازرسی چرخه تنظیمی سلول ها اثر بازدارندگی داشته باشد. رشد ناهمگام سلول های MDA-231 در حضور یا عدم حضور افزایش غلظت های زردچوبه انکوبه می شود. در روزهای متفاوت درمان، تقسیمات سلولی، برای محتویات نسبی DNAبا روش فلوسیتومتری مورد بررسی قرار گرفت. اطلاعات نشان دادند که سلول های تیمار نشده به طور مساوی در مراحل G2وS چرخه سلولی توزیع شده اند (لیو و چن،۲۰۱۳).

اثر کورکومین بر فاکتور رشد اندوتلیال عروقی

کورکومین ممکن است فراهم کننده ی یک ابزار بالینی مفید برای جلوگیری از اتصال فاکتور رشد اندوتلیال عروقی (VEGF) در سلول های تومور باشد .مشخص شده است که کورکومین ممانعت کننده ی رگ زایی تومور پستان توسط لغو استئوپتین یا مدروکسی پروژسترون استات ناشی از کاهش بیان فاکتور رشد اندوتلیال عروقی است (کارول و دیگران، ۲۰۰۸؛ چاک رابورتی و دیگران، ۲۰۰۸)، در این فرآیندها، تنظیم VEGFR-1 ممکن است نقش کلیدی در فعالیت ضد توموری بازی کند (ناشناس، ۲۰۰۶).

1. Cyclin-dependent kinases

2. Extracellular signal–regulated kinases

اثر کورکومین بر فاکتور-kB هسته ای

بیشترعوامل ضد سرطان فاکتور هسته ای کاپا را که واسطه بقای سلولی، تکثیر و متاستاز است را فعال میکند. مشخص شده است که کورکومین باعث مهار فعالیت مهاجرت سلول های سرطان پستان، سرعت تکثیر، چسبندگی و تهاجم از طریق کاهش تنظیم بیان فاکتور هسته ای کاپا p65 می شود (چیو و دیگران، ۲۰۰۹؛ ماکسول و چیکوادو، ۲۰۱۶) فاکتور رشد اپیدرمی انسانی ۲ (HER2)[1] یک انکوپروتئین مهم است که در حدود ۱۵٪ تا ۲۵٪ از سرطان های سینه بیش از اندازه بیان می شود (تیفانی و دیگران، ۲۰۰۸).

فعالیت ضدتکثیری زردچوبه

یکی دیگر از ویژگی های جالب این مطالعه این بود که زردچوبه می تواند فنوتیپ های مقاوم در برابر دارو را در سلول های توموری سینه گیربیاندازد. زردچوبه همچنین به عنوان یک عامل بازدارنده ی رشد در برابر سلول های مقاوم به چند دارو و سلول های مقاوم به فاکتور نکروز تومور (TNF)[2] در نوع وحشی سلول های MCF-7، میباشد. این مطالعات بیان می کنند که زردچوبه به عنوان یک بستر برای پی _گلیکوپروتئین عمل نمیکند و از آن برای یک هدف واحد در سلول های مقاوم استفاده میشود (لی و دیگران، ۱۹۹۶) عاملی که فعالیت پروتئین کیناز c را تغییر میدهد به عنوان یک فنوتیپ مقاوم به دارو نشان داده شده است که اثر ضد تکثیری این ترکیب ممکن است با این مسیر درارتباط باشد (فاین و دیگران، ۱۹۸۸)

درهر صورت، سمیت کم در دوزهای دارویی و فعالیت ضدتکثیری قوی بر علیه سلولهای توموری سینه انواع فنوتیپها را به نمایش می گذارد که مارا به این نتیجه میرساند که پتانسیل درمانی زردچوبه در سرطان سینه نیاز به بررسی های تکمیلی بیشتر دارد (مورگان، ۱۹۹۷).

بحث و نتیجه گیری

اطلاعات به دست آمده از این تحقیق پیشنهاد میکنند که مواد شیمیایی گیاهی موجود در رژیم غذایی توانایی مدیریت مسیرهای سیگنالینگ ویا بازگرداندن نقاط بازرسی و آپوپتوز در سرطان را دارند. فعالیت های بیولوژیک این دو گیاه مورد مطالعه، آینده ای امیدوارکننده در درمان سرطان را نشان می دهند.

به طور خلاصه، مهم ترین یافته این مطالعه این است که روغن حاصل از زنجبیل سلول های سرطان سینه را از طریق کاسپاز وابسته به مسیر و همچنین تنظیم فعالیت پایین پروتئین شوک حرارتی) (Hsp90[3]و پروتئین های مرتبط با آن مهار می کند.

روغن زنجبیل آپوپتوزیس را از طریق افزایش فعالیت کاسپاز، توقف چرخه سلولی در مرحله S و افزایش در سطح فاز sub-Gبه سمت جلو هدایت می کند. زنجبیل همچنین سطح پروتئین های سایکلین D-1 و سایکلین وابسته به کیناز (CDK-2)و BCL-2 را کاهش می دهد که به موجب می شود سطح پروتئین های آپوپتوتیک مانند BAX افزایش یابد. علاوه بر این، روغن زنجبیل سبب مهار آنژیوژنز درخارج بدن و نشانگرهای زیستی مرتبط با آنژیوژنز می شود. روغن زنجبیل همچنین اثر قابل توجهی در کاهش بیان انکوپروتئین دارد و فعالیت تلومراز را در بیان سلول های سرطانی سرکوب می کند. از این رو روغن زنجبیل روغن

1. Human epidermal growth factor receptor 2

2.Tumor necrosis factor

3. Heat shock protein 90

بسیار مهمی با خواص ضد سرطانی می باشد. روغن زنجبیل نشانه های سلول های سرطان سینه را مهار می کنند، اگرچه نشان داده شده است که روغن زنجبیل به عنوان از بین برنده سلول های سرطانی در داخل بدن هم موثراست (کارکی، ۲۰۱۱).

اخیرا تاثیر بالقوه ی زردچوبه بر روی سلول های سرطانی از جمله سلول های سرطانی پروستات، ریه، تخمدان، لوزالمعده و پستان توسط گروهی از دانشمندان در جهان شناسایی شده است و بیولوژی مولکولی برای شفاف کردن مکانیسم های پنهان شده عملکرد زردچوبه روی سلول های سرطانی شیوه ی کمکی است. اگرچه مکانیسم های مولکولی فعالیت ضدتوموری زردچوبه تا به حال به خوبی مشخص نشده است. مورد دیگر این است که مکانیسم مولکولی زردچوبه روی سلول های توموری معمولا روی رده های سلولی در in-vitro(محیط کشت) مطالعه شده است و مکانیسم های مولکولی در موجود زنده (in- vivo) نیاز به وارسی های تکمیلی و اضافی دارد. در این رابطه بیشتر تکنولوژی های پیچیده باید به کار برده شوند بنابراین مشتقات زردچوبه می توانند در درمان منطقی سرطان مورد استفاده قرار بگیرند (لیو و چن، ۲۰۱۳).

تشکر و قدردانی

بدینوسیله از زحمات استاد ارجمند دکتر طیبه اعظم ساعدی که در این پژوهش همکاری صمیمانه و راهنمایی های مفید داشتتند، تشکر و قدردانی میگردد.

منابع

۱. کاویانی، احمد (۱۳۸۷). سفری با سرطان پستان به سوی امید. نشر ابتکار دانش.
۲. نوری دلویی، محمد رضا؛ و طبرستانی، ساناز (۱۳۸۹). ژنتیک مولکولی، تشخیص و درمان سرطان پستان: مقاله مروری. مجله دانشگاه علوم پزشکی و خدمات بهداشتی درمانی سبزوار، دوره ۱۷، شماره ۷۴.

3. Ahmed,K. M. Dong, S. Fan,M. & Li,J. J. (2006). Nuclear factor-κB p65 inhibits mitogen-activated protein kinase signaling pathway in radioresistant breast cancer cells. Molecular Cancer Research, vol. 4, no. 12, pp. 945–955.
4. Aktan,F Henness,S. Tran,V.H. Duke,C.C.Roufogalis,B.D. & Ammit AJ. (2006). Gingerol metabolite and a synthetic analogue Capsarol inhibit macrophage NF-kappaB-mediated iNOS gene expression and enzyme activity. 72: 727-734.
5. Ali,B.H. Blunden,G. Tanira,M.O. & Nemmar,A. (2008). Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (Zingiber officinale Roscoe). Food and Chemical Toxicology 46(2):409-420.
6. Bode,A.M. Ma,W.Y. Surh,Y.J. & Dong,Z. (2001). Inhibition of epidermal growth factor-induced cell transformation and activator protein 1 activation by [6]-gingerol. 61: 850-3.
7. Bogenrieder,T. & Herlyn,M. (2003). Molecular mechanisms of cancer metastasis. Oncogene 22: 6524–6536.
8. Brody, J. G. & Rudel,R. A. (2003). Environmental pollutants and breast cancer. Environmental Health Perspectives, vol. 111, no. 8, pp. 1007–1019.
9. Burlacu, A. (2003). Regulation of apoptosis by Bcl-2 family proteins. Journal of Cellular and Molecular Medicine. vol. 7, no. 3, pp. 249–257.
10. Campbell,R.A. Bhat-Nakshatri,P. Patel,N.M. Constantinidou,D. Ali,S. & Nakshatri,H. (2001). Phosphatidylinositol 3-kinase/AKT-mediated activation of estrogen receptor α: a

new model for anti-estrogen resistance. Journal of Biological Chemistry. vol. 276, no. 13, pp. 9817–9824.

11. Carroll,C.E. Ellersieck,M.R. & Hyder,S.M. (2008).Curcumin inhibits MPA-induced secretion of VEGF from T47-D human breast cancer cells. 15:570-4.
12. Chakraborty,G. Jain,S. Kale,S. Raja,R. Kumar,S. Mishra,R. Kundu,G.C. (2008).Curcumin suppresses breast tumor angiogenesis by abrogating osteopontin-induced VEGF expression. Mol Med Rep;1:641-6.
13. Chiu,T.L & Su,C.C. (2009).Curcumin inhibits proliferation and migration by increasing the Bax to Bcl-2 ratio and decreasing NF-kappaBp65 expression in breast cancer MDA-MB-231 cells. Int J Mol Med;23:469-75.
14. Clark,I.M. Swingler,T.E. Sampieri,C.L. & Edwards,D.R. (2008). The regulation of matrix metalloproteinases and their inhibitors. Int J Biochem Cell Biol 40: 1362–1378.
15. Deshane,J. Garner,C.C. & Sontheimer,H. (2003). Chlorotoxin inhibits glioma cell invasion via matrix metalloproteinase-2. J Biol Chem 278: 4135–4144.
16. Dickson,C. Fantl,V. Gillett,C. Kwak,J.Y. Kim,C.H. & Chang,Y.C.. (1995). Amplification of chromosome band 11q13 and a role for cyclin D1 in human breast cancer. Cancer Letters, vol. 90, no. 1, pp. 43–50.
17. Fine,R.L. Patel,J. & Chabner,B.A. (1988). Phorbol ester induce multidrug resistance in human breast cancer cells. Proc Natl Acad Sci USA.85: 582-6.
18. Gillett,C. Fantl,V. Smith,R. Fisher,C. Bartek,J. Dickson,C. Barnes,D. & Peters,G. (1994). Amplification and overexpression of cyclin D1 in breast cancer detected by immunohistochemical staining. Cancer Research. vol. 54, no. 7, pp. 1812–1817.
19. Ginger Beats Drugs In Defeating Cancer, Motion Sickness and Inflammation. (2013). http://healthimpactnews.com.
20. Grzanna,R. Lindmark,L. & Frondoza,C.G. (2005). Ginger an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions. J Med Food 8(2):125-132.
21. Gupta,S.C. Kim,J.H. Prasad,S. & Aggarwal,B.B.. (2010).Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis, and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. Cancer and Metastasis Reviews, vol. 29, no. 3, pp. 405–434.
22. Hanahan,D. & Weinberg,R. A. (2011). Hallmarks of cancer: the next generation. Cell, vol. 144, no. 5, pp. 646–674.
23. Heidemann,J. Ogawa,H. Dwinell,M.B. Rafiee,P. Maaser,C. Gockel,H.R. Otterson,M.F. Ota,D.M. Lugering,N. Domschke,W. & Binion,D.G. (2003). Angiogenic effects of interleukin 8 (CXCL8) in human intestinal microvascular endothelial cells are mediated by CXCR2. J Biol Chem 278(10):8508-8515.
24. Hong,S. Park,K.K. Magae,J. Ando,K. Lee,T.S. Kwon,T.K. Kwak,J.Y. Kim,C.H. & Chang,Y.C.. (2005). Ascochlorin inhibits matrix metalloproteinase-9 expression by suppressing activator protein-1-mediated gene expression through the ERK1/2 signaling pathway: inhibitory effects of ascochlorin on the invasion of renal carcinoma cells. J Biol Chem 280: 25202–25209.
25. Huang,X. Chen,S. Xu,L. Liu,Y. Deb,D.K. Platanias,L.C. & Bergan,R.C. (2005). Genistein inhibits p38 map kinase activation, matrix metalloproteinase type 2, and cell invasion in human prostate epithelial cells. Cancer Res 65: 3470–3478.

26. Kang,H.J. Lee,S.H. Price,J.E. & Kim,L.S. (2009). Curcumin suppresses the paclitaxelinduced nuclear factor-kappaB in breast cancer cells and potentiates the growth inhibitory effect of paclitaxel in a breast cancer nude mice model. Breast J;15:223-9
27. Karki,N. (2011).Inhibitory activity of ginger oil against breast cancer cells. LSU Master's Theses. 1714.
28. Khan,N. Afaq,F. & Mukhtar,H. (2007).Apoptosis by dietary factors: the suicide solution for delaying cancer growth. Carcinogenesis, vol. 28, no. 2, pp. 233–239.
29. Kim,SO. Chun,K.S. Kundu,J.K. & Surh,Y.J. (2004). Inhibitory effects of [6]-gingerol on PMA-induced COX-2 expression and activation of NF-kappaB and p38 MAPK in mouse skin. Biofactors;21: 27-31.
30. Kundu,J.K. Na,H.K. & Surh,Y.J. (2009). Ginger-derived phenolic substances with cancer preventive and therapeutic potential. Forum Nutr 61: 182–192.
31. Kunnumakkara,A.B. Anand,P. & Aggarwal,B.B. (2008). Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. Cancer Lett; 269:199-225.
32. Lee,H.S. Seo,E.Y. Kang,N.E. & Kim,W.K. (2008). [6]-Gingerol inhibits metastasis of MDA-MB-231 human breast cancer cells. J Nutr Biochem; 19: 313-319.
33. Lee,S.A. Karaszkiewicz,W. Anderson,W.B. (1996). Elevated level of nuclear protein kinase C in multidrug-resistant MCF- 7 human breast carcinoma cells. Cancer Res;52: 3750-3759.
34. Lee,S.H. Cekanova,M. & Baek,S.J. (2008).Multiple mechanisms are involved in 6-gingerol-induced cell growth arrest and apoptosis in human colorectal cancer cells. Mol Carcinog; 47: 197-208.
35. Lin,Y. Huang,R. Chen,L. Li,S. Shi,Q. Jordan,C. & Huang,R-P. (2004). Identification of interleukin-8 as estrogen receptor-regulated factor involved in breast cancer invasion and angiogenesis by protein arrays. International Journal of Cancer 109(4):507-515.
36. Liu,D. & Chen,Z. (2013). The Effect of Curcumin on Breast Cancer Cells, J Breast Cancer.16(2): 133-137.
37. Liu,Q. Loo,W.T. Sze,S.C. & Tong,Y. (2009). Curcumin inhibits cell proliferation of MDA-MB-231 and BT-483 breast cancer cells mediated by down-regulation of NFkappaB, cyclinD and MMP-1 transcription. Phytomedicine 2009;16:916-22.
38. Maxwell,O. & Chikwado,N.P. (2016). Prevalence of Breast Cancer in Delta State, Nigeria. World Journal of Probability and Statistics Research. Vol. 2, No. pp. 1-9.
39. Mehta,K. (1994). High levels of transglutaminase expressionin doxorubicin-resistanthuman breastcarcinomacells. Int J Cancer;58: 400-6.
40. Mehta,K. Pantazis,P. McQueen,T. & Aggarwal,B.B. (1997). Antiproliferative effect of curcumin (diferuloylmethane) against human breast tumor cell lines, Anti-Cancer Drugs, pp. 470-481.
41. Morgan,D.O. (1997). Cyclin-dependent kinases: engines, clocks, and microprocessors. Annu Rev Cell Dev Biol 13:261-291.
42. Nagata,S. (2000). Apoptotic DNA fragmentation. Experimental Cell Research, vol. 256, no. 1, pp. 12–18.
43. Nakshatri,H. Bhat-Nakshatri,P. Martin,D.A. Goulet,R. J. & Sledge,G.W. (1997). Constitutive activation of NF-κB during progression of breast cancer to hormone-independent growth. Molecular and Cellular Biology, vol. 17, no. 7, pp. 3629–3639.

44. Nigam,N. George,J. Srivastava,S. Roy,P. Bhui,K. Singh,M. & Shukla,Y. (2010). Induction of apoptosis by [6]-gingerol associated with the modulation of p53 and involvement of mitochondrial signaling pathway in B[a]P-induced mouse skin tumorigenesis. Cancer Chemother Pharmacol; 65: 687-96.
45. Nonn,L. Duong,D. & Peehl,D.M. (2007). Chemopreventive anti-inflammatory activities of curcumin and other phytochemicals mediated by MAP kinase phosphatase-5 in prostate cells. Carcinogenesis; 28: 1188-96.
46. Overall,C.M. & Lopez-Otin,C. (2002). Strategies for MMP inhibition in cancer: innovations for the post-trial era. Nat Rev Cancer 2: 657–672.
47. Pacifico,F. & Leonardi,A. (2006). NF-κB in solid tumors," Biochemical Pharmacology, vol. 72, no. 9, pp. 1142–1152.
48. Pan,M.H. Hsieh,M.C. Kuo,J.M. Lai,C.S. Wu,H. Sang,S. & HI,C.T. (2008). 6-Shogaol induces apoptosis in human colorectal carcinoma cells via ROS production, caspase activation, and GADD 153 expression. Mol Nutr Food Res 52: 527–537.
49. Park,E. J. & Pezzuto,J.M. (2002). Botanicals in cancer chemoprevention. Cancer and Metastasis Reviews, vol. 21, no. 3-4, pp.231–255.
50. Park,M.T. Kim,M.J. Kang,Y.H. Choi,S.Y. Lee, J.H. Choi,J.A. Kang,C.M. Cho,C.K. Kang,S. Bae,S. Lee,Y.S. Chung,H.Y. & Lee,S.J. (2005). Phytosphingosine in combination with ionizing radiation enhances apoptotic cell death in radiation-resistant cancer cells through ROS-dependent and -independent AIF release. Blood;105:1724-33.
51. Rahmani,A. Alzohairy,M. Mandal,A.K. & Rizvi,M.A. (2011). Expressional Evaluation of Androgen Receptor in Transitional Cell Carcinoma of Urinary Bladder Patients. Brit J Med Med Res; 1:233-238.
52. Rahmani,A. Alzohairy,M. Khadri,H. Mandal,A.K. & Rizvi,M.A. (2012). Expressional evaluation of vascular endothelial growth factor (VEGF) protein in urinary bladder carcinoma patients exposed to cigarette smoke. Int J Clin Exp Pathol; 5: 195-202.
53. Reed,J.C. (2000).Warner-Lambert/Parke Davis award lecture: mechanisms of apoptosis. American Journal of Pathology, vol. 157, no. 5, pp. 1415–1430.
54. Rhode,J. Fogoros,S. Zick,S. et al. (2007). Ginger inhibits cell growth and modulates angiogenic factors in ovarian cancer cells,"BMC Complementary and Alternative Medicine, vol. 7, article 44.
55. Saeidi,Z. Ashjaran,A. & Dabirsiyaghi,A.R. (2016). Study of anti-cancer drug release (tamoxifen) of the nanofibers made of polycaprolactone – chitosan. International Journal of Advanced Biotechnology and Research (IJBR). ISSN 0976-2612, Online ISSN 2278–599X. Vol-7, pp897-906.
56. Sharma,J.N. Srivastava,K.C. & Gan,E.K. (1994). Suppressive effects of eugenol and ginger oil on arthritic rats. Pharmacology 49(5):314-318.
57. Shukla,Y. & Singh,M. (2007). Cancer preventive properties of ginger: a brief review," Food and Chemical Toxicology, vol. 45, no. 5, pp. 683–690.
58. Sonenshein,G.E. (1997). Rel/NF-κB transcription factors and the control of apoptosis," Seminars in Cancer Biology, vol. 8, no. 2, pp. 113–11.
59. Sturzbecher,H.W. Mainets,T. Chumakov,P. Brain,R. Addison,C. Simanis,V. Rudge,K. Philp,R. Grimaldi,M. Court,W. *et al*. (1990). P53 interacts with P34cdc2 in mammaliancells: implication for cell cycle control and oncogenesis. Oncogene; 5: 795-801.

60. Somers-Edgar,T.J. Scandlyn,M.J. Stuart,E.C. Le Nedelec,M.J. Valentine,S.P. & Rosengren,R.J. (2008).The combination of epigallocatechin gallate and curcumin suppresses ER alpha-breast cancer cell growth in vitro and in. Int. J. Cancer: 122, 1966–1971.
61. University of Maryland Medical Centre (2006).Ginger.https://en.wikipedia.org/.
62. Van Cruchten,S. & Van den Broeck,W. (2002). Morphological and biochemical aspects of apoptosis, oncosis and necrosis," Anatomia, Histologia, Embryologia, vol. 31, no. 4, pp. 214–223.
63. Wang,G. Li,X. Huang,F. Zhao,J. Ding,H. Cunningham,C. Coad,J.E. Flynn,D.C. Reed,E. & Li,Q.Q. (2005). Antitumor effect of β-elemene in non-small-cell lung cancer cells is mediated via induction of cell cycle arrest and apoptotic cell death," Cellular and Molecular Life Sciences, vol. 62, no. 7-8, pp. 881–893.
64. Weigelt,B. Peterse,J.L. & van 't Veer,L.J. (2005). Breast cancer metastasis: markers and models. Nat Rev Cancer 5: 591–602.
65. Wong,R. S. (2011). Apoptosis in cancer: from pathogenesis to treatment," Journal of Experimental Clinical Cancer Research,vol. 30, no. 1, article 87.
66. Woo,JH. Lim,J.H. Kim,Y.H. Suh,S.I. Min,D.S. Chang,J.S. Lee,Y.H. Park,J.W & Kwon,T.K. (2004). Resveratrol inhibits phorbol myristate acetate-induced matrix metalloproteinase-9 expression by inhibiting JNK and PKC delta signal transduction. Oncogene 23: 1845–1853.

Determination of Antitumor Effect of *Turmeric* and *Ginger* on Breast Cancer

Azar Ahmadi Fakhabi [1], Fatemeh Fallah Abadi [1], Sara Kalbasi[1], Niloofar Kamjou[1], Tayebeh Azam Saedi[2]*

[1] *Master of Genetics, Department of Genetics, Faculty of Sciences, Islamic Azad University, Mazandaran Province, Tonekabon, Iran*

[2*] *Faculty Member in Department of Genetics, Faculty of Sciences, Islamic Azad University, Mazandaran Province, Tonekabon, Iran*

Abstract

Turmeric and ginger are one of the most potent for breast cancer cells fighting spices. Curcumin, which is extracted from the plant *curcuma longa*, is preventive and anti -tumoral activities against some cancers. And is also effective in treating a variety of cancers, including breast and ovarian cancer, which has increased 30 percent among women over the past decade.Turmeric has about 20 molecules with antibody properties, 14 molecules with powerful cancer preventive and 12 molecules with anti-tumor effect, that 10 of these 12 molecules have antioxidant properties. The expressions and activities of various proteins, such as inflammatory cytokines and enzymes, transcription factors, and gene-products linked with cell survivals and proliferation, can be affected by curcumin. Curcumin preferentially arrested cells in the G2/S phase and ginger extract in the G1 phase of the cell cycle. Ginger also whit reduces pain-causing prostaglandin levels in the body and it is one of the best analgesic. Gingerol decreased spontaneous movement of cancer cells and invasion of normal cells. Gingerol, inhibits breast cancer cell invasion by reducing matrix metalloproteinase-9 expression via blockade of nuclear factor-kB activation, and the molecular mechanism involves at least in part the down-regulation of MMP-9 transcription by targeting the NF-kB activation cascade. Overall results suggest that curcumin and gingerol, is potent anti-proliferative agents for breast tumor cells. Eventually the focus of this short review is to describe how these two plants, turmeric and ginger, anti-tumor processes involved in breast cancer cells.

Keywords: Turmeric, Ginger, Breast cancer