

## مروری بر تأثیر کورکومین بر فعالیت آنزیم هیستون استیل ترانسفراز در پیشگیری از هیپرتروفی قلب

عمران حبیبی (PhD)، هادی اسماعیلی\*

۱- گروه فارماکونوزی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

۲- کمیته تحقیقات دانشجویی، دانشگاه علوم پزشکی مازندران

دریافت: ۹۵/۷/۲۰، اصلاح: ۹۵/۹/۶، پذیرش: ۹۵/۹/۲۳

### خلاصه

**سابقه و هدف:** کورکومین ترکیبی پلی فنلی است که در ریزوم زردچوبه به وفور یافت شده و دارای اثرات محافظتی قلبی-عروقی می باشد. هیستون استیل ترانسفراز (HAT) آنزیم مؤثری در فرآیند هیپرتروفی قلب است که با توجه به شیوع بالای بیماری های قلبی-عروقی و لزوم نیاز به پیشگیری مقرون به صرفه تر، تأثیر کورکومین بر فعالیت آنزیم هیستون-استیل ترانسفراز و فرآیند هیپرتروفی قلبی مورد بررسی قرار گرفت.

**مواد و روش ها:** در این مطالعه مروری ساده مقالات معتبر علمی نمایه شده در بانکهای اطلاعاتی ISI، SID، PubMed، Scopus، Web of science با استفاده از واژه های کلیدی فارسی کورکومین، زردچوبه، هیستون استیل ترانسفراز، هیپرتروفی قلب و واژه های کلیدی انگلیسی Curcumin، Tumeric، Histone Acetyltransferases، Cardiomegaly مورد بررسی قرار گرفتند.

**یافته ها:** در جستجوی اولیه از میان ۶۴۰ مقاله یافت شده در نهایت ۶۶ مقاله انتخاب شدند. هیپرتروفی قلبی به عنوان یکی از شایعترین علائم بیماری های کاردیوواسکولار ممکن است منجر به نارسایی و ایست قلبی گردد. کورکومین نقش مهمی در پیشگیری و درمان هیپرتروفی قلب برعهده دارد؛ بدین نحو که با کاهش فعالیت HAT و استیلاسیون GATA4 از عمل رونویسی DNA و رشد کنترل نشده سلول های میوکارد قلبی جلوگیری می کند. کورکومین به عنوان یک مهارکننده انتخابی برای آنزیم HAT منجر به کاهش نسبت وزن قلب به وزن بدن می شود. به علاوه کورکومین با بلوک فعالیت فاکتور رونویسی NF-κB و بیومارکهای التهابی MCP-1، IL-6، IL-1، TNF-α انواعی از بیماری های مرتبط با قلب را بهبود می بخشد.

**نتیجه گیری:** هرچند مکانیسم کورکومین چندان واضح نیست، با توجه به نتایج مطالعات می توان به ارتباط زردچوبه با مهار فعالیت آنزیم هیستون استیل ترانسفراز و جلوگیری از هیپرتروفی قلب پی برد. هرچند کورکومین در دوزهای بالا برای انسان سمی نیست ولی مصرف بی رویه آن بعلاوه فواید زیستی محدود توصیه نمی شود.

**کلمات کلیدی:** کورکومین، زردچوبه، هیستون استیل ترانسفراز، هیپرتروفی قلب.

### مقدمه

جداسازی کرد(۸). کورکومین نامحلول در آب و اتر و محلول در اتانول و دی متیل سولفوکسید می باشد (۹). به افزایش ده برابری اندازه قلب از دوره نوزادی تا بزرگسالی بصورت بزرگ شدن اندازه سلولی (نه تقسیم سلولی) هیپرتروفی قلب اطلاق می شود که نه تنها پاتولوژیک نیست بلکه برای زندگی فرد ضرورت دارد (۱۰ و ۱۱). البته اضافه بار همودینامیکی سلول های قلبی نیز باعث القای هیپرتروفی می گردند که ممکن است در اثر آن آسیب میوکاردی، ناتوانی سیستمیک و دیاستولیک، نارسایی قلبی و مرگ اتفاق بیفتد (۱۰). هیپرتروفی یک فرآیند سازش پذیر اصولی توسط عضلات قلبی یا اسکلتی است که در پاسخ به بار مکانیکی ایجاد می شود (۱۲). هیپرتروفی قلب که یکی از شایعترین ابنورمالیتهای قلبی است که منجر به مرگ می گردد (۱۳ و ۱۴)، پاسخ قلب علیه محرک های درونی و بیرونی است که استرس های بیومکانیکی را تحمیل می کنند (۱۵). اگرچه

کورکومین پلی فنلی با منشأ طبیعی است که در ریزوم گیاه چندساله زردچوبه متعلق به تیره زنجبیل به وفور یافت می شود (شکل ۱) (۱ و ۲)، عموماً به عنوان چاشنی غذایی و عامل رنگ دهنده در پخت و پز و طی صدها سال در پیشگیری و درمان بسیاری از بیماری ها - به ویژه بیماری های التهابی (۳) - به کار می رفته است (۴). کورکومین یا دی فروئیل متان به عنوان مسئول رنگ زرد زردچوبه (*Curcuma longa* L.) (۱ و ۳) برای نخستین بار توسط Vogel به فرم خالص در ۱۸۴۲ میلادی ایزوله شد (۵). کورکومین پودر کریستالی زرد مایل به نارنجی و نامحلول در آب است (۶ و ۷). غیر از کورکومین ترکیبات دیگری نظیر دیمتوکسی کورکومین، بیس دیمتوکسی کورکومین و سیکلو کورکومین در زردچوبه وجود دارند که موسوم به «کورکومینوئید» هستند (۷). Srinivasan در سال ۱۹۵۳ میلادی اجزای تشکیل دهنده کورکومین را با روش کروماتوگرافی

این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۲۵۸۸ دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد.

\* مسئول مقاله: هادی اسماعیلی

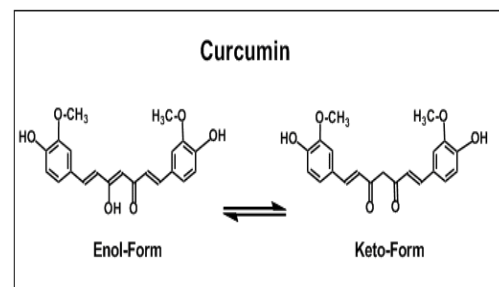
آدرس: ساری، دانشگاه علوم پزشکی مازندران، کمیته تحقیقات دانشجویی. تلفن: ۰۱۱-۳۳۰۴۴۸۶۴-۶

بیماری های التهابی (۲۸)، ایسکمی کلیوی (۲۹)، پسروریا یس (۳۰)، ایدز (۳۱) و سرطان (۳۲) متمرکز شده‌اند. مطالعه Khopde و همکاران نشان داد کورکومین از لحاظ خاصیت آنتی‌اکسیدانی حداقل ۱۰ بار فعال‌تر از آنتی‌اکسیدان‌هایی نظیر ویتامین E می‌باشد (۳۳). Aggarwal و همکاران نیز به اثر مهار کورکومین در اکسید شدن هموگلوبین و پراکسید شدن لیپیدها اشاره کرده‌اند (۳۴). دو سال بعد در مطالعه‌ای دیگر Aggarwal و همکاران مشخص کردند کورکومین علیه آترواسکلروزیس و انفارکتوس میوکاردی مؤثر واقع می‌شود (۳۴) که احتمالاً از طریق جلوگیری از اکسید شدن LDL، مهار تجمع پلاکت‌ها و کاهش انتشار انفارکتوس میوکاردی انجام می‌دهد (۵).

کورکومین با بلوک کردن ترانسفورماسیون، رگ‌زایی و متاستاز مانع از سرطان‌زایی شده و از کارسینوژن‌زی پوست، بخش جلویی معده، کولون و کبد در موش‌ها جلوگیری می‌کند (۵). امروزه از کورکومین توأم با رادیوتراپی و یا شیمی‌درمانی به‌عنوان یک آنتی‌اکسیدان استفاده می‌شود (۳۶ و ۳۵). براساس مطالعه Yang و همکاران کورکومین با سرکوب آسیب‌های اکسیداتیو، التهاب و تجمع آمیلوئیدها در بیماری آلزایمر مؤثر واقع شده‌است (۳۷). Mohanty و همکاران در مطالعه‌ای اثرات کاردیوپروتکتیو کورکومین در مسمومیت ناشی از دوکسوروبیسین (DOX) را در رت مورد بررسی قرار دادند و نتایج بیانگر کاهش چشمگیر اثرات کاردیوتوکسیک دوکسوروبیسین بود. کورکومین همچنین در بافت میوکارد قلب سطح گلوتاتیون (GSH) را افزایش داده و از تولید اکسیدانت‌ها جلوگیری می‌کند (۳۸). در مطالعات اخیر به‌صورت برون‌تنی نشان دادند که کورکومین با مهار استیل‌اسیون پروتئین HIV-Tat مانع از تمایز ویروس می‌شود و بدین ترتیب از کورکومین می‌توان در پروتکل درمانی ایدز استفاده کرد (۳۹). در مطالعه‌ای دیگر بصورت برون‌تنی نشان داده شد که کورکومین با تولید ROS و داون رگوله کردن فعالیت HAT Pfgcn5 باعث تخریب انگل مالاریا می‌شود (۴۰). در مطالعه‌ای بر روی رت‌های دال حساس به نمک، بهبودی با رزی در عملکرد سیستم قلبی در گروهی از رت‌هایی که به‌مدت ۷ هفته کورکومین دریافت کردند مشاهده شد. همچنین میزان استیل‌شدن GATA4 که منجر به افزایش فشارخون می‌گردد، بطور قابل‌ملاحظه‌ای کاهش یافت (۴۱). مطالعه Sunagawa و همکاران بر روی رت‌ها نشان می‌دهد که دریافت کورکومین اثرات مفیدی بر عملکرد سیستم قلبی بطن چپ پیش از انفارکتوس قلبی دارد (۴۲). در این مطالعه به‌مقایسه اثرات کورکومین به‌تنهایی و ترکیب کورکومین با انالپرل نیز پرداخته‌اند. در جدول ۱ تمام مطالعاتی که در رابطه با اثرات کورکومین بر هیپرتروفی قلب در سال‌های اخیر انجام گرفت، فهرست شده است.

هیپرتروفی اساساً یک مکانیسم جبران‌کننده است ولی در درازمدت ممکن است آسیب‌رسان باشد (۱۵ و ۱۶). آنزیم‌های هیستون استیل ترانسفراز (Histone=HAT Acetyltransferase) شامل p300، CBP (CREB binding protein) ... می‌باشند (۱۷). P300 نقش مهمی در فرآیند هیپرتروفی قلب برعهده دارد (۱۸) همچنانکه القای استیل‌اسیون در برخی فاکتورهای رونویسی از قبیل GATA-4 توسط p300 شاهد بر این مدعا است (۱۹).

نظر به اینکه بیماری‌های قلبی-عروقی و هیپرتروفی قلبی یکی از شایع‌ترین بیماری‌ها است و همچنین زردچوبه به‌عنوان یکی از رایج‌ترین ادویه‌جات در دسترس می‌باشد، در این مطالعه مروری با استفاده از بررسی‌های موشکافانه چگونگی و میزان تأثیر کورکومین بر میزان پیشرفت کاردیومگالی یا هیپرتروفی قلب مورد بررسی قرار گرفت.



شکل ۱. ساختار کورکومین (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>) که برای اولین بار توسط Lampe and Milobedeska در سال ۱۹۱۰ میلادی شرح داده شد (۵۶).

## مواد و روش‌ها

در این مطالعه مروری از نوع narrative review با بهره‌گیری از منابع الکترونیکی مانند مقالات معتبر علمی نمایه‌شده در بانک‌های اطلاعاتی "Web of science، ISI، SID، PubMed، Scopus" در سال‌های ۱۹۵۳ تا ۲۰۱۶ درباره بررسی تأثیر کورکومین بر فعالیت آنزیم هیستون استیل ترانسفراز در جلوگیری از هیپرتروفی قلب بررسی و نتایج به دقت مورد بررسی قرار گرفتند. این جستجو با استفاده از کلیدواژه‌های *Curcumin, Tumeric, Histone Acetyltransferases, Cardiomegaly* و همچنین در پایگاه‌های اطلاعاتی ایرانی جستجو از طریق کلید واژه‌های کورکومین، زردچوبه، هیستون-استیل ترانسفراز، هیپرتروفی قلب مورد بررسی قرار گرفتند و به مرور کلی مقالات پرداخته شد.

## یافته‌ها

۶۴۰ مقاله مرتبط با موضوع در بررسی اولیه استخراج گردید که از این بین حدود ۶۶ مقاله انتخاب شدند. در بسیاری از مطالعات اثرات ضدالتهابی (۱۳)، آنتی-اکسیدانی (۲۰)، آنتی کارسینوژنی، آنتی‌ترومبوتیک و ویژگی محافظتی قلبی-عروقی کورکومین مورد بررسی قرار گرفته‌اند (۲۱). کورکومین در طب سنتی آسیا و آفریقا به‌قدمت بیش از ۴۰۰۰ سال در درمان بیماری‌ها استفاده می‌شده‌است (۲۲). مطالعات پیشین به اثرات فارماکولوژیکی کورکومین در اختلالات نورودژنراتیو (۲۳ و ۲۴)، بیماری‌های قلبی-عروقی (۲۵)، دیابت (۲۶)، آلرژیک (۲۷)،

جدول ۱. اثر کورکومین بر هیپرتروفی قلب

نوع نمونه	دوز	اثرات	رفرنس
Mice	۷۵ mg/kg خوراکی	استیل‌اسیون GATA4 با مهار p300-HAT، بلوک هیپرتروفی ناشی از فنیل‌افربین	(۴۳)
Rats	۵۰ mg/kg خوراکی	تخریب کمپلکس p300/GATA4 و سرکوب پاسخ‌های هیپرتروفیک	(۴۴)
Mice	۱۰۰ µg/kg	کاهش فعالیت p300-HAT، مهار هیپرتروفی ناشی از لیپوبلی ساکارید	(۴۵)

HAT به ویژه  $p300$  را مهار می‌کند (۴۱). از آنجاییکه بیان بیش از حد ژن P300 در موش‌های ترانس ژنی منجر به هیپرتروفی و نارسایی قلبی گردید (۱۹)، انتظار می‌رود HAT نقش حیاتی در پاسخ به محرک‌های القاکننده بزرگی قلب برعهده داشته باشد. براساس شواهد استیله‌شدن هیستون یا برخی فاکتورهای رونویسی مرتبط با هیپرتروفی قلب است (۱۶).

کوکومین با مهار عملکرد HAT مانع از رونویسی DNA و رشد بی‌رویه سلول‌های میوکارد قلبی شده (۴۳) و از هیپرتروفی قلب جلوگیری می‌کند. به‌علاوه کوکومین به‌عنوان مهارکننده این آنزیم نقش بالقوه‌ای در سرطان‌درمانی ایفا می‌کند (۵۵و۵۶). ویژگی مهارکنندگی کوکومین بر روی هیپرتروفی عضله قلبی با استناد به کاهش میزان بیان ژن BNP که مارکر تشخیصی هیپرتروفی سلول‌های قلبی است، اثبات گردیده است (۵۷). مطالعات سنجش ژلی HAT نشان می‌دهند کوکومین با  $IC_{50}$  برابر  $25 \mu M$ ، عمل استیلاسیون بر روی هیستون نوع سوم (H3) و چهارم (H4) را که توسط P300/CBP صورت می‌گیرد، به شدت مهار می‌کند. ولی تغییری در فعالیت سایر فاکتورهای مرتبط با CBP/P300 حتی در غلظت  $100 \mu M$  کوکومین ایجاد نمی‌کند (۴۱) که نشان‌دهنده اختصاصی بودن کوکومین برای این نوع آنزیم‌ها می‌باشند (۵۸). از آنجایی که هیپرتروفی قلبی ناشی از لیوپلی ساکارید در موش‌ها به‌واسطه بلوک فعالیت P300-HAT از طریق درمان با  $100 \mu g/kg$  برگشت کرده است (۴۵)، شاهد براین مدعاست که کوکومین دارای پتانسیل بالایی در درمان کاردیومگالی می‌باشد.

کوکومین بر روی یکسری آنزیم‌های دیگر موسوم به هیستون‌دِاستیلاز که عملکردی متقابل HAT بر روی لیزین انجام می‌دهند (۵۹)، نیز مؤثرند. حداقل ۱۸ نوع آنزیم هیستون‌دِاستیلاز در انسان شناسایی شده است (۶۰). موضوع بحث برانگیز این است که عملکرد برخی از این نوع آنزیم‌ها بویژه HDACII توسط کوکومین مهار شده و باعث سرکوب رشد میوسیت می‌شوند (۶۳-۶۱). از بین ۳۳ مشتق کربوکسیلیک اسید، کوکومین با غلظت  $50$  تا  $500$  میکرو مولار به‌عنوان مؤثرترین مهارکننده HDAC شناخته می‌شود (۶۴). این تناقض چالش برانگیز که مهارکننده‌های HDAC و HAT علی‌رغم عملکرد متقابل هم یک نوع اثر فارماکولوژیک دارند، به‌احتمال زیاد درجهت تعدیل بیان ژن و عمل رونویسی قابل‌توجه است. تحریک برخی از آنزیم‌های هیستون‌دِاستیلاز توسط کوکومین چالش بزرگی را در راه صحت این مکانیسم قرار داده است (۶۴). هرچند مطالعات پیشین حاکی از وجود تعادل بین فعالیت‌های دو نوع آنزیم HDAC و HAT می‌باشد (۱۷). مکانیسم‌های دیگری در ارتباط با مهار هیپرتروفی قلب مطرح می‌شود که مهار فعالیت‌های مارکرهای التهابی از جمله آنهاست (۴۳).

NF- $\kappa$ B نقش کلیدی در اختلالات قلبی از خود نشان می‌دهد (۴۹و۶۵) و کوکومین با کاهش فعالیت NF- $\kappa$ B و مارکرهای التهابی شامل MCP-1، TNF- $\alpha$ ، IL-1، IL-6 باعث مهار هیپرتروفی قلبی می‌شود (۴۳). کوکومین خاصیت ضدالتهابی را با داون‌رگوله کردن فاکتور رونویسی NF- $\kappa$ B، برخی از آنزیم‌ها (سیکلوآکسیژناز ۲ و ۵- لیبواکسیژناز) و سیتوکین‌ها (اینترلوکین ۱-، اینترلوکین ۶- و فاکتور نکروزدهنده تومور) اعمال می‌کند (۳۲و۱۳). علاوه بر آن پراکسیداسیون لیپیدها توسط کوکومین می‌تواند منجر به سرکوب التهاب در بدن شود (۵۸). نکته شایان توجه دیگر این است که این دو مکانیسم به‌صورت متقابل (شکل ۲) به‌هم مرتبط‌اند که بیانگر ارتباط آنزیم HAT با فعالیت مارکرهای التهابی و به‌تبع آن تأثیر این آنزیم در فیروز قلبی و التهاب می‌باشد (۲۱).

**انواع مکانیسم‌های هیپرتروفی قلب:** دو مسیر گلیکوژن سنتاز کیناز-۳/بتا/بتا-کانتین و مسیر کلسی‌نورین/NFAT به‌عنوان مکانیسم‌های هیپرتروفی قلب ذکر می‌کند. مطالعات نشان داده‌اند که محرک‌های هیپرتروفی به‌وسیله کیناز وابسته به cAMP (Akt) باعث تحریک فسفریلاسیون (غیرفعال‌سازی) گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ بتا می‌شوند. گلیکوژن سنتاز کیناز-۳ بتای فعال به فرم دفسفریله می‌باشد و با مهار تنظیم‌کننده‌های رونویسی از قبیل بتا-کانتین و NFAT از رشد هیپرتروفیک میوسیت قلبی جلوگیری می‌کند (۱۳).

**ارتباط هیپرتروفی قلبی با آنزیم هیستون‌استیل ترانسفراز:** هیپرتروفی قلب ضمیمه شدگی سازش‌پذیر عضله قلبی یا میوکاردیوم می‌باشد که ممکن است در درازمدت منجر به نارسایی قلبی، مرگ ناگهانی یا ایست قلبی شود (۱۵و۴۳). HAT آنزیمی است که اسیدآمینه لیزین موجود در هیستون را با انتقال یک گروه استیل از گروه استیل کوآ به فرم N-استیل لیزین درمی‌آورد که در نهایت منجر به بیان بیشتر ژن می‌گردد (۴۶). استیله شدن هیستون یکی از نقاط بازرسی کلیدی برای تنظیم ژن در سلول‌های میوکاردیوم مستعد هیپرتروفی است (۴۳). که این عمل توسط آنزیم‌های HAT انجام می‌شود. در نقطه مقابل، آنزیم‌های هیستون‌دِاستیلاز (HDACs) قرار دارند که عملکرد آنها حذف کردن گروه استیل از اسیدآمینه لیزین موجود در انتهای آمینی هیستون می‌باشد. وضعیت میزان استیله بودن هیستون را با بررسی تعادل بین آنزیم‌های هیستون‌استیل ترانسفراز و هیستون‌دِاستیلاز می‌سنجند (۴۶و۴۳).

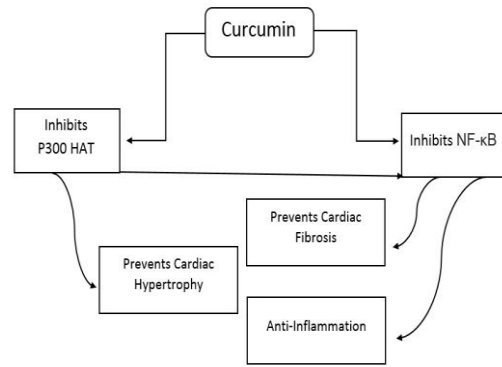
**اثرات کوکومین بر آنزیم هیستون‌استیل ترانسفراز:** کوکومین آنزیم هیستون‌استیل ترانسفراز را که باعث پیشرفت هیپرتروفی قلب و نارسایی قلبی می‌شود، مهار می‌کند و مانع از هیپرتروفی می‌شود (۴۷و۴۳). به‌علاوه قلب را از آسیب‌های ایسکمی/پرفیوژن مجدد مصون نگه می‌دارد (۴۹و۴۸و۴۰). P300 نوعی HAT ضروری در رشد میوسیت قلبی می‌باشد که کروماتین و فاکتورهای رونویسی مرتبط را تعدیل کرده و فعالیت ژن را افزایش می‌دهد (۵۰و۱۷). کوکومین در سلول باعث تخریب وابسته به پروتوزوم P300 می‌شود که این امر باعث مهار فعالیت HAT شده و از عملکرد P300 در هیستون H3 و p53 به‌عنوان سوبسترا توسط آنزیم جلوگیری می‌کند. بدین ترتیب کوکومین به‌صورت یک مهارکننده انتخابی آنزیم HAT عمل می‌کند (۴۷). کوکومین با این مکانیسم از افزایش بیش از حد نسبت وزن قلب به وزن بدن جلوگیری می‌کند (۲).

**آنالوگ‌های طبیعی کوکومین:** چندین آنالوگ طبیعی کوکومین از منابع گیاهی مختلف شناسایی شده است. پارادول، گارسینول، کاسومونین، گالاتال، ایزوگونول و ... ترکیبات آنالوگی کوکومین‌اند که همانند کوکومین از ریشه گیاه به دست می‌آیند. برخی از این آنالوگ‌ها قوی‌تر و برخی دیگر ضعیف‌تر از کوکومین عمل می‌کنند. (۵) به‌عنوان مثال گارسینول در مهار سلول سرطانی قوی‌تر (۵۱) و ایزوگونول ضعیف‌تر از کوکومین می‌باشد (۵۲). در فاز یک مطالعات بالینی نشان داده شد که انسان حتی با مصرف  $8 \text{ mg/day}$  کوکومین عوارض جانبی خاصی از خود بروز نمی‌دهد (۵۳).

## بحث و نتیجه گیری

کوکومین پلی‌فنلی با وزن مولکولی پایین است و به‌عنوان یک ترکیب طبیعی در درمان بسیاری از بیماری‌ها بالاخص بیماری‌های قلبی عروقی و سرطانی استفاده می‌شده است (۵۴و۱) و هیپرتروفی قلبی القاکننده توسط آنزیم‌های

هیستون استیل ترانسفراز است. HAT- P300 می‌تواند یکی از هدف‌های درمانی در کاهش شیوع هیپرتروفی قلب در نظر گرفته شود. در نتیجه با شواهد مذکور و مکانیسم‌های مربوطه، کورکومین در جلوگیری از هیپرتروفی قلب و تقلیل نارسایی قلبی نقش مهمی ایفا می‌کند. کورکومین به- عنوان ماده مؤثره زردچوبه که ماده‌ای ارزان قیمت، ایمن و دارویی خام می- باشد (۱۶)، خواص درمانی بسیاری دارد که با مهار آنزیم HAT از هیپرتروفی قلبی و در نتیجه از نارسایی قلبی جلوگیری می‌کند. بنابراین علی‌رغم اینکه در دوزهای بالا سمی نیست (۲۲) ولی مصرف بی‌رویه آن به علت فراهمی زیستی محدود کورکومین (۶۶) توصیه نمی‌شود.



شکل ۲. نقش کورکومین در جلوگیری از هیپرتروفی قلب و ارتباط مکانیسم‌های مربوطه {Wongcharoen و همکاران (۲۱)}

### تقدیر و تشکر

بدینوسیله از معاونت تحقیقات و فناوری دانشگاه علوم پزشکی مازندران جهت حمایت مالی از این تحقیق، تشکر و قدردانی می‌گردد.

مکانیسم عمل کورکومین به‌عنوان مهارکننده کاردیومگالی هنوز کاملاً روشن نیست. یکی از معتبرترین مکانیسم‌های ذکر شده در این موضوع، مهار آنزیم

## A Review of the Effects of Curcumin on Histone Acetyltransferase Activity in the Prevention of Cardiac Hypertrophy

E. Habibi (PhD)<sup>1</sup>, H. Esmaeeli \*<sup>2</sup>

1.Department of Pharmacognosy, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R.Iran

2.Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R.Iran

---

J Babol Univ Med Sci; 19(1); Jan 2017; PP: 27-35

Received: Oct 11<sup>th</sup> 2016, Revised: Nov 26<sup>th</sup> 2016, Accepted: Dec 13<sup>th</sup> 2016.

### ABSTRACT

**BACKGROUND AND OBJECTIVE:** Curcumin, a natural polyphenolic compound derived from the rhizome of turmeric, has a cardiovascular protective effects. Histone acetyltransferase (HAT) is a consequential enzyme in processes of cardiac hypertrophy (cardiomegaly). According the high prevalence of cardiovascular disease and necessity for prevention, this review had studied the effect of curcumin on the activity of the histone acetyltransferases and cardiac hypertrophy process.

**METHODS:** In this study, scientific articles indexed in databases "Web of science, Scopus, PubMed, SID, ISI" were studied using key words "Curcumin, Tumeric, Histone Acetyltransferases, Cardiomegaly".

**FINDINGS:** 66 articles were studied eventually of the 640 articles in the initial search. Cardiac hypertrophy, as one of the most common symptoms of cardiovascular disease, may lead to the heart failure and cardiac arrest. Curcumin plays an important role in the prevention and treatment of cardiac hypertrophy; which inhibits the DNA transcription and myocardial uncontrolled growth by reducing the activity of HAT and GATA4 acetylation. Curcumin acts as a selective histone acetyltransferase inhibitor and reduces the ratio of heart weight to body weigh. In addition, curcumin reduces the activity of NF- $\kappa$ B, a transcription factor in the pathophysiology of myocardial diseases, and inflammatory biomarkers, including MCP-1, IL-6, IL-1, TNF- $\alpha$ .

**CONCLUSION:** Although the mechanism of curcumin is not as clear, according to previous studies it can be realized turmeric is associated with the inhibition of histone acetyltransferase activity and prevent cardiac hypertrophy. However, curcumin is not toxic to humans in high doses, but its overuse use is not recommended due to limited bioavailability.

**KEY WORDS:** *Curcumin, Tumeric, Histone Acetyltransferases, Cardiomegaly*

---

### Please cite this article as follows:

Habibi E, Esmaeeli H. A Review of the Effects of Curcumin on Histone Acetyltransferase Activity in the Prevention of Cardiac Hypertrophy. J Babol Univ Med Sci. 2017;19(1):27-35.

---

\* Corresponding author: H. Esmaeeli

Address: Student Research Committee, Mazandaran University of Medical Sciences, Sari, I.R.Iran

Tel: +98 11 33044864

E-mail: esipharm@yahoo.com

## References

1. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life Sci.* 2006;78(18):2081-7.
2. Mito S, Watanabe K, Harima M, Thandavarayan RA, Veeraveedu PT, Sukumaran V, et al. Curcumin ameliorates cardiac inflammation in rats with autoimmune myocarditis. *Biol Pharm Bull.* 2011;34(7):974-9.
3. Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends Pharmacol Sci.* 2009;30(2):85-94.
4. Kapakos G, Youreva V, Srivastava AK. Cardiovascular protection by curcumin: molecular aspects. *Indian J Biochem Biophysic* 2012;49:306-15.
5. Shishodia S, Sethi G, Aggarwal BB. Curcumin: getting back to the roots. *Ann New York Acad Sci.* 2005;1056(1):206-17.
6. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Res.* 2003;23(1):363-98.
7. Kiuchi F, Goto Y, Sugimoto N, Akao N, Kondo K, Tsuda Y. Nematocidal activity of turmeric: synergistic action of curcuminoids. *Chem Pharm Bull (Tokyo).* 1993;41(9):1640-3.
8. Srinivasan K. A chromatographic study of the curcuminoids in *Curcuma longa*, L. *J Pharm pharmacol.* 1953;5(1):448-57.
9. Tonnesen H, Karlsen J. Studies on curcumin and curcuminoids. *Zeitschrift für Lebensmittel-Untersuchung und Forschung.* 1985;180(5):402-4.
10. Carabello BA. Is Cardiac Hypertrophy Good or Bad?. *JACC: Cardiovascular Imaging.* 2014;7(11):1081-3.
11. Grossman W. Cardiac hypertrophy: useful adaptation or pathologic process? *Am J Med.* 1980;69(4):576-84.
12. Sadoshima J-i, Xu Y, Slayter HS, Izumo S. Autocrine release of angiotensin II mediates stretch-induced hypertrophy of cardiac myocytes in vitro. *Cell.* 1993;75(5):977-84.
13. Ghosh SS, Salloum FN, Abbate A, Krieg R, Sica DA, Gehr TW, et al. Curcumin prevents cardiac remodeling secondary to chronic renal failure through deactivation of hypertrophic signaling in rats. *Am J Physiol Heart Circ Physiol.* 2010;299(4):975-84.
14. Salvetti M, Muiesan ML, Paini A, Monteduro C, Bonzi B, Galbassini G, et al. Myocardial ultrasound tissue characterization in patients with chronic renal failure. *J Am Soc Nephrol.* 2007;18(6):1953-8.
15. Frey N, Olson E. Cardiac hypertrophy: the good, the bad, and the ugly. *Ann Rev Physiol.* 2003;65(1):45-79.
16. Morimoto T, Sunagawa Y, Fujita M, Hasegawa K. Novel heart failure therapy targeting transcriptional pathway in cardiomyocytes by a natural compound, curcumin. *Circulat J.* 2010;74(6):1059-66.
17. Wei JQ, Shehadeh LA, Mitrani JM, Pessanha M, Slepak TI, Webster KA, et al. Quantitative control of adaptive cardiac hypertrophy by acetyltransferase p300. *Circulation.* 2008;118(9):934-46.
18. Roth JF, Shikama N, Henzen C, Desbaillets I, Lutz W, Marino S, et al. Differential role of p300 and CBP acetyltransferase during myogenesis: p300 acts upstream of MyoD and Myf5. *EMBO J.* 2003;22(19):5186-96.
19. Miyamoto S, Kawamura T, Morimoto T, Ono K, Wada H, Kawase Y, et al. Histone acetyltransferase activity of p300 is required for the promotion of left ventricular remodeling after myocardial infarction in adult mice in vivo. *Circulation.* 2006;113(5):679-90.
20. Aasouri M, Ataee R, Ahmadi AA, Amini A, Moshaei MR. Antioxidant and free radical scavenging activities of curcumin. *Asian J Chem.* 2013;25(13):7593-5.
21. Wongcharoen W, Phrommintikul A. The protective role of curcumin in cardiovascular diseases. *Inter J Cardiol.* 2009;133(2):145-51.

22. Epstein J, Sanderson IR, MacDonald TT. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. *Brit J Nut.* 2010;103(11):1545-57.
23. Smith DG, Cappai R, Barnham KJ. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid  $\beta$  peptide. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Biomembranes.* 2007;1768(8):1976-90.
24. Ataie A, Sabetkasaei M, Haghparast A, Moghaddam AH, Ataee R, Moghaddam SN. Curcumin exerts neuroprotective effects against homocysteine intracerebroventricular injection-induced cognitive impairment and oxidative stress in rat brain. *J Med Food.* 2010;13(4):821-6.
25. Hansson GK, Robertson A-KL, Söderberg-Nauclér C. Inflammation and atherosclerosis. *Ann Rev Pathol Mech Dis.* 2006;1:297-329.
26. Pillarisetti S, Saxena U. Role of oxidative stress and inflammation in the origin of Type 2 diabetes-a paradigm shift. *Exp Opin Therap Target.* 2004;8(5):401-8.
27. South E, Exon J, Hendrix K. Dietary curcumin enhances antibody response in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol.* 1997;19(1):105-19.
28. Li L, Aggarwal BB, Shishodia S, Abbruzzese J, Kurzrock R. Nuclear factor-kappaB and IkappaB kinase are constitutively active in human pancreatic cells, and their down-regulation by curcumin (diferuloylmethane) is associated with the suppression of proliferation and the induction of apoptosis. *Cancer.* 2004;101(10):2351-62.
29. Shoskes DA. Effect of bioflavonoids quercetin and curcumin on ischemic renal injury: a new class of renoprotective agents. *Transplantation.* 1998;66(2):147-52.
30. Vamvouris T, Hadi S. A review of the treatment of psoriasis with infliximab. *Rev Recent Clin Trials.* 2006;1(3):201-5.
31. Vlietinck AJ, De Bruyne T, Apers S, Pieters LA. Plant-derived leading compounds for chemotherapy of human immunodeficiency virus (HIV) infection. *Planta Med.* 1998;64(2):97-109.
32. Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution. *Cancer letters.* 2008;267(1):133-64.
33. Khopde SM, Priyadarsini KI, Venkatesan P, Rao M. Free radical scavenging ability and antioxidant efficiency of curcumin and its substituted analogue. *Biophysical Chem.* 1999;80(2):85-91.
34. Aggarwal BB, Kumar A, Aggarwal MS, Shishodia S. Curcumin derived from turmeric (*Curcuma longa*): a spice for all seasons. *Phytopharm Cancer Chemoprev.* 2005;23:351-87.
35. Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFkappaB, cyclooxygenase-2, lipooxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: a shield against acute and chronic diseases. *JPEN J Parenter Enterol Nutr.* 2006;30(1):45-51.
36. Hosseinimehr SJ. A review of preventive and therapeutic effects of curcumin in patients with cancer. *J Clin Excell.* 2014;2(2):50-63.
37. Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubeda OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS, et al. Curcumin inhibits formation of amyloid  $\beta$  oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem.* 2005;280(7):5892-901.
38. Mohanty I, Singh Arya D, Dinda A, Joshi S, Talwar KK, Gupta SK. Protective effects of *Curcuma longa* on ischemia-reperfusion induced myocardial injuries and their mechanisms. *Life Sci.* 2004;75(14):1701-11.
39. Balasubramanyam K, Varier RA, Altaf M, Swaminathan V, Siddappa NB, Ranga U, et al. Curcumin, a novel p300/CREB-binding protein-specific inhibitor of acetyltransferase, represses the acetylation of histone/nonhistone proteins and histone acetyltransferase-dependent chromatin transcription. *J Biol Chem.* 2004;279(49):51163-71.
40. Cui L, Miao J, Cui L. Cytotoxic effect of curcumin on malaria parasite *Plasmodium falciparum*: inhibition of histone acetylation and generation of reactive oxygen species. *Antimicrob Agent Chem.* 2007;51(2):488-94.

41. Morimoto T, Sunagawa Y, Kawamura T, Takaya T, Wada H, Nagasawa A, et al. The dietary compound curcumin inhibits p300 histone acetyltransferase activity and prevents heart failure in rats. *J Clin Invest*. 2008;118(3):868-78.
42. Sunagawa Y, Morimoto T, Wada H, Takaya T, Katanasaka Y, Kawamura T, et al. A natural p300-specific histone acetyltransferase inhibitor, curcumin, in addition to angiotensin-converting enzyme inhibitor, exerts beneficial effects on left ventricular systolic function after myocardial infarction in rats. *Circulat J*. 2011;75(9):2151-9.
43. Li H-L, Liu C, de Couto G, Ouzounian M, Sun M, Wang A-B, et al. Curcumin prevents and reverses murine cardiac hypertrophy. *J Clin Invest*. 2008;118(3):879.
44. Morimoto T, Sunagawa Y, Kawamura T, Takaya T, Wada H, Nagasawa A, et al. The dietary compound curcumin inhibits p300 histone acetyltransferase activity and prevents heart failure in rats. *J clin Invest*. 2008;118(3):868-78.
45. Chowdhury R, Nimmanapalli R, Graham T, Reddy G. Curcumin attenuation of lipopolysaccharide induced cardiac hypertrophy in rodents. *ISRN inflammation*. 2013;2013. Article ID 539305, 8 pages. <http://dx.doi.org/10.1155/2013/539305>
46. Clayton AL, Hazzalin CA, Mahadevan LC. Enhanced histone acetylation and transcription: a dynamic perspective. *Molecular Cell*. 2006;23(3):289-96.
47. Marcu MG, Jung Y-J, Lee S, Chung E-J, Lee M-J, Trepel J, et al. Curcumin is an inhibitor of p300 histone acetyltransferase. *Med Chem*. 2006;2(2):169-74.
48. Srivastava R, Dikshit M, Srimal R, Dhawan B. Anti-thrombotic effect of curcumin. *Thromb Res*. 1985;40(3):413-7.
49. Yeh C-H, Chen T-P, Wu Y-C, Lin Y-M, Lin PJ. Inhibition of NFκB Activation with Curcumin Attenuates Plasma Inflammatory Cytokines Surge and Cardiomyocytic Apoptosis Following Cardiac Ischemia/Reperfusion 1. *J Surg Res*. 2005;125(1):109-16.
50. Yanazume T, Hasegawa K, Morimoto T, Kawamura T, Wada H, Matsumori A, et al. Cardiac p300 is involved in myocyte growth with decompensated heart failure. *Molecular Cellul Biol*. 2003;23(10):3593-606.
51. Pan M-H, Chang W-L, Lin-Shiau S-Y, Ho C-T, Lin J-K. Induction of apoptosis by garcinol and curcumin through cytochrome c release and activation of caspases in human leukemia HL-60 cells. *J Agricult Food Chem*. 2001;49(3):1464-74.
52. Fujisawa S1, Atsumi T, Ishihara M, Kadoma Y. Cytotoxicity, ROS-generation activity and radical-scavenging activity of curcumin and related compounds. *Anticancer Res*. 2004;24(2):563-70.
53. Cheng A-L, Hsu C-H, Lin J-K, Hsu M-M, Ho Y-F, Shen T-S, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res*. 2000;21(4):2895-900.
54. Miquel J, Bernd A, Sempere J, Diaz-Alperi J, Ramirez A. The curcuma antioxidants: pharmacological effects and prospects for future clinical use. A review. *Arc Gerontol Geriat*. 2002;34(1):37-46.
55. Eliseeva ED, Valkov V, Jung M, Jung MO. Characterization of novel inhibitors of histone acetyltransferases. *Mol Cancer Ther*. 2007;6(9):2391-8.
56. Lee Y-H, Hong SW, Jun W, Cho HY, Kim H-C, Jung MG, et al. Anti-histone acetyltransferase activity from allspice extracts inhibits androgen receptor-dependent prostate cancer cell growth. *Biosci Biotechnol Biochem*. 2007;71(11):2712-9.
57. Gardner DG. Natriuretic peptides: markers or modulators of cardiac hypertrophy?. *Trend Endocrinol Metabol*. 2003;14(9):411-6.
58. Fu S, Kurzrock R. Development of curcumin as an epigenetic agent. *Cancer*. 2010;116(20):4670-6.
59. Boyanapalli SS, Kong A-NT. "Curcumin, the king of spices": epigenetic regulatory mechanisms in the prevention of cancer, neurological, and inflammatory diseases. *Current Pharmacol Rep*. 2015;1(2):129-39.
60. Xu W, Parmigiani R, Marks P. Histone deacetylase inhibitors: molecular mechanisms of action. *Oncogene*. 2007;26(37):5541-52.



61. Backs J, Olson EN. Control of cardiac growth by histone acetylation/deacetylation. *Circulation Res.* 2006;98(1):15-24.
62. Zhang CL, McKinsey TA, Chang S, Antos CL, Hill JA, Olson EN. Class II histone deacetylases act as signal-responsive repressors of cardiac hypertrophy. *Cell.* 2002;110(4):479-88.
63. Antos CL, McKinsey TA, Dreitz M, Hollingsworth LM, Zhang C-L, Schreiber K, et al. Dose-dependent blockade to cardiomyocyte hypertrophy by histone deacetylase inhibitors. *J Biologic Chem.* 2003;278(31):28930-7.
64. Bora-Tatar G, Dayangaç-Erden D, Demir AS, Dalkara S, Yelekçi K, Erdem-Yurter H. Molecular modifications on carboxylic acid derivatives as potent histone deacetylase inhibitors: Activity and docking studies. *Bioorg Med Chem.* 2009;17(14):5219-28.
65. Valen G, Yan ZQ, Hansson GK. Nuclear factor kappa-B and the heart. *J Am Coll Cardiol.* 2001;38(2):307-14.
66. Kalani A, Kamat PK, Kalani K, Tyagi N. Epigenetic impact of curcumin on stroke prevention. *Metab Brain Dis.* 2015;30(2):427-35.