

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

عمران حبیبی (PhD)^۱، هادی اسماعیلی^{۲*}

۱- گروه فارماکوکینوزی، 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 بیومارک های 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

کورکومین پلی فنلی با منشأ طبیعی است که در ریزوم گیاه چندساله زردچوبه متعلق به تیره زنجبیل به وفور یافت می شود (شکل ۱) (۱و۲)، 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.) (۳و۱) 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 (۶و۷). 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

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 (۱۱و۱۰). البته اضافه بار همدینامیکی 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 (۱۴و۱۳)، پاسخ قلب علیه محرک هایی درونی و بیرونی است که استرس های بیومکانیکی را تحمیل می کنند (۱۵). اگرچه

□ این مقاله حاصل طرح تحقیقاتی به شماره ۲۵۸ دانشگاه علوم پزشکی مازندران می باشد.

* مسئول مقاله: هادی اسماعیلی

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

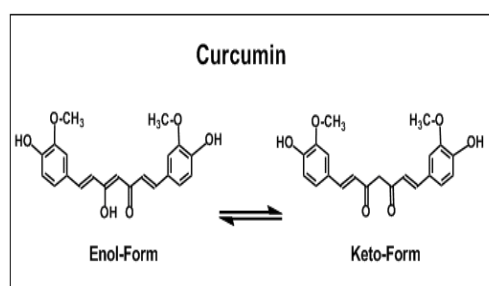
E-mail: esipharm@yahoo.com

بیماری های التهابی (۲۸)، ایسکمی کلیوی (۲۹)، پسوریازیس (۳۰)، ایدز (۳۱) و سرطان (۳۲) متمرکز شده‌اند. مطالعه Khopde و همکاران نشان داد کورکومین از لحاظ خاصیت آنتی اکسیدانی حداقل ۱۰ بار فعال تر از آنتی اکسیدان هایی نظیر ویتامین E می باشد (۳۳). Aggarwal و همکاران نیز به اثر مهار کورکومین در اکسید شدن هموگلوبین و پراکسید شدن لیپیدها اشاره کرده‌اند (۶). دو سال بعد در مطالعه ای دیگر Aggarwal و همکاران مشخص کردند کورکومین علیه آترواسکلروزیس و انفارکتوس میوکاردی مؤثر واقع می شود (۳۴) که احتمالاً از طریق جلوگیری از اکسید شدن LDL، مهار تجمع پلاکت ها و کاهش انتشار انفارکتوس میوکاردی انجام می دهد (۵).

کورکومین با بلوک کردن ترانسفورماسیون، رگ زایی و متاستاز مانع از سرطان زایی شده و از کارسینوژنری پوست، بخش جلویی معده، کولون و کبد در موش ها جلوگیری می کند (۵). امروزه از کورکومین توأم با رادیوتراپی و یا شیمی درمانی به عنوان یک آنتی اکسیدان استفاده می شود (۳۶ و ۳۵). براساس مطالعه Yang و همکاران کورکومین با سرکوب آسیب های اکسیداتیو، التهاب و تجمع آمیلوئیدها در بیماری آلزایمر مؤثر واقع شده است (۳۷). Mohanty و همکاران در مطالعه ای 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 اکسیدان ها جلوگیری می کند (۳۸). در مطالعات اخیر به صورت برون تنی نشان دادند که کورکومین با مهار استیل اسیون پروتئین HIV-Tat مانع از تمایز ویروس می شود و بدین ترتیب از کورکومین می توان در پروتکل درمانی ایدز استفاده کرد (۳۹). در مطالعه ای دیگر بصورت برون تنی نشان داده شد که کورکومین با تولید ROS و داون رگوله کردن فعالیت HAT PfgCN5 باعث تخریب انگل مالاریا می شود (۴۰). در مطالعه ای بر روی رت های دال حساس به نمک، بهیودی بارزی در عملکرد سیستم قلبی در گروهی از رت هایی که به مدت ۷ هفته کورکومین دریافت کردند مشاهده شد. همچنین میزان استیل شدن GATA4 که منجر به افزایش فشارخون می گردد، بطور قابل ملاحظه ای کاهش یافت (۴۱). مطالعه Sunagawa و همکاران بر روی رت ها نشان می دهد که دریافت کورکومین اثرات مفیدی بر عملکرد سیستم قلبی بطن چپ پیش از انفارکتوس قلبی دارد (۴۲). در این مطالعه به مقایسه اثرات کورکومین به تنهایی و ترکیب کورکومین با انالپرل نیز پرداخته اند. در جدول ۱ تمام مطالعاتی که در رابطه با اثرات کورکومین بر هیپرتروفی قلب در سال های اخیر انجام گرفت، فهرست شده است.

هیپرتروفی اساساً یک مکانیسم جبران کننده است ولی در درازمدت ممکن است آسیب رسان باشد (۱۶ و ۱۵). آنزیم های هیستون استیل ترانسفراز (HAT=Histone Acetyltransferase) شامل p300، CBP (CREB binding protein) و ... می باشند (۱۷). P300 نقش مهمی در فرآیند هیپرتروفی قلب برعهده دارد (۱۸) همچنانکه القای استیل اسیون در برخی فاکتورهای رونویسی از قبیل GATA-4 توسط p300 شاهد بر این مدعاست (۱۹).

نظر به اینکه بیماری های قلبی عروقی و هیپرتروفی قلبی یکی از شایع ترین بیماری ها است و همچنین زردچوبه به عنوان یکی از رایج ترین ادویه جات در دسترس می باشد، در این مطالعه مروری با استفاده از بررسی های موشکافانه چگونگی و میزان تأثیر کورکومین بر میزان پیشرفت کاردیومگالی یا هیپرتروفی قلب مورد بررسی قرار گرفت.



شکل ۱. ساختار کورکومین ($C_{21}H_{20}O_6$) که برای اولین بار توسط Lampe and Milobedeska در سال ۱۹۱۰ میلادی شرح داده شد (۶۰).

مواد و روش ها

در این مطالعه مروری از نوع narrative review با بهره گیری از منابع الکترونیکی مانند مقالات معتبر علمی نمایه شده در بانکهای اطلاعاتی "Web of science، ISI، SID، PubMed، Scopus" در سال های 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 کلیدواژه های Curcumin، Tumeric، Histone Acetyltransferases، Cardiomegaly و همچنین در پایگاه های اطلاعاتی ایرانی جستجو از طریق کلید واژه های کورکومین، زردچوبه، هیستون- استیل ترانسفراز، هیپرتروفی قلب مورد بررسی قرار گرفتند و به مرور کلی مقالات پرداخته شد.

یافته ها

۶۴۰ مقاله مرتبط با موضوع در بررسی اولیه استخراج گردید که از این بین حدود ۶۶ مقاله انتخاب شدند. در بسیاری از مطالعات اثرات ضد التهابی (۱۳)، آنتی- اکسیدانی (۲۰)، آنتی کارسینوژنی، آنتی ترومبوتیک و ویژگی محافظتی قلبی عروقی کورکومین مورد بررسی قرار گرفته اند (۲۱). کورکومین در طب سنتی آسیا و آفریقا به قدمت بیش از ۴۰۰۰ سال در درمان بیماری ها استفاده می شده است (۲۲). مطالعات پیشین به اثرات فارماکولوژیکی کورکومین در اختلالات نورودژنراتیو (۲۳ و ۲۴)، بیماری های قلبی عروقی (۲۵)، دیابت (۲۶)، آلرژی (۲۷)،

جدول ۱. اثر کورکومین بر هیپرتروفی قلب

نوع نمونه	دوز	اثرات	رفرنس
Mice	۷۵ mg/kg خوراکی	استیل اسیون GATA4 با مهار p300-HAT، بلوک هیپرتروفی ناشی از فنیل افرین	(۴۳)
	۵۰ mg/kg خوراکی	تخریب کمپلکس p300/GATA4 و سرکوب پاسخ های 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 استیله شدن هیستون یا برخی فاکتورهای رونویسی مرتبط با هیپرتروفی قلب است (۱۶).

کورکومین با مهار عملکرد HAT مانع از رونویسی DNA و رشد بی‌رویه سلول‌های میوکارد قلبی شده (۴۳) و از هیپرتروفی قلب جلوگیری می‌کند. به‌علاوه کورکومین به‌عنوان مهارکننده این آنزیم نقش بالقوه‌ای در سرطان درمانی ایفا می‌کند (۵۵و۵۶). ویژگی مهارکنندگی کورکومین برروی هیپرتروفی عضله قلبی با استاندارد به کاهش میزان بیان ژن BNP که مارکر تشخیصی هیپرتروفی سلول‌های قلبی است، اثبات گردیده است (۵۷). مطالعات سنجش ژلی HAT نشان می‌دهند کورکومین با IC_{50} برابر $25 \mu M$ ، عمل استیلاسیون برروی 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 P300/CBP تا $100 \mu M$ غلظت کورکومین ایجاد نمی‌کند (۴۱) که نشان‌دهنده اختصاصی بودن کورکومین برای این نوع آنزیم‌ها می‌باشند (۵۸). از آنجایی که هیپرتروفی قلبی ناشی از لیپوپلی ساکارید در موش‌ها به‌واسطه بلوک فعالیت P300-HAT از طریق درمان با $100 \mu g/kg$ برگشت کرده است (۴۵)، شاهد براین مدعاست که کورکومین دارای پتانسیل بالایی در درمان کاردیومگالی می‌باشد.

کورکومین بر روی یکسری آنزیم‌های دیگر موسوم به هیستون‌دِ استیلاز که عملکردی متقابل HAT برروی لیزین انجام می‌دهند (۵۹)، نیز مؤثرند. حداقل ۱۸ نوع آنزیم هیستون‌دِ استیلاز در انسان شناسایی شده است (۶۰). موضوع بحث برانگیز این است که عملکرد برخی از این نوع آنزیم‌ها بویژه HDACII توسط کورکومین مهار شده و باعث سرکوب رشد میوسیت می‌شوند (۶۳-۶۱). از بین ۳۳ مشتق کربوکسیلیک اسید، کورکومین با غلظت ۵۰ تا ۵۰۰ 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 عمل‌رونویسی قابل‌توجه است. تحریک برخی از آنزیم‌های هیستون‌دِ استیلاز توسط کورکومین 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 آنهاس (۴۳).

NF- κ B نقش کلیدی در اختلالات قلبی از خود نشان می‌دهد (۴۹و۶۵) و کورکومین با کاهش فعالیت NF- κ B و مارکرهای التهابی شامل MCP-1، TNF- α ، IL-1، IL-6 باعث مهار هیپرتروفی قلبی می‌شود (۴۳). کورکومین خاصیت ضدالتهابی را با داون‌رگوله کردن فاکتور رونویسی NF- κ B، برخی از آنزیم‌ها (سیکلوآکسیژناز ۲ و ۵- لپوکسیژناز) و سیتوکین‌ها (اینترلوکین ۱-، اینترلوکین ۶- و فاکتور نکروزدهنده تومور) اعمال می‌کند (۳۳و۱۳). علاوه بر آن پراکسیداسیون لیپیدها توسط کورکومین 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 فیبروز قلبی و التهاب می‌باشد (۲۱).

انواع مکانیسم‌های هیپرتروفی قلب: دو مسیر گلیکوژن سنتاز کیناز-۳/۳- بتا/بتا - کاتنتین و مسیر کلسی‌نورین/NFAT به‌عنوان مکانیسم‌های هیپرتروفی قلب ذکر می‌کنند. 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-کاتنتین و NFAT از رشد هیپرتروفیک میوسیت قلبی جلوگیری می‌کند (۱۳).

ارتباط هیپرتروفی قلبی با آنزیم هیستون‌استیل ترانسفراز: هیپرتروفی قلب ضخیم شدگی سازش‌پذیر عضله قلبی یا میوکاردیوم می‌باشد که ممکن است در درازمدت منجر به نارسایی قلبی، مرگ ناگهانی یا ایست قلبی شود (۴۳و۱۵). 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 درنهایت 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 هیستون‌دِ استیلاز (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 هیستون‌دِ استیلاز می‌سنجند (۴۶و۴۳).

اثرات کورکومین بر آنزیم هیستون‌استیل ترانسفراز: کورکومین آنزیم هیستون استیل 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). کورکومین 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 کورکومین به‌صورت یک مهارکننده انتخابی آنزیم HAT عمل می‌کند (۴۷). کورکومین با این مکانیسم از افزایش بیش از حد نسبت وزن قلب به وزن بدن جلوگیری می‌کند (۲).

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

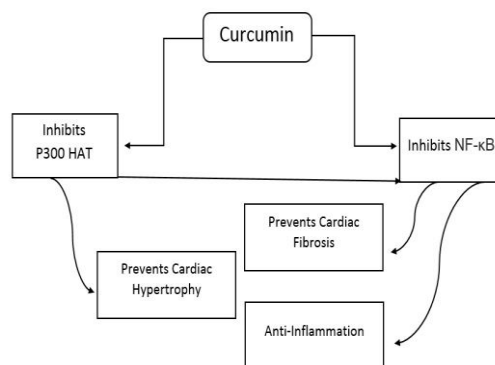
بحث و نتیجه گیری

کورکومین 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 القا شده توسط آنزیم‌های

هیستون استیل ترانسفراز است. P300-HAT می تواند یکی از هدف های درمانی در کاهش شیوع هیپرتروفی قلب در نظر گرفته شود. در نتیجه با شواهد مذکور و مکانیسم های مربوطه، کورکومین در جلوگیری از هیپرتروفی قلب و تقلیل نارسایی قلبی نقش مهمی ایفا می کند. کورکومین به- عنوان ماده مؤثره زردچوبه که ماده ای 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 می کند. بنابراین علی رغم اینکه در دوزهای بالا سمی نیست (۲۲) ولی مصرف بی رویه آن به علت فراهمی زیستی محدود کورکومین (۶۶) توصیه نمی شود.

تقدیر و تشکر

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



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

مکانیسم عمل کورکومین به عنوان مهارکننده کاردیومگالی هنوز کاملاً روشن نیست. یکی از معتبرترین مکانیسم های 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)¹, H. Esmaeeli^{*2}

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 11th 2016, Revised: Nov 26th 2016, Accepted: Dec 13th 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-κB, a transcription factor in the pathophysiology of myocardial diseases, and inflammatory biomarkers, including MCP-1, IL-6, IL-1, TNF-α.

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 Biophys* 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, Painsi 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 β 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. Pillariseti 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 Enteral 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 β oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biolog 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.