بررسی اثر کورکومین بر سطح پروتئین های AQP1 در سلول های اپیتلیالی شبکه کوروئیدی بطن‌های جانبی رت نژاد ویستار

محمد نبیونی[۲،۱]، بهرام دلفان[۳]، زهرا نظری[۴]، عبدالحمید انگجی[۵]
۱- مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران
۲- گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
۳- گروه فارماکولوژی، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی لرستان، خرم آباد، ایران
۴- گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران
۵- گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشکده علوم زیستی، دانشگاه خوارزمی، تهران، ایران

یافته / دوره چهاردهم / شماره ۱ / بهار ۹۱ / مسلسل ۵۱

چکیده

دریافت مقاله: ۹۰/۹/۱۸ ، پذیرش مقاله: ۹۰/۱۰/۱۳

✱ **مقدمه:** کانال‌های پروتئینی آکواپورین۱ (AQP1) موجود در سلول‌های شبکه کوروئیدی نقش مهمی در تولید مایع مغزی- نخاعی (CSF) ایفا می‌کنند. بیماری‌هایی نظیر افزایش فشار داخل جمجمه‌ای، هایپوناترمیای سیستمیک و هیدروسفالی با افزایش CSF همراه هستند. مطالعات نشان می‌دهند که کورکومین توانایی مهار کانال‌های یونی را دارد. لذا هدف این تحقیق، بررسی توانایی کورکومین برای کاهش بیان پروتئین‌های AQP1 در سلول‌های شبکه کوروئیدی می‌باشد.

✱ **مواد و روش‌ها:** در این مطالعه سلول‌های شبکه کوروئیدی از بطن‌های جانبی مغز رت استخراج شده و در محیط DMEM کشت داده شدند. پس از یک هفته کورکومین در دوزهای ۲۰µM و۳۰µM طی ۲۴ ساعت و دوزهای ۱۰µM و۱۵µM طی ۴۸ ساعت بر روی سلول‌ها تأثیر داده شد. تأثیر کورکومین بر میزان بقاء این سلول‌ها با سنجش MTT و اثر آن بر تغییر سطح پروتئین AQP1 با روش فلوسیتومتری بررسی شد.

✱ **یافته‌ها:** نتایج حاصل از سنجشMTT میزان IC_{50} کورکومین را بر روی این سلول‌ها پس از ۲۴ و ۴۸ ساعت به ترتیب ۴۰µM و ۲۲µM نشان داد. نتایج حاصل از فلوسیتومتری نشان داد که کورکومین به طور وابسته به دوز و زمان تا حدود ۵۰٪ باعث کاهش بیان AQP1 در این سلول‌ها می‌شود.

✱ **بحث و نتیجه‌گیری:** با توجه به این بررسی کورکومین می‌تواند بیان AQP1 را در شبکه کوروئید کاهش دهد و به عنوان یک داروی گیاهی ممکن است بتواند با کاهش دادن میزان تولید CSF در درمان بیماری‌هایی نظیر افزایش فشار داخل جمجمه‌ای، هایپوناترمیای سیستمیک و هیدروسفالی مفید باشد.

✱ **واژه‌های کلیدی:** آکواپورین۱، کورکومین، شبکه کوروئید، مایع مغزی-نخاعی

آدرس مکاتبه: تهران، گروه علوم سلولی و مولکولی، دانشگاه خوارزمی ، صندوق پستی: ۳۱۹۷۹-۳۷۵۵۱
پست الکترونیک: Nabiuni@tmu.ac.ir

مقدمه

آکواپورین‌ها کانال‌های آبی پروتئینی موجود در غشاء هستند که از طریق این کانال‌ها آب در عرض غشای پلاسمایی بسیاری از سلول‌ها عبور می‌کند. آکواپورین۱ (AQP1) به میزان فراوان در غشای رأسی سلول‌های اپیتلیالی شبکه کوروئید یافت می‌شود (۱). شبکه کوروئید یک ساختار اپیتلیالی پر عروق است که در داخل هر یک از چهار بطن مغزی قرار دارد. عمل اصلی این ساختار ترشح مایع مغزی - نخاعی است و حدود ۹۰- ۸۰ درصد مایع مغزی – نخاعی توسط شبکه کوروئید ترشح می‌شود (۲).

تولید مایع مغزی – نخاعی در شبکه کوروئید به صورت فعال صورت می‌گیرد و مکانیسم آن شامل تراوش غیر مستقیم یون‌ها در عرض غشاء از طرف غشاء قاعده‌ای جانبی به طرف غشاء رأسی، ایجاد گرادیان اسمزی و به دنبال آن حرکت آب از طریق آکواپورین‌ها می‌باشد. حرکت آب در عرض غشای این سلول‌ها توسط ترنسپورترها و کانال‌های یونی میانجی‌گری می‌شود(۳). تغییر در میزان نفوذپذیری هر یک از این کانال‌ها و ترنسپورترها بر میزان بیان کانال‌های آبی و بنابراین ترشح مایع مغزی- نخاعی اثر می‌گذارد(۴).

مطالعات نشان می‌دهند که میزان مایع مغزی - نخاعی و فشار داخل جمجمه‌ای در بیماری‌هایی نظیر افزایش فشار داخل جمجمه‌ای (۵)، هایپوناترمیای سیستمیک (۶)، میگرن(۷) و هیدروسفالی(۸) افزایش می‌یابد.کانال‌های آبی AQP1 موجود در سلول‌های اپیتلیالی شبکه کوروئید نقش اصلی را در تولید مایع مغزی- نخاعی ایفا می‌کنند و در نتیجه با کاهش بیان ژن‌های AQP1 در شبکه کوروئید می‌توان میزان مایع مغزی - نخاعی را کاهش داد. زردچوبه[1] از ریشه گیاه *Curcume longa* مشتق می‌شود (۹). کورکومین ماده اصلی زردچوبه است که خواص درمانی زردچوبه از آن ناشی می‌شود. این ترکیب خاصیت ضدالتهابی، ضد ویروسی، ضد باکتریایی، ضد قارچی، ضد سرطانی دارد. اثرات Neuroprotective کوکومین اثبات شده است و نشان داده شده که این ماده موجب بهبود بیماری های آلزایمر، پارکینسون، صرع، ایسکمی مغزی و افسردگی شده و همچنین آسیب‌های مغزی ناشی از سکته مغزی را کاهش می دهد (۱۰).

کورکومین یکی از پر قدرت ترین آنتاگونیست‌های کانال‌های یونی به شمار می‌رود (۱۱). از آنجا که این ماده پتانسیل مهار ترنسپورترها و کانال‌های یونی را دارد و همچنین یک ترکیب طبیعی بوده و عوارض جانبی خاصی برای مصرف آن ذکر نشده است کاندید مناسبی برای کاهش بیان ژن‌های آکواپورین در سلول‌های اپیتلیالی شبکه کوروئید به شمار می‌رود. با توجه به این یافته‌ها و با در نظر گرفتن این نکته که تاکنون هیچ‌گونه گزارشی در مورد تأثیر کورکومین بر روی بیان پروتئین‌های سلول‌های شبکه کوروئید صورت نگرفته است، لذا هدف این پژوهش این است که بتوان با استفاده از کورکومین میزان بیان ژن‌های AQP1 را کاهش داده و در نتیجه بتوان از این ماده برای کاهش ترشح مایع مغزی - نخاعی در بیماری‌های مربوطه که افزایش تولید و یا کاهش بازجذب مایع مغزی- نخاعی موجب بروز علائم آن بیماری‌ها می‌شود استفاده کرد.

مواد و روش‌ها

کشت اولیه سلول‌های اپیتلیالی شبکه کوروئید: این مطالعه از نوع مطالعات علوم پایه می‌باشد. در این بررسی تعداد ۶-۴ عدد رت نژاد ویستار ۶-۴ هفته‌ای (از هر دو جنس) با وزن تقریبی ۹۰-۸۰ گرم با استفاده از دوز بالای کلروفرم کشته شده و

1. Turmeric

پس از خارج کردن مغزها شبکه کوروئید بطن‌های جانبی مغز زیر استریو میکروسکوپ خارج شد. بافت‌های شبکه کوروئید به سرعت داخل HBSS (Gibco) منتقل شدند. ابتدا بافت‌های کوروئیدی به طور مکانیکی به قطعات ۲mm تقسیم شده و سپس در دمای ۳۷ درجه به مدت ۱۰ دقیقه توسط تریپسین ۰/۲۵ درصد (Gibco) تحت هضم آنزیمی قرار داده شدند. سپس عمل هضم توسط PBS (Gibco) متوقف شده و سلول ها با دور ۱۵۰۰rpm به مدت ۵ دقیقه سانتریفوژ شدند. سپس سلول ها در پلیت ۲۴ خانه ای کوت شده با پلی- ال- لایزین (Sigma) کشت داده شدند. محیط کشت شامل DMEM (Gibco) همراه با FBS ۱۰٪ (Gibco)، ۱۰۰units/ml پنی سیلین (Gibco)، ۱۰۰ units /ml استرپتومایسین (Gibco)، ۱۰ng/ml EGF برای رشد سلول های اپیتلیالی و مایکرورمولار ۲۰ سیتوزین آرابینوزید (Sigma) جهت جلوگیری از رشد سلول های خونی و فیبروبلاستی می باشد (۱۲). پس از گذشت دو روز محیط با محیط کشت تازه بدون سیتوزین آرابینوزید تعویض شد.

ارزیابی مورفولوژی سلول‌ها توسط میکروسکوپ معکوس: شکل سلول‌های اپیتلیالی شبکه کوروئید طی۴۸ ساعت اول کشت تقریباً گرد می‌باشد. پس از گذشت ۴۸ ساعت این سلول‌ها شروع به چسبیدن به کف پلیت کرده و به شکل چند وجهی درمی‌آیند. سلول‌های اپیتلیالی شبکه کوروئید با توجه به داشتن ساختارهای چند وجهی و خاصیت چسبندگی قابل شناسایی می‌باشند.

تیمار سلول‌ها با کورکومین: از پودر کورکومین (Sigma) محلول ۱۰ mM در الکل ۹۶ درجه تهیه شده و به عنوان محلول ذخیره در دمای $40^{\circ}C$- نگهداری شد. سلول‌های کشت داده شده پس از گذشت یک هفته به دو گروه کنترل و تیمار تقسیم شدند. کورکومین با غلظت های ۲۰µM و ۳۰µM در مدت زمان ۲۴ ساعت و غلظت‌های ۱۰µM و ۱۵µM در مدت زمان ۴۸ ساعت به سلول‌ها اضافه شد.

آزمون MTT جهت ارزیابی بقاء سلولی: جهت بررسی تأثیر کورکومین بر میزان بقاء سلولی از روش رنگ سنجی که به اختصار (MTT) نامیده می‌شود استفاده شد. این روش بر پایه توانایی تبدیل محلول MTT به بلورهای فورومازان نامحلول توسط سلولهای زنده استواراست. به منظور انجام این تست سلول‌ها در هر چاهک پلیت ۲۴ خانه ای با محیط DMEM کشت داده شدند. در ادامه سلولها با غلظت‌های مختلف کورکومین در غلظت‌های ۲۰µM و ۳۰µM در مدت زمان ۲۴ ساعت و همچنین غلظت‌های ۱۰µM و ۱۵µM در مدت زمان ۴۸ ساعت تیمار شدند. پس از طی زمان‌های مورد نظر به هر چاهک ۵۰µM محلول MTT اضافه کرده و سلول‌ها به مدت ۴-۳ ساعت در دمای ۳۷ درجه سانتیگراد انکوبه شدند. پس از گذشت این مدت زمان به هر چاهک ۱ml ایزوپروپانول اسیدی اضافه کرده و به مدت۱۰-۸ ساعت در دمای اتاق و در تاریکی نگهداری شدند. سپس دانسیته نوری محلول درون هر چاهک در طول موج ۵۷۰ نانومتر با استفاده از اسپکتروفوتومتر سنجیده شد و درصد بقای سلول‌های زنده از فرمول زیرمحاسبه گردید(۱۳).

درصد بقاء هرنمونه=جذب نمونه‌تیمار/جذب نمونه‌کنترل×۱۰۰

ارزیابی تأثیر کورکومین بر سطح AQP1 با استفاده از آزمون فلوسیتومتری: به منظور مهیاسازی سلول‌ها جهت بررسی تأثیر کورکومین بر سطح AQP1 ناشی از تیمار با کورکومین در غلظت‌های زیر IC_{50} شامل۲۰µM و ۳۰µMدر ۲۴ ساعت، ۱۰µM و ۱۵µM در ۴۸ ساعت با روش فلوسیتومتری مراحل زیر انجام شد:

۱. پس از پایان زمان انکوباسیون سلولی (۲۴و۴۸ ساعت در غیاب ودر حضور غلظت‌های ذکر شده از کورکومین) پس از جداسازی

سلول‌ها از کف پلیت به هر خانه میزان۱ml فسفات بافر نمکی (PBS) اضافه شد. هرکدام از نمونه‌ها به طور مجزا به میکرو ویال‌های ۱ml منتقل شده و با ۲۰۰۰rpm به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شده و محیط رویی دور ریخته شد.

۲. سپس تمامی نمونه ها به مدت ۵ ساعت در دمای ۴+ درجه با ۵۰ میکرولیتر از Anti-AQP1(Abcam) رقیق شده با ۳٪ سرم آلبومین گاوی حل شده در PBS (با نسبت ۱ به ۱۰۰) انکوبه شدند.

۳. پس ازطی زمان انکوباسیون، حجم سلول‌ها را با PBS به ۱۰۰۰µl رسانده و در ۲۰۰۰ rpm سانتریفیوژ شدند. پس از سانتریفیوژ، محیط رویی دور ریخته شد.

۴. در مرحله بعد پلیت‌های تشکیل شده ۲ بار به مدت ۵ دقیقه با PBS شستشو داده شده مجدداً با دور ۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند.

۵. ۲۰µl از آنتی‌بادی ثانویه anti-rabbit IgG کونژوگه با رنگ FITC (Razi biotech) رقیق شده با ۳٪ سرم آلبومین گاوی حل شده در PBS به سلول‌ها افزوده و به مدت ۳۰ تا ۴۵ دقیقه در تاریکی و دمای $^{\circ}C$ ۴ درجه قرار داده شد.

۶ . سپس حجم محلول را با PBS به ۱۰۰۰µl رسانده به مدت ۱۲ دقیقه در۲۲۰۰ rpm سانتریفوژ شد.

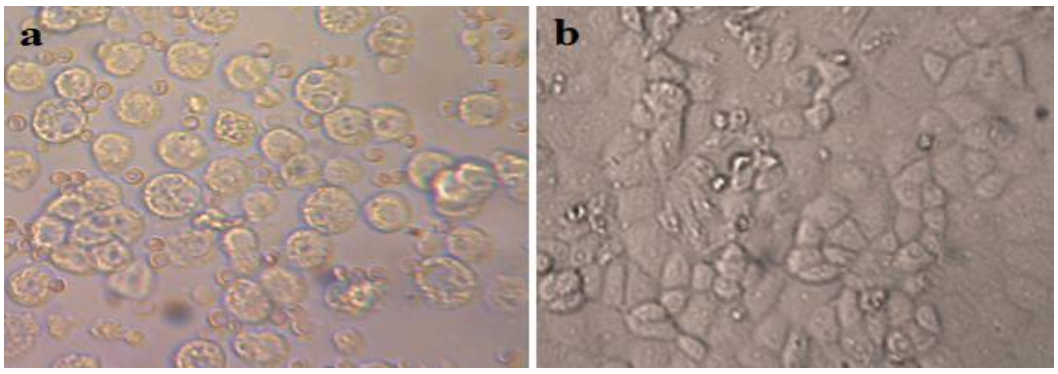
۷. پلیت تشکیل شده مجدداً ۲ بار به مدت ۵ دقیقه با PBS شستشو داده شده و با دور ۲۰۰۰ به مدت ۱۰ دقیقه سانتریفیوژ شدند.

۸. در پایان به سلول‌ها ۳۰۰µl فرمالین ۱٪ اضافه کرده و با دستگاه FACS Calibur (Beckton Dickinson,USA) آنالیز گردید (۱۴).

آنالیز آماری: جهت تجزیه و تحلیل آماری داده‌ها از آزمونINSTAT استفاده شده و نمودارها از طریق نرم‌افزار EXCEL رسم شدند و هر آزمایش حداقل ۳ مرتبه تکرار شد.

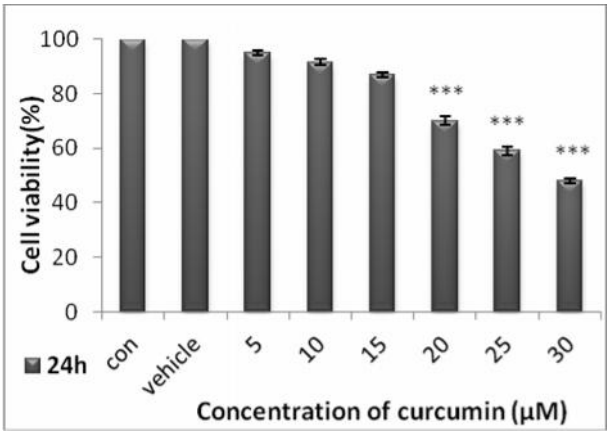
یافته‌ها

ارزیابی مورفولوژی سلول‌ها توسط میکروسکوپ معکوس: کشت اولیه سلول‌های اپیتلیالی شبکه کوروئید طی روزهای اول محتوی سلول‌های اپیتلیای کوروئیدی تقریباً مدور و سلول‌های خونی می‌باشد (شکل۱ قسمتa)، در حالی که پس از گذشت ۵- ۴روز سلول‌های اپیتلیالی به کف پلیت چسبیده و به شکل چند وجهی در می‌آیند. پس از گذشت یک هفته الی۱۰ روز سلول‌ها تکثیر یافته و کف پلیت را پر خواهند کرد (تصویر۱ قسمت b).

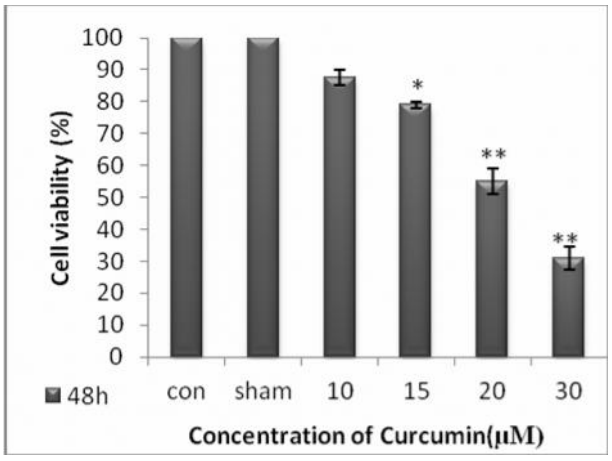


شکل ۱. فتومیکروگراف از تغییر مورفولوژیکی سلول‌های اپیتلیالی شبکه کوروئید رت نژاد ویستار در کشت اولیه. a) کشت سلول‌ها در روز اول که محتوی سلول‌های اپیتلیای کوروئیدی تقریباً گرد و سلول‌های خونی می‌باشد. b) کشت سلول پس از هفت روز که پس از گذشت این مدت سلول‌های اپیتلیالی به کف پلیت چسبیده و به شکل چند وجهی در آمده‌اند.

سنجش MTT: نتایج حاصل از بررسی تأثیر کورکومین بر میزان بقا سلول‌های اپیتلیالی شبکه کوروئید رت نژاد ویستار نشان داد که کورکومین در یک الگوی وابسته به دوز و زمان بقا سلولی را در این سلول‌ها کاهش می‌دهد. همانطور که در نمودار ۱ نیز نشان داده شده است درصد بقاء سلول‌های اپیتلیالی شبکه کوروئید تحت تیمار با کورکومین در غلظت‌های ۲۰μM و ۳۰μM در مدت زمان ۲۴ ساعت نسبت به گروه کنترل به ترتیب ۸۲٪ و ۷۱,۵٪ می باشد. همچنین با توجه به نمودار ۲ درصد بقاء سلول‌های این سلول‌ها تحت تیمار با کورکومین در غلظت‌های ۱۰ μM و۱۵μM در مدت زمان ۴۸ ساعت نسبت به گروه کنترل به ترتیب ۸۷,۵٪ و ۷۹٪ بود و غلظتی از این ترکیب که منجر به القاء پنجاه درصد مرگ سلولی پس از گذشت مدت زمان ۲۴ و ۴۸ ساعت میگردد به ترتیب ۴۰μM و ۲۲ μM می‌باشد.



نمودار۱- مقایسهٔ اثر غلظت‌های مختلف کورکومین بر درصد بقاء سلول‌های اپیتلیالی شبکه کوروئید بطن های جانبی رت نژاد ویستار پس از طی ۲۴ ساعت تیمار بر اساس سنجش MTT. P<0.01،*P<0.05 ،Mean±S.E* P< 0.001،**.**

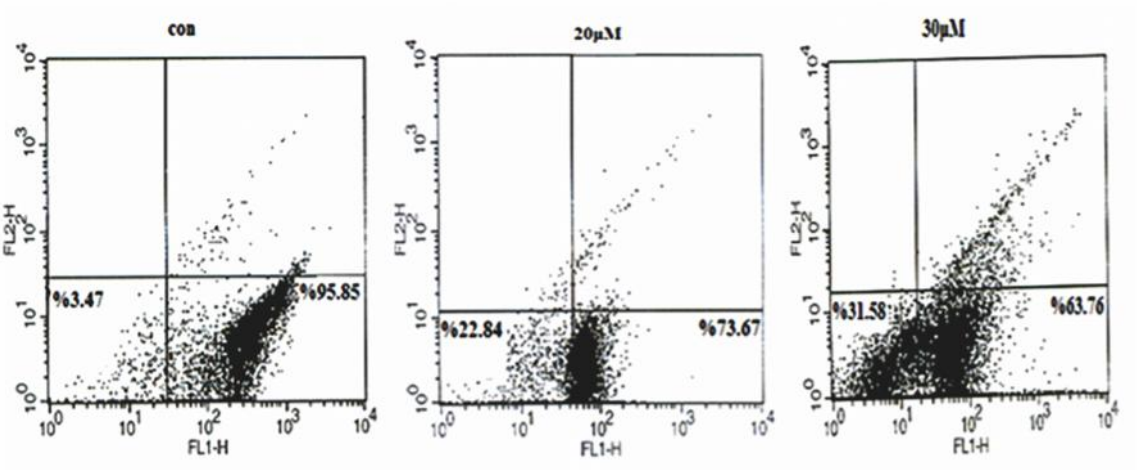


نمودار۲- مقایسهٔ اثرغلظت‌های مختلف کورکومین بر درصد بقاء سلول‌های اپیتلیالی شبکه کوروئید بطن های جانبی رت نژاد ویستار پس از طی ۴۸ ساعت تیمار بر اساس سنجش MTT. P<0.01،*P<0.05 ،Mean±S.E* P< 0.001،**.**

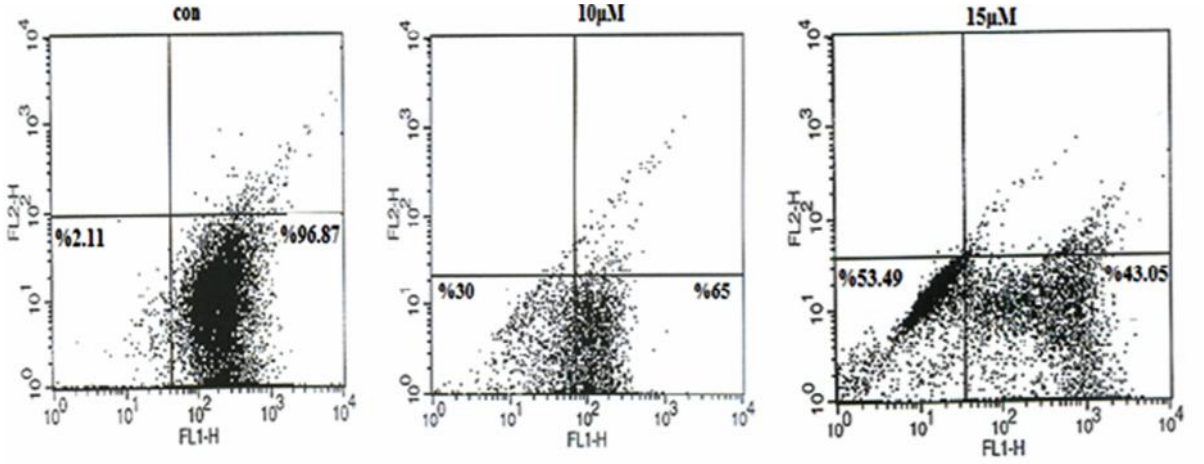
ارزیابی تغییرات سطح AQP1 به روش فلوسیتومتری: پس از تیمار سلول‌ها با غلظت‌های ۲۰μM و ۳۰μM در مدت زمان ۲۴ ساعت و غلظت‌های ۱۰μM و۱۵μM در مدت زمان ۴۸ ساعت، سلول های تیمار شده با کورکومین و گروه کنترل با آنتی بادی اولیه AQP1 و آنتی بادی ثانویه نشاندار به رنگ فلورسنت انکوبه شدند. نتایج حاصل از تأثیر کورکومین در غلظت‌های ۲۰μM و ۳۰μM بر سطح AQP1 سلول‌های شبکه کوروئید طی ۲۴ ساعت در شکل ۲ نشان داده شده است. نتایج به دست آمده از این آزمون نشان می‌دهد که پس از طی ۲۴ ساعت دوز ۲۰μM کورکومین به میزان ۲۲٪ باعث کاهش میزان پروتئین AQP1 در این سلولها شده است. در حالی که دوز ۳۰ μM در این مدت زمان ۳۲٪ میزان این پروتئین را کاهش داده است. همچنین نتایج حاصل از تأثیر کورکومین در غلظت‌های ۱۰μM و ۱۵μMبر سطح AQP1 در این سلول ها طی ۴۸ ساعت در شکل ۳ نشان داده شده است. نتایج به دست آمده از این آزمون نشان می‌دهد که پس از طی ۴۸ساعت دوز ۱۵μM کورکومین به میزان ۳۱٪ باعث کاهش میزان پروتئین AQP1 شده است. در

حالی که دوز ۱۵µM کورکومین در این مدت زمان ۵۳٪ میزان AQP1 را کاهش داده است.

داده های منحنی فلوسیتومتری نشان داد که دوز ۱۵µM کورکومین در مدت زمان ۴۸ ساعت موجب بیشترین کاهش در سطح پروتئین AQP1 در سلول های اپیتلیالی شبکه کوروئید می‌شود.



شکل۲- آنالیز فلوسیتومتری اثر کورکومین بر روی سلول‌های اپیتلیالی شبکه کوروئید در مدت زمان ۲۴ ساعت. در منحنی، جمعیت سلول‌هایی که دارای پروتئین AQP1 می باشند در سمت راست پایین ، سلول‌هایی که پروتئین AQP1 را بیان نکرده اند در سمت چپ پایین قرار دارند.



شکل۳) آنالیز فلوسیتومتری اثر کورکومین بر روی سلول‌های اپیتلیالی شبکه کوروئید در مدت زمان ۴۸ ساعت. در منحنی، جمعیت سلول‌هایی که دارای پروتئین AQP1 می باشند در سمت راست پایین ، سلولهایی که پروتئین AQP1 را بیان نکرده اند در سمت چپ پایین قرار دارند.

بحث و نتیجه گیری

زردچوبه (ریشه گیاه *Curcuma longa*) برای هزاران سال در درمان بیماری‌های مختلفی مانند سرماخوردگی، تب، بیماری‌های پوستی، بیماری‌های کبدی و دل درد کاربرد داشته است و استفاده از آن حتی در دوز های بالا سمی نیست. اخیراً این ماده به عنوان ترکیب موثری برای درمان سرطان مورد توجه قرار گرفته است. کورکومین ماده اصلی زردچوبه است که ترکیبی زرد رنگ می‌باشد و خواص درمانی زردچوبه از آن ناشی می‌شود (۱۰،۱۴).

در تحقیق حاضر اثر کورکومین بر تغییر بیان پروتئین‌های AQP1 موجود در شبکه کوروئید بطن‌های جانبی رت نژاد ویستار بررسی شد. مطالعات نشان می‌دهند که در بیماری‌هایی نظیر افزایش فشار داخل جمجمه ای، هایپرناترمیای سیستمیک، میگرن و هیدروسفالی میزان مایع مغزی - نخاعی و فشار داخل جمجمه‌ای افزایش می یابد (۸-۵). در سال۲۰۰۶، یانگ سوک مون[1] و همکارانش برای پی بردن به نقش AQP1در پاتوفیزیولوژی هایپوناترمیای سیستمیک بیان ژن AQP1 رادر شبکه کوروئید رت مورد بررسی قرار دادند و مشاهده کردند که بعد از هایپوناترمیای سیستمیک بیان ژن AQP1 افزایش یافت. همچنین این محققین پی بردند که در موش های فاقد AQP1 نفوذ پذیری اسمزی شبکه کوروئید و همچنین ترشح مایع مغزی- نخاعی کاهش می‌یابد (۶).

همچنین تحقیقات نشان داده‌اند که AQP1 به مهاجرت سلول‌های توموری کمک می‌کنند و در موش های فاقدAQP1 رشد تومور آهسته تر است (۱۵). در سال۲۰۰۷، جان جیانگ[2] و همکارانش اثرات Neuroprotective کورکومین را بر روی ایسکمی مغزی رت بررسی نموده و نشان دادند که این ماده با جلوگیری از آسیب سد خونی- مغزی محتوای آب مغز را کاهش داده و از مرگ و میر جلوگیری می‌کند (۱۶). در سال ۲۰۰۴، هایان لیو[3] و همکارانش کورکومین را بر سلول‌های غدد فوق کلیوی گاوی اثر دادند و نشان دادند که که کورکومین به طور برگشت پذیر جریان یونی کانال‌های پتاسیمی KV1.4 را مهار می‌کند (۱۱).

در سال۲۰۰۵،یاسر آل محمود[4] اثر کورکومین را بر سلول‌های غدد روده‌ای کوسه ماهی بررسی کرد و مشاهده نمود که کورکومین به شیوه وابسته به دوز میل ترکیبی پمپ K^+ Na^+–ATPase را به یون پتاسیم کاهش می‌دهد و با بلوکه کردن جایگاه یون پتاسیم فعالیت این پمپ را مهار می‌کند (۱۷). در سال ۲۰۰۸، چاو جی[5] و همکارانش اثر کورکومین را بر بیان ژن AQP3 در رده سلولی سرطانیCaOV3 تخمدان مورد مطالعه قرار دادند و نشان دادند که کورکومین به شیوه وابسته به دوز و همچنین وابسته به زمان سطح پروتئین AQP3 را در این سلول‌ها کاهش می‌دهد (۱۸).

این یافته ها نشان می‌دهند که کورکومین ماده‌ای مناسب جهت کاهش فعالیت کانال های یونی می‌باشد. بر اساس مطالعه حاضر میزان IC_{50} برای سلول های اپیتلیالی شبکه کوروئید در مدت زمان ۲۴ و ۴۸ ساعت به ترتیب ۴۰µM و ۲۲µM می‌باشد. این بررسی همچنین نشان داد که کورکومین به شیوه وابسته به دوز و وابسته به زمان می‌تواند میزان پروتئین‌های AQP1 را در سلول‌های اپیتلیالی شبکه کوروئید کاهش دهد. نتایج نشان داد که کورکومین با دوز ۱۵ و مدت زمان ۴۸ ساعت باعث بیشترین کاهش (۵۷٪) در میزان این پروتئین می‌شود. به‌طور کلی به نظر می رسد کورکومین یک ماده موثر برای

1. Yongsuk Moon
2. Jun Jiang
3. Haiyan Liu
4. Yasser A. Mahmmoud
5. Chao Ji

کاهش میزان CSF بوده و می‌توان از آن برای کاهش میزان CSF در بیماری‌هایی نظیر افزایش فشار داخل جمجمه‌ای، هایپوناترمیای سیستمیک، میگرن و هیدروسفالی استفاده نمود.

تشکر و قدردانی

این تحقیق در آزمایشگاه تحقیقاتی سلولی-تکوینی گروه سلولی مولکولی دانشگاه خوارزمی انجام گرفته است لذا از ریاست محترم دانشکده علوم زیستی که امکانات اجرایی این طرح تحقیقاتی را فراهم نمودند، و همچنین از مرکز تحقیقات داروهای گیاهی رازی وابسته به دانشگاه علوم پزشکی لرستان که هزینه-های این طرح تحقیقاتی را فراهم نمودند صمیمانه سپاسگزاریم.

References

1. Venero JL, Marı´a LV, Machado A, Cano J. Aquaporins in the central nervous system. GProg in Neurobio 2001; 63: 321–33
2. Boassa D, Andrea JY. Physiological Roles of Aquaporins in the Choroid Plexus. Curr Top Dev Biol 2005; 67:181-206
3. Brown PD, Davies SL, Speake T, Miler I.D. molecolar mechanisms of cerebrospinal fluid production. Neuroscience 2004;129: 957–970
4. Redzic Z.B, Segal M.B. The structure of the choroid plexus and the physiology of the choroid plexus epithelium. Adv Drug Deliv Rev 2004; 56: 1695-1716
5. Faraci FM, Kinzenbaw D, Heistad D.D. Effect of endogenous vasopressin on blood flow to choroid plexus during hypoxia and intracranial hypertension. Am J Physiol 1994; 393-8
6. Moon Y., Sungwon J.H., Shin D., Jung Y. Increased aquaporin-1 expression in choroid plexus epithelium after systemic hyponatremia. Neurosc. Lett 2006; 395: 1-6
7. August H., van Alphen M.M. a result of increased CSF pressure: A new patho-physiological concept (preliminary report). Neuro Rev 1986; 9: 121-124
8. Parker JN, Parker P.M. Hydrocephalus. ICON Group International 2004; 3-67
9. Rahman A. Studies in Natural Products Chemistry. Elsevier 2006; 33:141-193
10. Aggarwal BB, Surh Y.J, Shishir Sh. The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease. Spring. Sci.+Busi. Media 2007; 587:197-213.
11. Liu H , Danthi SJ, Enyeart JJ. Curcumin potently blocks Kv1.4 potassium channels . Biochem. and Biophys. Res. Commun. 2006; 344 : 1161–1165
12. Boassa D, W. Stamer WD, Yool A.J. Ion Channel Function of Aquaporin-1 Natively Expressed in Choroid Plexus. Neurosc 2006; 26 (30):7811–7819
13. Van EM, Nieland LJW, Ramaekerss FCS, Schutte B, Reutelingsperger CPM. Annexin V affinity assay: a review on an apoptosis detection system based on phosphatidyl serine exposure. Cytometery 1998; 31: 1-3
14. Rahman A. Studies in Natural Products Chemistry. Elsevier 2006; 33:141-193
15. Beitz E. Aquaporins Hand. of Exp.Pharmaco. Springer 2009;. ISSN 0171-2004, 190:16-40
16. Jiang J, Wang W, Sun YJ, Hu M., Li F., Zhu D.Y. Neuroprotective effect of curcumin on focal cerebral ischemic rats by preventing blood–brain barrier damage. Europ Pharmac 2007; 561: 54–62
17. Mahmmoud Y.A. Curcumin modulation of Na-K-ATPase: phosphorenzyme accumulation, decreased K occlusion, and inhibition of hydrolytic activity. Brit. Pharmaco, 2005; 145: 236–245.
18. Ji Ch, Cao C, Lu Sh, Kivlin R, Amaral A, Kouttab N. Curcumin attenuates EGF-induced AQP3 up-regulation and cell migration in human ovarian cancer cells . Cancer Chemo. Pharmacol 2008; 62:857–8.