BIRJAND UNIVERSITY OF MEDICAL SCIENCES
Journal of Translational Medical Research
https://journal.bums.ac.ir

Original Article

The effect of MSN-NH2-curcumin in altering the expression pattern of apoptosis genes in RPMI-8226 multiple myeloma cell line

Maziar Nasiri[1], Mahtab Sayadi[2], Mehdi Shakibaie[3], Elias Sadooghi Rad[1], Gholamreza Anani Sarab[4]*

[1] Cardiovascular Diseases Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
[2] Cellular and Molecular Research Center, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
[3] Pharmaceutical Sciences Research Center, Department of Pharmaceutics and Nanotechnology, School of Pharmacy, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran
[4] Department of Immunology, Birjand University of Medical Sciences, Birjand, Iran

***Corresponding author:** Gholamreza Anani Sarab
Tel: +989151605847 E-mail: ghansa@yhoo.com

ABSTRACT

Background and Aims: Multiple myeloma is an incurable plasma cell hematologic malignancy associated with dysregulation of the apoptotic process. The present study aimed to evaluate the effect of Curcumin-Loaded Amine-Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles (MSNs-NH_2-Cur) on the expression pattern of key apoptosis-related genes in the RPMI-8226 multiple myeloma cell line.

Materials and Methods: In this experimental study, RPMI-8226 cells were treated with MSNs-NH_2-Cur at the previously determined IC_{50} concentration for 24 hours. Subsequently, PCR efficiency was calculated using LinRegPCR software, and the relative mRNA expression levels of *p53*, *Bax*, *Bcl-2*, and *Beclin-1* were quantified and analyzed by quantitative real-time PCR (qRT-PCR).

Results: According to the findings, MSNs-NH_2-Cur treatment resulted in a significant upregulation of *TP53* at the transcriptional level ($P<0.01$). In contrast, no significant changes were observed in *Beclin-1* expression or in the *Bax/Bcl-2* ratio ($P>0.05$). These findings suggested the activation of a *p53*-dependent response in this cellular model.

Conclusion: The results of the study demonstrated that MSNs-NH_2-Cur significantly upregulated *TP53* gene expression, whereas no notable changes were observed in mitochondrial or autophagy-related markers. These findings also indicated the activation of the *p53* pathway; however, further validation at the protein level and additional follow-up studies are required to substantiate these results.

Keywords: Apoptosis, p53, Curcumin-loaded amine-functionalized mesoporous silica nanoparticles, Multiple myeloma

Citation: Nasiri M, Sayadi S, Shakibaie M, Sadooghi Rad E, Anani Sarab Gh. [The effect of MSN-NH2-curcumin in altering the expression pattern of apoptosis genes in RPMI-8226 multiple myeloma cell line]. Journal of Translational Medical Research (J Transl Med Res). 2026; 33(1): 30-38. [Persian]

DOI http://doi.org/10.66224/JBUMS.33.1.30

Received: February 22, 2026 **Accepted:** May 12, 2026

Copyright © 2026, Journal of Translational Medical Research. This open-access article is available under the Creative Commons Attribution-Non Commercial 4.0 (CC BY-NC 4.0) International License (https://creativecommons.org/licenses/by-nc/4.0/), which allows for the copying and redistribution of the material only for noncommercial purposes, provided that the original work is properly cited.

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.1.30]

مقاله اصیل پژوهشی

بررسی اثر نانوذرات سیلیکا آمینه بارگذاری شده با کورکومین در تغییر الگوی بیان ژن‌های آپوپتوزی در رده سلولی RPMI-8226 مالتیپل میلوما

مازیار نصیری [۱]، مهتاب صیادی [۲]، مهدی شکیبایی [۳]، الیاس صدوقی‌راد [۱]، غلامرضا عنانی سراب [۴*]

چکیده

زمینه و هدف: مالتیپل میلوما یک بدخیمی خونی غیرقابل درمان پلاسماسل است که در آن اختلال تنظیم فرایند آپوپتوز رخ می‌دهد. هدف از این مطالعه، بررسی اثر نانوذرات سیلیکای مزومتخلخل عامل‌دار شده با آمین بارگذاری شده با کورکومین (MSNs-NH_2-Cur) بر الگوی بیان‌ژن‌های محوری مرتبط با آپوپتوز در رده سلولی مالتیپل میلوما RPMI-8226 بود.

روش تحقیق: در این مطالعه تجربی، سلول‌های RPMI-8226 با MSNs-NH_2-cur در غلظت IC_{50} به مدت ۲۴ ساعت تیمار شدند. کارایی PCR با LinRegPCR محاسبه شد و سطوح نسبی بیان ژن‌های *P53*، *Bax*، *Bcl-2* و *Beclin-1* به روش qRT-PCR اندازه‌گیری و تحلیل شد.

یافته‌ها: MSNs-NH_2-Cur باعث افزایش معنی‌دار بیان TP53 در سطح رونویسی شد (P<۰/۰۱). در مقابل، تغییر معناداری در بیان Beclin-1 و نسبت Bax/Bcl-2 مشاهده نگردید (P>۰/۰۵). این نتایج نشان‌دهنده‌ی فعال‌سازی پاسخ وابسته به p53 در این مدل سلولی است.

نتیجه‌گیری: این مطالعه نشان داد MSNs-NH_2-Cur موجب افزایش معنی‌دار بیان ژن TP53 شد، در حالی‌که تغییر قابل‌توجهی در شاخص‌های میتوکندریایی و اتوفاژی مشاهده نشد. این یافته‌ها نشان‌دهنده فعال‌سازی محور p53 بوده و نیازمند تأیید در سطح پروتئین و انجام مطالعات تکمیلی است.

واژه‌های کلیدی: آپوپتوز، p53، نانوذرات سیلیکا آمینه بارگذاری شده با کورکومین، مالتیپل میلوما

مجله "تحقیقات پزشکی ترجمانی". ۱۴۰۵؛ ۳۳ (۱): ۳۸-۳۰.

دریافت: ۱۴۰۴/۱۲/۰۳ پذیرش: ۱۴۰۵/۰۲/۲۲

[۱] مرکز تحقیقات بیماری‌های قلب‌وعروق، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[۲] مرکز تحقیقات سلولی و مولکولی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[۳] مرکز تحقیقات علوم دارویی، گروه فارماسیوتیکس و نانوتکنولوژی، دانشکده داروسازی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

[۴] گروه ایمونولوژی، دانشگاه علوم پزشکی بیرجند، بیرجند، ایران

***نویسنده مسئول: غلامرضا عنانی سراب**

آدرس: استان خراسان جنوبی- بیرجند- دانشگاه علوم پزشکی بیرجند- دانشکده پیراپزشکی

تلفن: ۰۵۶۳۲۳۸۱۶۱۹ پست الکترونیکی: ghansa@yhoo.com

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.1.30]

مقدمه

مالتیپل میلوما (MM[1]) یک بدخیمی کلونال پلاسماسل‌های مغز استخوان است که با تکثیر کنترل‌نشده پلاسماسل‌ها و تظاهرات بالینی چند سیستمی همراه می‌شود و علی‌رغم پیشرفت‌های درمانی، به‌دلیل ماهیت عودکننده/مقاوم، همچنان یک چالش درمانی مهم محسوب می‌گردد (۱). بر اساس جدیدترین برآوردهای قابل‌مقایسه در سطح بین‌المللی طبق GLOBOCAN 2022 برای ایران، مالتیپل میلوما در سال ۲۰۲۲ با حدود ۱۳۲۵ مورد جدید و ۱۰۲۷ مرگ برآورد شده است و شیوع پنج‌ساله آن ۳۹۰۷ مورد (معادل ۴/۵ در هر ۱۰۰۰۰۰ نفر) گزارش شده است (۲).

در سطح مولکولی، فرار از آپوپتوز و بازآرایی شبکه ژن‌های مرگ برنامه‌ریزی‌شده از سازوکارهای کلیدی بقا و مقاومت دارویی در MM محسوب می‌شود؛ در این میان، اختلال در محور TP53/p53 به‌عنوان یک مؤلفه زیستی پیش‌رونده با پیامدهای پیش‌آگهی نامطلوب مطرح شده است (۱). همچنین گزارش‌های ژنومی نشان می‌دهند که رده سلولی RPMI-8226 دارای تغییرات TP53 (از جمله جهش E285K) است؛ بنابراین، بررسی پاسخ‌های وابسته به p53 در این رده، نیازمند تفسیر در چارچوب وضعیت ژنتیکی رده سلولی است (۳).

کورکومین (Curcumin) به‌عنوان یک پلی‌فنول طبیعی، در مدل‌های مختلف ضدسرطان با مهار تکثیر و القای آپوپتوز شناخته می‌شود و شواهد نشان می‌دهد که می‌تواند فعالیت مسیر p53 را از طریق افزایش پایداری p53 (برای مثال وابسته به NQO1) تقویت کند (۴). بااین‌حال، کاربرد درمانی کورکومین به‌واسطه حلالیت بسیار پایین در آب و ناپایداری/زیست دسترسی محدود، با مانع مواجه است (۵). ازاین‌رو، سامانه‌های نانو دارورسانی به‌عنوان راهبردی برای بهبود ویژگی‌های فارماکوتکنیکی و رسانش هدفمند ترکیبات هیدروفوب مورد توجه قرار گرفته‌اند (۶).

در میان حامل‌ها، نانوذرات سیلیس مزومتخلخل (MSNs[2]) به‌دلیل سطح ویژه بالا، ساختار منفذی قابل‌تنظیم و قابلیت عامل‌دارسازی سطحی، بستر مناسبی برای بارگذاری/رهایش کنترل‌شده داروها محسوب می‌شوند (۷). مطالعات مرتبط با نانوذرات حامل کورکومین نشان داده‌اند که این نانوذرات می‌توانند فعال‌سازی مسیرهای آپوپتوز را تقویت کنند؛ برای نمونه، AbouAitah و همکاران در سیستم‌های مبتنی بر MSNs حاوی کورکومین، افزایش قابل‌توجه نشانگرهای آپوپتوز از جمله p53 را گزارش کردند (۸). همچنین منتظری و همکاران در نانوذرات حامل کورکومین، تغییرات هماهنگ در شبکه ژن‌های مرتبط با آپوپتوز (از جمله p53 و مؤلفه‌های خانواده BCL-2) را به‌ویژه در محور دارای p53 طبیعی نشان دادند (۹). افزون بر این، در نانوذرات MSNs-NH_2 (حتی با محموله‌های متفاوت)، افزایش بیان P53 و BAX به‌عنوان پیامد تقویت سیگنال‌های آپوپتوتیک گزارش شده است که از نقش تعدیل‌گر گروه‌های آمینی در زیست‌پاسخ‌های سلولی حمایت می‌کند (۱۰).

باوجود این پشتوانه، داده‌های مستقیم درباره اینکه MSNs-NH_2-cur چگونه الگوی بیان ژن‌های کلیدی آپوپتوز را در MM تغییر می‌دهد محدود است. در مطالعه قبلی ما، MSNs-NH_2-cur کاهش معنی‌دار زنده‌مانی وابسته به غلظت/زمان را در سلول‌های RPMI-8226 نشان داد و آپوپتوز با Annexin V/PI و توقف چرخه سلولی پس از تیمار در غلظت IC_{50} ارزیابی شد (۱۱). براین‌اساس، مطالعه حاضر با تمرکز بر سطح رونویسی، به بررسی اثر MSNs-NH_2-cur بر بیان ژن‌های محوری آپوپتوز (از جمله TP53 و شاخص‌های مرتبط با مسیر میتوکندریایی مانند نسبت Bax/Bcl-2 و همچنین Beclin-1 به‌عنوان یکی از ژن‌های ارتباطی آپوپتوز/اتوفاژی) در رده سلولی RPMI-8226 می‌پردازد.

روش تحقیق

نانوذرات سیلیکای مزومتخلخل آمینه بارگذاری‌شده با کورکومین که سنتز و مشخصه‌یابی آن‌ها پیش‌تر گزارش شده است، از منبع مقاله قبلی ما تهیه و در این مطالعه مورداستفاده قرار گرفتند. همچنین جهت بررسی تغییرات بیان ژن، سلول‌ها با غلظتی معادل IC_{50} گزارش‌شده در مطالعه قبلی ما تیمار شدند (۱۱).

[1] Multiple Myeloma

[2] Mesoporous Silica Nanoparticles

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.1.30]

بررسی بیان ژن به روش qRT-PCR

سلول‌ها با دانسیته ۲۵ هزار بر میلی‌لیتر فلاسک‌های T25 کشت داده شده و به مدت ۲۴ ساعت با MSNs-NH_2-Cur تیمار شدند. RNA تام با استفاده از کیت استخراج RNA (Parstoos, Iran) و مطابق دستورالعمل شرکت سازنده استخراج شد. غلظت و خلوص RNAبا استفاده از اسپکتروفتومتر نانودراپ(Epoch, BioTek USA)تعیین گردید (جدول یک).

سنتز cDNA با استفاده از ۶۰۰ نانوگرم RNA تام و به‌کارگیری کیت سنتز cDNA (Parstoos, Iran) انجام شد. واکنش qRT-PCR با استفاده از مستر میکس سایبرگرین (Amplicon, Denmark)بر روی دستگاه Real-Time PCR مدل StepOne (Thermo Fisher Scientific, USA) انجام گرفت و ژن GAPDH به‌عنوان کنترل داخلی مورداستفاده قرار گرفت. توالی پرایمرها در جدول ۲ ارائه شده است.

جدول ۱- غلظت و خلوص RNA استخراج شده

گروه	$\frac{260}{230}$ نانومتر		غلظت (نانوگرم بر میکرولیتر)
MSN-NH2-Cur تیمار	۲/۰۴۲	۲/۲۰۱	۲۴۵/۷۰۴
کنترل بدون تیمار	۲/۰۷۳	۲/۲۲	۹۷۷/۰۸

جدول ۲- توالی پرایمرها برای qRT-PCR

ژن	پرایمر رفت (۳′→۵′)	پرایمر برگشت (۳′→۵′)
Beclin-1	GAAAACCAGATGCGTTATGCC	ATTGATTGTGCCAAACTGTCCA
Bax	TGCCAGCAAACTGGTGCTC	AACCACCCTGGTCTTGGAT
Bcl-2	GGTGGGGTCATGTGTGTGG	CGGTTCAGGTACTCAGTCATCC

پس از اتمام هر چرخه کاری دستگاه Real-Time PCR، با استفاده از منحنی تکثیر (Amplification Plot) نوع نسبت فلورسانس اصلاح شده (Rn) به سیکل[1]، کارایی PCR با استفاده از نرم‌افزار LinRegPCR محاسبه شد (جداول ۳ تا ۶) و از آن برای بررسی تغییرات نسبی بیان هر یک از ژن‌ها با استفاده از فرمول PCR efficiency$^{-\Delta\Delta Ct}$ کمک گرفته شد.

تجزیه‌وتحلیل داده‌ها

آنالیز آماری با استفاده از نرم‌افزار GraphPad Prism 10 (GraphPad Software, San Diego, CA, USA) انجام شد. در تمامی آزمون‌های ذکر شده، سطح معناداری کمتر از ۰/۰۵در نظر گرفته شد و داده‌ها به‌صورت mean±SD ارائه شدند.

یافته‌ها

ارزیابی غلظت و خلوص RNA استخراج‌شده

غلظت RNA استخراج‌شده در تمامی گروه‌ها بر حسب نانوگرم بر میکرولیتر اندازه‌گیری شد. همچنین نسبت جذب ۲۶۰/۲۸۰ و ۲۶۰/۲۳۰ به‌منظور ارزیابی آلودگی پروتئینی و فنلی تعیین گردید. نتایج اندازه‌گیری کمیت و خلوص RNA در جدول ۲ ارائه شده است.

کارایی PCR

مقادیر کارایی PCR محاسبه‌شده توسط نرم‌افزار LinRegPCR در جداول ۳ تا ۶ نشان‌داده‌شده و بیان نسبی ژن‌ها با استفاده از روش PCR efficiency$^{-\Delta\Delta Ct}$ محاسبه شد.

[1] Rn نشان‌دهنده شدت فلورسانس رنگ گزارشگر است که نسبت به سیگنال مرجع غیرفعال نرمال‌سازی شده است. این نمودار تغییرات Rn را به عنوان تابعی از تعداد چرخه‌ها نشان می‌دهد.

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.1.30]

تحلیل کمی بیان ژن‌ها با استفاده از qRT-PCR

تیمار سلول‌های RPMI-8226 با $MSNs\text{-}NH_2\text{-}Cur$ تأثیر معنی‌داری بر بیان *Beclin-1* و نسبت *Bax/Bcl-2* نداشت که نشان‌دهنده عدم تغییر قابل‌توجه در مسیرهای اتوفاژی و آپوپتوز میتوکندریایی است؛ در مقابل، بیان *P53* به‌طور معنی‌داری افزایش یافت ($P<0/01$) که بیانگر فعال‌سازی مسیر وابسته به *P53* است (نمودار ۱).

جدول ۳- کارایی PCR برای چرخه کاری ژن‌های GAPDH و Beclin-1

ژن	انحراف معیار ± میانگین
GAPDH	۱/۹۰۱ ± ۰/۰۱۳
Beclin-1	۱/۸۹۹ ± ۰/۰۱۵

جدول ٤- کارایی PCR برای چرخه کاری ژن‌های GAPDH و Bcl-2

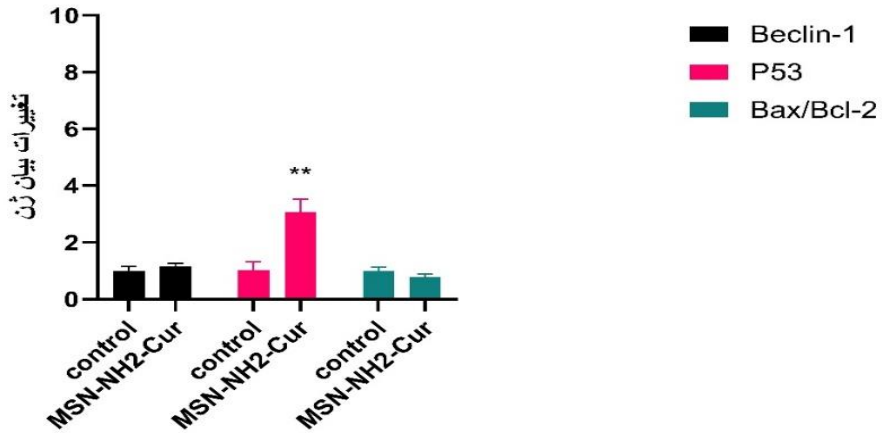
ژن	انحراف معیار ± میانگین
GAPDH	۱/۹۲ ± ۰/۰۱۶
Bcl-2	۱/۹۳۳ ± ۰/۰۱۱

جدول ٥- کارایی PCR برای چرخه کاری ژن‌های GAPDH و P53

ژن	انحراف معیار ± میانگین
GAPDH	۱/۹۲۱ ± ۰/۰۱۸
P53	۱/۸۸۳ ± ۰/۰۱۵

جدول ٦- کارایی PCR برای چرخه کاری ژن‌های GAPDH و Bax

ژن	انحراف معیار ± میانگین
GAPDH	۱/۹۲ ± ۰/۰۱۶
Bax	۱/۹۲۹ ± ۰/۰۱۰



نمودار ۱- اثر نانوذرات سیلیکا آمینه بارگذاری شده با کورکومین (MSNs-NH2-Cur) بر بیان ژن‌های سلول‌های RPMI-8226. (نتایج به صورت میانگین±انحراف معیار با ۳ مرتبه تکرار گزارش شده اند. (**= P< ۰/۰۱)

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.1.30]

بحث

علی‌رغم پیشرفت‌های درمانی در MM، به‌دلیل ماهیت عودکننده و مقاومت به درمان، همچنان یک چالش درمانی مهم محسوب می شود. اختلال در محور TP53/p53 به‌عنوان یک مؤلفه زیستی پیش‌رونده با پیامدهای پیش‌آگهی نامطلوب مطرح شده است و رده سلولی RPMI-8226 دارای تغییرات TP53 است. کورکومین در مدل‌های مختلف ضدسرطان با مهار تکثیر و القای آپوپتوز شناخته می‌شود. مطالعه حاضر با هدف بررسی اثر MSNs-NH_2-cur بر بیان ژن‌های محوری آپوپتوز از جمله *TP53* و شاخص‌های مرتبط با مسیر میتوکندریایی مانند نسبت *Bax/Bcl-2* و همچنین *Beclin-1* در رده سلولی RPMI-8226 طراحی و انجام شد.

تیمار سلول‌های رده MM RPMI8226 با MSNs-NH_2-cur باعث افزایش معنی‌دار بیان ژن *P53* شد، در حالی که تغییرات معنی‌داری در سطح بیان ژن‌های *Beclin-1* و نسبت *Bax/Bcl-2* مشاهده نشد. این یافته با مطالعه Lei و همکاران که اولین‌بار افزایش بیان ژن *P53* را در سطح mRNA در همین رده سلولی متعاقب تیمار با کورکومین آزاد گزارش کردند، همخوانی کامل دارد (۱۲). مطالعه مذکور همچنین افزایش سطح پروتئین P53 را تأیید کرده و افزایش هم‌زمان ژن *Bax* و کاهش بیان ژن *MDM2* را نشان داده است که هر دو از اهداف کلیدی مسیر p53 هستند. این مشاهدات، شواهد محکمی برای فعال‌شدن محور p53 توسط کورکومین در سلول‌های RPMI8226 فراهم کرده و یافته حاضر را مبنی بر حفظ این اثر حتی پس از بارگذاری کورکومین در نانوذرات MSNs-NH_2 تقویت می‌کند. این الگوی یافت شده در مطالعه حاضر، در کنار شواهد فنوتیپی گزارش‌شده در مقاله پیشین ما، القای آپوپتوز و توقف چرخه سلولی در فاز G_0/G_1 در RPMI8226 ، می‌تواند با فعال‌شدن پاسخ‌های وابسته به p53 سازگار باشد (۱۱). P53 تنها به مسیر میتوکندریایی خانواده BCL-2 محدود نمی‌شود و بسته به‌شدت و نوع استرس، می‌تواند برنامه توقف چرخه سلولی را عمدتاً از طریق CDKN1A/p21 فعال کند و یا آپوپتوز را از مسیرهایی که الزاماً با تغییر معنی‌دار *Bax/Bcl-2* در سطح رونویسی همراه نیستند پیش ببرد (۱۳، ۱۴). همچنین پاسخ رونویسی p53 و فعال‌شدن اهداف پایین‌دستی آن دینامیک و وابسته به زمان است و افزایش p53 ممکن است پیش از آشکارشدن تغییرات معنی‌دار در برخی مسیرهای پایین‌دستی مشاهده شود (۱۵).

در مطالعات مرتبط نیز، افزایش بیان *P53* با استفاده از نانوذرات حامل کورکومین گزارش شده است (۱۶، ۱۷). در MSNهای عامل‌دار شده حاوی کورکومین افزایش بیان *P53* همراه با تغییرات مرتبط با آپوپتوز مشاهده شده و نانوذرات حامل کورکومین می‌توانند پاسخ p53 را وابسته به زمینه ژنتیکی/فنوتیپی p53 تعدیل کند (۸، ۹). همچنین کورکومین قادر است از طریق سازوکار وابسته به NQO1 پایداری و سطح p53 را افزایش دهد و می‌تواند با افزایش استرس اکسیداتیو و فعال‌سازی پاسخ‌های مرتبط با آسیب DNA، و نیز با کاهش مسیرهای بقا مانند NF-κB، شرایط را به نفع فعال‌شدن محور p53 تغییر دهد؛ هرچند نوع و شدت پاسخ مرگ سلولی بسته به مدل سلولی متفاوت است (۴، ۱۸). همچنین، باتوجه‌به گزارش پایگاه‌های رده‌های سلولی، RPMI-8226 دارای تغییرات ژنتیکی از جمله واریانت TP53 (p.Glu285Lys) است که ممکن است عملکرد p53 و اثرگذاری آن بر مسیرهای دیگر (مانند تغییرات خانواده BCL-2) را تحت‌تأثیر قرار دهد (۱۸).

یافته‌های مطالعه حاضر از نظر کارایی نانوذرات طراحی‌شده نیز قابل‌تأمل هستند. مطالعه‌ی موهبیان و همکاران بر نانوذرات سیلیکای مزوپور عامل‌دار شده با گروه آمین (MSNs-NH_2) نشان داده است که این نانوذرات ضمن دارا بودن ظرفیت بارگذاری بالا برای کورکومین، پروفایل رهایش آهسته و پایداری را در مقایسه با نمونه‌های غیرعامل‌دار ارائه می‌دهند. علاوه بر این، ارزیابی‌های زیست‌سازگاری این نانوذرات در غلظت‌های پایین، عدم سمیت برای سلول‌های غیرسرطانی MCF-10A را به اثبات رسانده است. ازسوی‌دیگر، شواهدی مبنی بر افزایش معنی‌دار بیان کاسپاز ۳، کاسپاز ۹، Bax و کاهش بیان Bcl-2 و hTERT در سلول‌های MCF-7 تیمارشده با MSNs-NH_2-Cur گزارش شده است (۱۹). همچنین شریفی و همکاران نشان دادند که پاسخ‌های آپوپتوتیک در سلول‌های سرطان سر و گردن (HN5) تیمارشده با نانوذرات مزوپور سیلیکای حاوی کورکومین (Cur-MSN) از طریق افزایش تولید گونه‌های

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.1.30]

فعال اکسیژن (ROS) و تغییر نسبت Bax/Bcl-2 به‌طور معنی‌داری افزایش یافته است (۲۰). اگرچه الگوی تغییرات ژن‌های خانواده BCL-2 در مطالعه حاضر با نتایج مطالعات قبلی (موهبیان و همکاران و شریفی و همکاران) متفاوت است، این تفاوت می‌تواند ناشی از ماهیت متفاوت رده‌های سلولی MM در برابر سرطان پستان و سرطان سروگردن، زمینه ژنتیکی متفاوت (وجود واریانت TP53 در RPMI8226)، و یا تفاوت در گروه‌های عاملی سطح نانوذرات (آمین‌دار شدن در مطالعه حاضر و موهبیان در مقابل نانوذرات بدون آمین در مطالعه شریفی) باشد. بااین‌وجود، هر دو مطالعه مؤید این نکته هستند که بارگذاری کورکومین در MSN ها، کارایی ضدسرطانی این ترکیب را حفظ کرده و مسیرهای آپوپتوز را فعال می‌نماید. همچنین مطالعه شریفی و همکاران نقش استرس اکسیداتیو را به‌عنوان یکی از مکانیسم‌های احتمالی اثر این نانوذرات مطرح می‌کند که می‌تواند توضیحی برای فعال‌سازی p53 در مطالعه حاضر باشد. یافته‌های مطالعه حاضر از منظر بالینی نیز حائز اهمیت هستند. باقی‌ماندن سلول‌های بنیادی سرطان پس از درمان، یکی از دلایل اصلی عود و مقاومت دارویی در MM محسوب می‌شود و در این راستا، مطالعه مکاوی و همکاران نشان داد که عصاره کورکومین/پیپرین قادر به مهار سلول‌های بنیادی سرطان در نمونه‌های مغز استخوان بیماران MM تازه تشخیص‌داده‌شده و نیز بیماران با پاسخ کامل پاتولوژیک است (۲۱). همچنین این مطالعه القای آپوپتوز، کاهش کلونی‌زایی و کاهش بیان پروتئین‌های بنیادی را در سلول‌های هدف گزارش کرد. اگرچه مطالعه حاضر مستقیماً بر روی سلول‌های بنیادی متمرکز نبوده است، اما القای آپوپتوز و افزایش بیان *P53* در رده سلولی RPMI8226 توسط MSNs-NH_2-cur این پتانسیل را مطرح می‌کند که نانوحامل طراحی‌شده ممکن است بتواند از طریق فعال‌سازی مسیرهای وابسته به *p53*، بر جمعیت سلول‌های بنیادی نیز مؤثر واقع شود. بررسی این فرضیه نیازمند طراحی مطالعات هدفمند بر روی نشانگرهای سطحی سلول‌های بنیادی و ارزیابی عملکرد کلونی‌زایی خواهد بود.

تمایز مطالعه حاضر با بخشی از مطالعات پیشین در تمرکز بر MSNهای عامل‌دار شده با گروه آمین در یک مدل بدخیمی خونی و ارائه شواهد در سطح رونویسی *P53* است. در مجموع، داده‌ها نشان می‌دهد MSNs-NH_2-cur با یک پاسخ رونویسی زودهنگام در *P53* در RPMI8226 همراه است که با بروز آپوپتوز سازگار است. بااین‌حال، خروجی‌های محور p53 قویا به «کفایت عملکردی p53» و شرایط نانوذرات وابستگی دارد (۱۰, ۲۲). پیشنهاد می‌شود در مطالعات آینده فعالیت پروتئینی p53 و اهداف پایین‌دستی آن (مانند CDKN1A/p21، PUMA و NOXA) نیز سنجیده شود تا مسیر غالب مرگ سلولی (آپوپتوز وابسته به p53، ارتباط آن با اتوفاژی، یا مسیرهای استرس جایگزین) بادقت بیشتری مشخص گردد (۲۳, ۲۴). همچنین، بررسی اثر MSNs-NH_2-cur بر روی سلول‌های بنیادی سرطان در نمونه‌های اولیه بیماران و ارزیابی توانایی آن در کاهش کلونی‌زایی و بیان نشانگرهای بنیادی، گامی ضروری در جهت کاربرد بالینی این نانوذرات خواهد بود. افزون بر این، تأیید یافته‌های حاصل از real-time PCR در سطح پروتئین با روش‌هایی نظیر وسترن‌بلات، برای اثبات عملکردی بودن تغییرات بیان ژن ضروری است.

نتیجه‌گیری

این مطالعه نشان داد که MSNs-NH_2-Cur بیان ژن TP53 را به طور معناداری افزایش می‌دهد، درحالی‌که تغییرات چشمگیری در نشانگرهای مرتبط با میتوکندری یا اتوفاژی مشاهده نشد. این یافته‌ها بیانگر فعال‌سازی مسیر p53 هستند و تأیید بیشتر در سطح پروتئین و همچنین انجام مطالعات تکمیلی را ایجاب می‌کنند.

تقدیر و تشکّر

این مقاله حاصل پایان‌نامه کارشناسی‌ارشد تحت عنوان "بررسی اثر نانوذرات سیلیکا بارگذاری شده با کورکومین در القای مرگ سلولی در رده سلولی RPMI-8226 (مالتیپل میلوما) با شماره ثبت پایان‌نامه ۴۵۷۳۶۸ است که با حمایت دانشگاه علوم پزشکی بیرجند اجرا شده است.

ملاحظات اخلاقی

این مطالعه پس از اخذ مجوز اخلاق با شناسه

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.1.30]

IR.BUMS.REC.1402.553 انجام شد.

حمایت مالی

این مطالعه با حمایت مالی دانشگاه علوم پزشکی بیرجند اجرا شده است.

مشارکت نویسندگان

مازیار نصیری: انجام تست‌های آزمایشگاهی، آنالیز برخی داده‌ها، نگارش مقاله

مهتاب صیادی: مشارکت در طراحی پژوهش، بررسی و ویرایش مقاله

مهدی شکیبائی: آنالیز برخی داده‌ها و ویرایش مقاله.

الیاس صدوقی‌راد: نگارش مقاله.

غلامرضا عنانی‌سراب: مشارکت در طراحی پژوهش، نظارت و رهبری مقاله

همه نویسندگان نسخه نهایی را خوانده و تأیید کردند.

تضاد منافع

نویسندگان مقاله اعلام می‌دارند که هیچ گونه تضاد منافعی در پژوهش حاضر وجود ندارد.

منابع

1. Malard F, Neri P, Bahlis NJ, Terpos E, Moukalled N, Hungria VTM, et al. Multiple myeloma. Nature Reviews Disease Primers. 2024;10(1):45. DOI: 10.1038/s41572-024-00529-7
2. GCO. GLOBOCAN 2022, Islamic Republic of Iran fact sheet. 2022. Available online: https://gco.iarc.fr/today. [cited (accessed on 17 May 2022)].
3. Trtkova KS, Luzna P, Drozdkova DW, Cizkova K ,Janovska L, Gursky J, et al. The epigenetic impact of suberohydroxamic acid and 5-Aza-2'-deoxycytidine on DNMT3B expression in myeloma cell lines differing in IL-6 expression. Mol Med Rep. 2022;26(4). DOI: 10.3892/mmr.2022.12837
4. Patiño-Morales CC, Soto-Reyes E, Arechaga-Ocampo E ,Ortiz-Sánchez E, Antonio-Véjar V, Pedraza-Chaverri J, et al. Curcumin stabilizes p53 by interaction with NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 in tumor-derived cell lines. Redox Biol. 2020;28:101320. DOI: 10.1016/j.redox.2019.101320
5. Iranshahy M, Hanafi-Bojd MY, Aghili SH, Iranshahi M, Nabavi SM, Saberi S, et al. Curcumin-loaded mesoporous silica nanoparticles for drug delivery: synthesis, biological assays and therapeutic potential - a review. RSC Adv. 2023;13(32):22250-67. DOI: 10.1039/D3RA02772D
6. Egwu CO, Aloke C, Onwe KT, Umoke CI, Nwafor J, Eyo RA, et al .Nanomaterials in Drug Delivery: Strengths and Opportunities in Medicine. Molecules. 2024;29(11):2584. DOI: 10.3390/molecules29112584
7. Xu B, Li S, Shi R, Liu H. Multifunctional mesoporous silica nanoparticles for biomedical applications. Signal Transduct Target Ther. 2023;8(1):435. DOI: 10.1038/s41392-023-01654-7
8. AbouAitah K, Soliman AAF, Swiderska-Sroda A, Nassrallah A, Smalc-Koziorowska J, Gierlotka S, et al. Co-Delivery System of Curcumin and Colchicine Using Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles Promotes Anticancer and Apoptosis Effects. Pharmaceutics. 2022;14(12). DOI: 10.3390/pharmaceutics14122770
9. Montazeri M, Pilehvar-Soltanahmadi Y, Mohaghegh M, Panahi A, Khodi S, Zarghami N, et al. Antiproliferative and Apoptotic Effect of Dendrosomal Curcumin Nanoformulation in P53 Mutant and Wide-Type Cancer Cell Lines. Anticancer Agents Med Chem. 2017;17(5):662-73. DOI: 10.2174/1871520616666160815124537
10. Sinafar H, Noorbazargan H, Tafvizi F, Naseh V. Evaluation of apoptotic and anti-metastatic effects by modified mesoporous silica nanoparticles (MSNs) with Zn and NH2 containing cisplatin on HT-29 cell line. J NANOPART RES. 2023;25. DOI: 10.1007/s11051-023-05729-y

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.1.30]

11. Nasiri M, Anani Sarab G, Sayadi M, Shakibaie M. Effects of curcumin-loaded amine-functionalized mesoporous silica nanoparticles on apoptosis induction and cell cycle arrest in RPMI-8226 multiple myeloma cell line. Journal of Translational Medical Research. 2025;32(2):98-110. DOI: 10.61882/JBUMS.32.2.98
12. Li W, Wang Y, Song Y, Xu L, Zhao J, Fang B. A preliminary study of the effect of curcumin on the expression of p53 protein in a human multiple myeloma cell line. Oncol Lett. 2015;9(4):1719-24. DOI: 10.3892/ol.2015.2946
13. Aubrey BJ, Kelly GL, Janic A, Herold MJ, Strasser A. How does p53 induce apoptosis and how does this relate to p53-mediated tumour suppression? Cell Death & Differentiation. 2018;25(1):104-13. DOI: 10.1038/cdd.2017.169
14. Chen J. The Cell-Cycle Arrest and Apoptotic Functions of p53 in Tumor Initiation and Progression. Cold Spring Harb Perspect Med. 2016;6(3):a026104. DOI: 10.1101/cshperspect.a026104
15. Wu M, Ye H, Tang Z, Shao C, Lu G, Chen B, et al. p53 dynamics orchestrates with binding affinity to target genes for cell fate decision. Cell Death & Disease. 2017;8(10):e3130-e. DOI: 10.1038/cddis.2017.492
16. Kong ZL, Kuo HP, Johnson A, Wu LC, Chang KLB. Curcumin-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles Markedly Enhanced Cytotoxicity in Hepatocellular Carcinoma Cells. Int J Mol Sci. 2019;20(12). DOI: 10.3390/ijms20122918
17. M G, Y L, Z L, M Z, M X, C W, et al. Surface decoration of selenium nanoparticles with curcumin induced HepG2 cell apoptosis through ROS mediated p53 and AKT signaling pathways. RSC Adv. 2017;7:52456–64. DOI: 10.1039/C7RA08796A
18. Shanmugam MK, Rane G, Kanchi MM, Arfuso F, Chinnathambi A, Zayed ME, et al. The Multifaceted Role of Curcumin in Cancer Prevention and Treatment. Molecules. 2015;20(2):2728-69. DOI: 10.3390/molecules20022728
19. Mohebian Z, Babazadeh M, Zarghami N. In Vitro Efficacy of Curcumin-Loaded Amine-Functionalized Mesoporous Silica Nanoparticles against MCF-7 Breast Cancer Cells. Adv Pharm Bull. 2023;13(2):317-27 . DOI: 10.34172/apb.2023.035
20. Sharifi S, Dalir Abdolahinia E, Ghavimi MA, Dizaj SM, Aschner M, Saso L, et al. Effect of Curcumin-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles on the Head and Neck Cancer Cell Line, HN5. Curr Issues Mol Biol. 2022;44(11):5247-59. DOI: 10.3390/cimb44110357
21. Mekkawy SA, Abdalla MS, Omran MM, Hassan NM, Abdelfattah R, Abdel-Salam IM. Cancer Stem Cells as a Prognostic Biomarker and Therapeutic Target Using Curcumin/ Piperine Extract for Multiple Myeloma. Asian Pac J Cancer Prev. 2022;23(10):3507-15. DOI: 10.31557/APJCP.2022.23.10.3507
22. Ahmadi A, Sokunbi M, Patel T, Chang MW, Ahmad Z, Singh N. Influence of Critical Parameters on Cytotoxicity Induced by Mesoporous Silica Nanoparticles. Nanomaterials (Basel). 2022;12(12). DOI: 10.3390/nano12122016
23. Sadat Razavi M, Ahmadi F, Ebrahimnejad P, Akbarzadeh A, Farokhrou M, Nokhodchi A. Harnessing Nanotechnology for Optimized Herbal Cancer Treatment: A Comprehensive Review of Nanoscale Drug Delivery Systems. Pharm Sci. 2024;30(2):153-86. DOI: 10.34172/PS.2023.27
24. Atmaca H, Oguz F, Ilhan S. Chitosan in cancer therapy: a dual role as a therapeutic agent and drug delivery system. Z Naturforsch C J Biosci. 2024;79(5-6):95-105. DOI: 10.1515/znc-2023-0148

[DOI: 10.66224/JBUMS.33.1.30]