

PAPER DETAILS

TITLE: ANTICARCINOGENIC EFFECTS OF CURCUMIN AND IT'S ANALOGS

AUTHORS: Büsra TOPTAS,Zeynep ATES ALAGÖZ

PAGES: 58-82

ORIGINAL PDF URL: <https://dergipark.org.tr/tr/download/article-file/424208>



KURKUMİN VE ANALOGLARININ ANTİKANSEROJEN ETKİLERİ

ANTICARCINOGENIC EFFECTS OF CURCUMIN AND IT'S ANALOGS

Büşra TOPTAŞ, Zeynep ATEŞ ALAGÖZ *

Ankara Üniversitesi, Eczacılık Fakültesi, Farmasötik Kimya Anabilim Dalı, 06100, Tandoğan,
Ankara, TÜRKİYE

ÖZET

Kanserin dünya çapında ölüm nedenlerinin başında geldiği bilinmektedir. Normal hücre üzerine toksisite göstermeyen, sadece kanser hücrelerini selektif olarak yok eden ya da gelişimini inhibe eden ilaçları geliştirmek oldukça zordur. Yeni, daha aktif, daha selektif ve daha az toksik antikanser ilaçların gelişimi için çalışmalar yoğun bir şekilde devam etmektedir ve umut veren antikanser yaklaşımlar test edilmektedir. *Curcuma longa* L. geleneksel Çin tıbbında tıbbi bitki olarak yıllardır kullanılmaktadır. Bu bitkinin aktif bileşeni kurkumin ise; anti-inflamatuar, kemopreventif, anti-oksidan, anti-anjiyojenik, sitotoksik ve tümör oluşumunu önleyici özelliklere sahiptir. Yüksek afiniteli kurkumin analoglarını antikanser ajan olarak geliştirmek için yoğun çalışmalar mevcuttur. Bu araştırmanın amacı kurkumin analogu olarak tasarlanan bileşikler incelemek ve çeşitli kanser hücrelerine karşı etkilerini araştırmaktır.

Anahtar kelimeler: antikanser aktivite; kanser; kurkumin

SUMMARY

Cancer is known as the leading cause of death worldwide. It is difficult to discover novel agents that selectively kill tumor cells or inhibit their proliferation without general toxicity. In the field of chemotherapeutic drugs, the search for new, more active, more selective and less toxic compounds is still very intense, and new promising anticancer approaches are being tested. *Curcuma longa* L. has been used long as a medicinal plant in traditional Chinese medicine. Its active constituent curcumin has anti-inflammatory, chemopreventive, anti-oxidant, anti-angiogenic, anti-tumorigenic and cytotoxic properties. There is a great interest in developing high affinity curcumin analogs as anticancer drugs. The goal of this study was to review of compounds that have been designed as curcumin analogs and search their effects against various cancer cell lines.

Keywords: anti-cancer activity; cancer; curcumin

* Sorumlu Yazar / Corresponding Author: Zeynep ATEŞ ALAGÖZ
e-mail: zeynep.ates@pharmacy.ankara.edu.tr

Gönderilme/Submitted: 15.02.2016

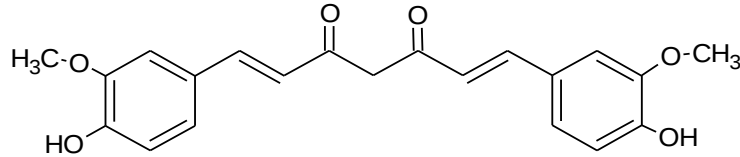
Kabul/Accepted: 03.01.2017

GİRİŞ

Kanser dünyada ölüm nedenleri arasında ilk sıralarda yer almaktadır. Son bir asırdır modern tedavi alanında geline büyük gelişmelere rağmen, kanser tedavisinde istenilen noktaya ulaşmak mümkün olmamıştır. Çünkü sağlıklı hücre üzerine toksisite göstermeyen, kanser hücrelerini selektif olarak yok eden ya da kanser hücrelerinin gelişimini inhibe eden ilaçları geliştirmek oldukça zordur. Günümüzde geleneksel kanser kemoterapisinin kullanımı yetersiz kalmaktadır.

Son yıllarda yapılan araştırmalara göre kanser; birden fazla hücrel sinyal yolağında meydana gelen düzensizliğin sonucunda oluşmaktadır. Yapılan araştırmalarda hücrenin birden fazla sinyal yolağına hedeflenen moleküllerin, güncel tek hedefli antikanser ilaçlardan daha etkili olduğu bulunmuştur. Kurkumin son derece pleiotropiktir, çok sayıda hedefi düzenler, çeşitli alanlardaki moleküler hedeflerle etkileşebilme yeteneğinden dolayı, çok sayıda moleküler ve biyokimyasal kademeleri etkileyebilmektedir [1].

Kurkumin; Zencefilgiller (Zingiberaceae) familyasından sarı çiçekli, büyük yapraklı, çok yıllık otsu bir bitki cinsi olan Zerdeçal (*Curcuma longa*) bitkisinin rizomlarından (*Rhizoma Curcumae*) elde edilen major biyoaktif bileşenlerin en önemlisidir. Geleneksel tıpta kurkumin; hazımsızlık, üriner sistem enfeksiyonları, karaciğer hastalıkları ve romatoid artrit gibi çok çeşitli hastalıkların tedavisinde kullanılmaktadır [2].



Şekil 1. Kurkumin

[(1E,6E)-1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil)- 1,6-heptadien-3,5-dion]

Kurkumin (Şekil 1) son yıllarda kanser araştırmalarında, kanseri baskılayıcı özelliği nedeniyle dikkat çekmiştir. Antikanser bir ajan olarak; pek çok kanser türünde, tümör oluşumunu baskıladığı yapılan çalışmalarda gösterilmiştir. Zerdeçaldan elde edilen kurkumin; yüzyıllar boyunca çeşitli iltihabi hastalıkların tedavisi amacıyla kullanılmıştır. Zerdeçalın; hücre siklusu (cyclin D1 ve cyclin E), apoptoz (caspase'lerin aktivasyonu ve antiapoptotik genlerdeki reseptörlerin azalması), çoğalma (HER-2, EGFR, AP-1), hayatta kalma (PI3K/AKT yolağı), yayılma (MMP-9 ve adezyon molekülleri), yeni kan damarları ağı oluşumu (VEGF), metastaz (CXCR-4), enflamasyon (NF-KB, TNF, IL-6, IL-1, COX-2, VE 5-LOX) ve bunların çoklu hücre sinyali yolağı üzerine müdahale ederek etki gösterdiği düşünülmektedir [1]. Kurkuminin lösemi ve lenfoma, gastrointestinal kanserler, genitoüriner

kanserler, göğüs kanseri, yumurtalık kanseri, baş ve boyun skuamöz (yassı) hücre karsinoması, akciğer kanseri, melanom ve nörolojik kanserlerde tümör oluşumunu baskıladığı rapor edilmiştir [1].

Geleneksel bitkisel ilaçların güvenli olduğu düşünülse de aktif prensiplerinin neler olduğu ve kansere karşı nasıl aracılık ettiği tam bilinmemektedir. Fenolik bileşikler; serbest radikal tutucu özellikleri sayesinde antioksidan ve antikanser aktivite göstermektedir [3]. Kurkumin, fenolik ve enolik fonksiyonel gruplarından dolayı mükemmel antioksidan aktiviteye sahiptir [3]. Yapılan çalışmalarla, kurkumin ve analoglarının sahip olduğu oksijenli aromatik halkaların sitostatik aktivite gösterdiği doğrulanmıştır [4].

Kurkuminin anti-neoplastik aktiviteye sahip olması, molekül ağırlığının düşük olması ve toksisitesinin olmaması, bu molekülü; potansiyel kemoterapötik ilaçların geliştirilmesinde ideal öncü molekül haline getirmektedir. Kurkuminin kimyasal yapısından yola çıkarak çeşitli analogları sentezlenmekte ve etkileri denenmektedir. Bu araştırma projesinde kurkuminin; değişik kanser türlerine karşı antikanserojen etkilerini hangi mekanizmalarla gerçekleştirdiği hakkında bilgi verilmiştir. Kurkumin ve analogları kimyasal boyutta incelenerek antikanserojen etkileri değerlendirilmiştir.

1. Kurkuminin Antikanser Potansiyeli

1.1. Meme Kanseri

Yapılan çalışmalarda insan meme kanser hücresinde kurkuminin antiproliferatif etkisinin; kurkuminin ornitin dekarboksilaz aktivitesini inhibe etmesi ile ilgili olduğu belirtilmiştir [5]. Kurkuminin meme kanseri hücrelerinde bazı etki mekanizmaları açıklanmıştır. Örneğin; aril hidrokarbon reseptörü ve sitokrom P450 1A1'i [5]; tirozin kinaz aktivitesine sahip p185neu glukoproteinini; Ki-67, PCNA, p53 mRNA ekspresyonunu; COX-1 ve COX-2 enzimlerini inhibe ettiği bulunmuştur. Kurkumin ayrıca p-53 bağımlı Bax ekspresyonunu indükler, vasküler endotelial büyüme faktörünü (VEGF) ve temel fibroblast büyüme faktörünü (b-FGF) inhibe eder [6, 7]. İnsan telomeraz ters transkriptazının telomeraz aktivitesini baştan sona inhibe ettiği gösterilmiştir [8]. Matrix metalloproteinaz-2 (MMP-2) ekspresyonunu azaltır, doku inhibitörü metalloproteinaz-1 (TIMP-1)'i artırır [9], ve NF-κB ve AP-1 aktivasyonunu bloke eder [10-13]. Çalışmalar kurkuminin ayrıca LOX yolağını inhibe ettiğini [14] ve insülin benzeri büyüme faktörünü (IGF-1) baskıladığını [15]; bunları meme kanseri hücre hatlarında gerçekleştirdiğini göstermektedir. Erken klinik denemelerde 7 meme kanseri hastasına topikal kurkumin merhemi uygulandığında % 71 hastada lezyon büyüklüğünde, ağrıda, kaşıntı ve sızıntılarda meydana gelen anlamlı azalma; pozitif cevap olarak kayda geçmiştir [5].

1.2. Özofagus Kanseri

Genel olarak tercih edilen cerrahi müdahale gibi tedavilerin ortaya çıkardığı yan etkilerden dolayı, hayatta kalma oranı bakımından, uygulanan tedavilerden olumlu sonuç alınamamaktadır. Örneğin; pnömoni, operasyon sonrası gelişen akciğer komplikasyonları, yutak iltihabı ve kalp zarı iltihabı ciddi yan etkilerdir [16]. Tedavi stratejilerinin değiştirilmesine ve geliştirilmesine ihtiyaç vardır. Kurkuminin; normal insan özofagus dokusundan izole edilmiş özofagal mikrovasküler endotelial hücrelerdeki sitokin uyarıcı aktivitedeki iNOS, JNK, VCAM ve NF-κB'leri inhibe ettiği bulunmuştur [17]. Yapılan deneylerde; ratlara diyetle (500 ppm) kurkumin başlangıç süresince ve başlangıçtan sonraki aşamalarda verildiğinde sırayla % 27 ve % 33 oranında özofagal karsinogenezisi inhibe ettiği rapor edilmiştir [18].

1.3. Mide Kanseri

Güncel tedavi yöntemleri büyük ölçüde cerrahi müdahaleyi ve kemoterapiyi içerir, ancak hastalığın nüksetmesi ve metastaz olayları sık görülür. Tedavi stratejilerinin değiştirilmesine ihtiyaç vardır. Kurkuminin mide kanseri hücrelerinde sitotoksik etkisi olduğu belirlenmiştir. Kurkuminin 5-fluorourasil (5-FU) ile sinerjistik etkiyle mide kanseri hücrelerinin büyümesini engellediği tespit edilmiştir. Bir başka çalışmada da kurkuminin MDR (çoklu ilaç direnci)'yi tersine çevirmesi; insan mide kanser hücrelerinde P-gp işlevini azaltması ve caspase-3 aktivasyonunu artırması ile ilişkilendirilmiştir [5].

1.4. Bağırsak Kanseri

Kurkuminle tedavi edilen hayvanların bağırsak dokuları incelendiğinde kurkuminin tümör önleyici etkisi; enterosit apoptozunda ve proliferasyonda meydana gelen artış ile ilişkilendirilmiştir. Diyetle farelere 15 hafta boyunca % 0,2 ve % 0,5 kurkumin verildiğinde adenomda sırayla % 39 ve % 40 azalma meydana gelmiştir. Bir çalışmada da fare bağırsaklarında kurkuminle tedaviden sonra COX-2 proteininin ifadesi aşamasında adenomun büyümesinde yavaşlama bulunmuştur [19].

1.5. Karaciğer Kanseri

Kurkumin karaciğer kanser hücrelerinde; hücre siklusunu inhibe eder, sitotoksik etki gösterir, ayrıca antiproliferatif ve apoptozu uyarıcı etkileri vardır [1]. Kurkumin insan karaciğer ve ekstrahepatik dokularında fenol sülfotransferazı (SULT1A1) güçlü bir şekilde inhibe edici etkiye sahiptir [20]. Kurkumin IL-6 üretimini, histon asetiltransferaz (HAT) aktivitesini ve AP-1 aktivasyonunu engeller [21]. Kurkuminin hepatoselüler karsinoma (HCC)'da tümör büyümesini HIF-1'in, aril hidrokarbon reseptör translokatorün parçalayıcı etkisini inhibe ederek gösterdiği düşünülmektedir [22-23]. Kurkuminin antikarsinojenik etkisi; ratların karaciğerlerindeki glutatyon

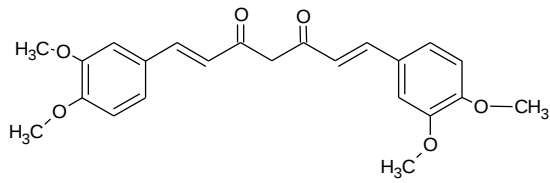
bağılantılı detoksifikasyon enzimlerini indüklemesi şeklinde de gösterilebilir. Farelerin karaciğerine yerleştirilen hepatokarsinoma hücrelerinde, kurkuminin tümör damarlanması karşıtı etkisi COX ve VEGF'nin ikisinin birden azalmasına aracılık etmesi ile açıklanmaktadır [24].

1.6. Pankreas Kanseri

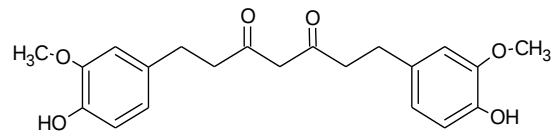
İnsan pankreas kanserindeki MIA PaCa-2 hücrelerinde farnesil protein transferaz'ın aktivitesini inhibe ettiği bulunmuştur (5). İnsan pankreas tümörü dokularında ve hücre yolaklarında NF-κB'nin fazlaca bulunduğu ve kurkuminin NF-κB ekspresyonunu baskılama yeteneğinin bulunduğu rapor edilmiştir [25-27]. Aynı şekilde kurkumin; tümör büyümesine ve pankreatik kanser hücrelerinin yaşayabilirliğine katkısı olan IL-8'in çok sayıda biyoaktivitesini indirgemektedir [5, 28]. Kurkuminin, hastalarda NF-κB, COX-2 ve PBMK'deki fosforillenmiş STAT3'ün ifadesini azalttığı kaydedilmiştir [29].

1.7. Kolorektal Kanser

Kurkuminin kolorektal hücre yolaklarında proliferasyonu inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği tespit edilmiştir [30, 5]. Kurkuminin neden olduğu bazı olaylar; kromatin kondensasyonu ve DNA parçalanması, HT-29 hücrelerindeki ve HCT-116 kolon lenfositlerindeki DNA hasarının onarılması, ayrıca GADD153 mRNA ve protein ekspresyonu şeklindedir [31, 5]. Kurkumin; nörotensin aracılı aktivatör protein-1'i, NF-κB aktivasyonunu, kalsiyum mobilizasyonunu, PGE-2 ve EGFR'yi inhibe eder ve COX-1 ve-2, MMP-2 ve-9, IL-8 gen indüksiyonunu ve kolon kanseri hücrelerinin göçünü azaltır [32-37]. Bazı kurkumin türevlerinin kolon kanser hücrelerine karşı etkili olduğu bulunmuştur. Örneğin dimetoksikurkumin (Şekil 2) kurkumine göre; HCT116 hücrelerinde çoğalmayı azaltmada ve apoptozu uyarmada daha etkilidir [38].



Şekil 2. Dimetoksikurkumin



Şekil 3. Tetrahidrokurkuminin

Tetrahidrokurkuminin (THC) (Şekil 3); 1,2 dimetilhidrazin (DMH)'nin uyardığı kolon kanseri üzerine etkileri değerlendirildiğinde THC'nin; kolon kriptalarında hem üst hem alt yarı bölümlerde önemli ölçüde azalmaya sebep olduğu gözlenmiştir.

1.8. Mesane Kanseri

Birçok raporda kurkuminin mesane kanserine karşı etkili olduğu belirtilmiştir. Örneğin kurkuminin kültüre alınmış mesane kanser hücrelerinde ilerlemeyi baskılaması; ya NF-κB'yi baskılaması yoluyla [39-40] ya da siklin-A'da azalma, p21'de artma meydana getirmesi ile açıklanmaktadır [41]. Faz I klinik çalışmalarda mesane kanseri hastalarına 3 ay boyunca günlük 12 g kurkumin vermenin farmakolojik açıdan güvenli olduğu ve prekanser lezyonlarda 2 hasta dışında histolojik gelişme meydana getirdiği kaydedilmiştir [18].

1.9. Böbrek Kanseri

Böbrek kanserinin en sık karşılaşılan tipi böbreklerin küçük tübüllerinde gelişen böbrek hücresi adenokarsinomu (RCC) dur. Belirli bir cerrahi müdahale yapılmasına rağmen RCC teşhisli hastaların 3'te 1'inde operasyon sonrası metastaz geliştiği teşhis edilmiştir. RCC, kemoterapi ve radyoterapiye dirençlidir. İnsan böbrek kanseri hücrelerinde, kurkumin kromatin kondensasyonu, DNA parçalanması gibi apoptotik olayların up regülasyonunu sağlamaktadır [42]. Kurkumin COX-1 ve COX-2 inhibitörü olarak [43] ve mikrozomal lipid peroksidasyonunu ve DNA hasarını inhibe edici [44] olarak görev yapmaktadır.

1.10. Prostat Kanseri

Prostat kanseri, akciğer kanserinden sonra en ölümcül ikinci kanserdir. Kurkuminin; *in vitro* LNCaP, DU145, C4-2B, PC3 gibi çeşitli prostat kanser hücrelerine karşı etkili olduğu gösterilmiştir [45]. Prostat kanseri hücrelerinde, kurkuminin arasıdonat 5-lipoksijenazı inhibe ettiği bulunmuştur [46]. Kurkumin; osteoblastik ve osteoklastik hücre bileşenleri ile prostat kanser hücreleri arasındaki büyüme faktörü işbirliğini engeller [47]. Diasetildemetoksikurkumin, triasetildemetilkurkumin ve 4-etoksikarboniletil kurkumin gibi bazı kurkumin türevlerinin; prostat kanserine karşı kurkuminden daha etkili olduğu bulunmuştur [49-50].

1.11. Rahim Ağzı Kanseri

Rahim ağzı kanserinin gelişmesine; insan papiloma virüslerinin (HPVs) yol açtığı anlaşılmış, bunun ağırlıklı olarak viral onkogenlerin etkileri aracılığıyla gerçekleşmesi; tedavi stratejilerinin bu yönde etkili olabileceğini göstermiştir. *In vitro* çalışmalarda HPV ilişkili hücrelerde kurkuminin antitümör etkisi kanıtlanmıştır [51]. Kurkuminin *in vitro* rahim ağzı kanserinde, ilaca dirençli insan KBV1 hücrelerindeki P-gp ifade ve işlevini hafiflettiği [52, 5] sisplatinin indüklediği apoptozda, sisplatine dirençli SiHa hücrelerini duyarlaştırdığı tespit edilmiştir [53]. HPV ilişkili hücrelerde kurkuminin, viral onkogenlerden NF-κB ve AP-1'i azalttığı bulunmuştur [54, 5]. Aynı şekilde, ilaca dirençli insan rahim ağzı kanser hücrelerinde, kurkuminin major metaboliti olan THC (Şekil 3) ile;

vinblastin, mitoksantron, ve etoposid'e duyarlılığın arttığı görülmüştür [55]. Yapılan faz I klinik çalışmalarda, rahim boynunda intraepitelyal neoplazmaları olan 4 hastaya 3 ay boyunca günlük 0.5-12 g dozunda kurkumin verildiğinde, 3 hastada kanser öncesi lezyonlarda histolojik gelişmeler görüldüğü kaydedilmiştir [18].

1.12. Yumurtalık Kanseri

Son yıllarda yapılan *in vitro* çalışmalarda kurkuminin [56, 57, 5] ve kurkumin-paklitaksel kombinasyonunun [58] yumurtalık kanserinde terapötik etkilere sahip olduğu gösterilmiştir. Kurkuminin NF- κ B [59, 60, 5] ve beraberindeki gen ürünlerinin [61-63] azalmasında rol oynadığı ve kemoterapiye dirençli yumurtalık kanser hücrelerinde; hücrelerin iç ve dış apoptoz yollarına etkileyen standart kemoterapötik bileşiklere karşı duyarlılığı artırdığı bulunmuştur [5, 64]. Ayrıca kurkuminin hem *in vivo* hem *in vitro* timus bezi olmayan farelerde terapötik ve kemoterapiye duyarlılığı artırıcı etkilere sahip olduğu ve çoklu ilaç direncini tersine çevirdiği tespit edilmiştir [1].

1.13. Rahim Kanseri

Nadir görülen rahim karsinosarkomu, iki tip kanser hücresi içeren karma tümör oluşu nedeniyle sıra dışıdır. Bu tip karma tümör rahmin ötesine yayılmamışsa tedavi seçeneği; ameliyatla tümörlü dokuyu uzaklaştırmak şeklinde olmaktadır. Hastalık yayıldığında ise kemoterapiye genellikle iyi yanıt oluşmamakta ve hastalarda kötüleşme gözlenmektedir. Sisplatin, ifosfamid ve paklitaksel gibi tek ilaca dayalı kemoterapötik uygulamaların yetersiz kaldığı görülmektedir. Faz III klinik çalışmalardaki, paklitaksel ve ifosfamid kombine tedavisine rağmen tedavi sonrası kadınlarda rahim karsinosarkomu gelişmesi ve düşük sağ kalım oranları, yeni ve etkili ilaçların geliştirilmesinin gerekliliğini gösterir [65]. Rahim kanserine karşı kurkuminin antikanser etkileri çok az çalışmada bildirilmiştir; Kurkuminin *in vitro* ortamda endometriyal kanser hücrelerine karşı; Ets-1 ve Bcl-2 ifadelerini azaltması ile [66] apoptozu tetikleyici etkisi görülmüştür [30].

1.14. Akciğer Kanseri

Kurkumin; akciğer kanser hücrelerinde çeşitli moleküler hedefler yoluyla antikanser etkilerini göstermektedir. Hücresel düzeyde A549 hücrelerindeki FPTaz'ı inhibe eder. AP-1 transkripsiyonunu, Lewis akciğer karsinoma hücrelerinde mediastinal lenf nodu metastazını, trake epitelyum hücrelerindeki ornitin dekarboksilaz aktivitesini inhibe eder [67, 68]. Kurkuminle tedavide A549 ve H1299 hücrelerinde büyümenin engellendiği görülmüştür [69]. Kurkumin ile *cis*-diamin-dikloroplatin (CDDP) kombine olarak verildiğinde, hem implantasyon yerinde tümör gelişimini hem de lenfatik metastazlı tümör gelişimini engellemiştir [68].

1.15. Ağız kanseri

Kurkumin *in vitro* ortamda S/G2M fazını bloke ederek, ağız kanseri hücre hatlarında büyümeyi engeller [70, 71, 5]. G1 faz blokeri olan epigallokateşin-3-gallat ile sinerjistik etki gösterir [5]. SCC-25 kanser hücrelerinin büyümesini ve DNA sentezini inhibe eder [72, 5]. Ağız kanser hücrelerindeki sitokrom P450 (CYP) 1A1 ve/veya CYP 1B1'in ikisinin birden ifade ve fonksiyonlarını artırır, bu da; karsinojen biyoaktivasyonunu engelleyici kemopreventif özelliklere sahip olduğunu göstermektedir [73]. Üstelik kurkumin, COX-2 inhibisyonu ile ilişkili olarak, ağız kanser hücrelerindeki apoptozu uyarma yeteneğindedir [74]. Yapılan *in vivo* çalışmalar da kurkuminin ağız kanserine karşı etkili olduğunu göstermiştir. Erkek F344 ratlarına diyetle kurkumin (0,5 g/kg) verilmesi ile 4-nitrokinolin-1-oksit'in indüklediği dil karsinomu ile ağız içi preneoplazi oranının %91 azaldığı görülmüştür [5]. Topikal uygulandığında ağrının, sızıntıların, kaşıntının ve lezyon büyüklüğünün azaldığı görülmüştür. Diğer faz I klinik denemelerde ise, kurkumin (0.5-12 g/gün) ile 3 aylık tedavi sonrası prekanser lezyonlarda histolojik iyileşmeler (hastaların % 29'unda) rapor edilmiştir [18].

1.16. Timus Kanseri

Timus kanseri nüksetme riski yüksek ve kötü sağ kalım değerine sahip bir kanser türüdür. Son yıllarda yapılan çalışmalar, kurkuminin timik T hücrelerinde tümör kaynaklı atrofiyi önlediği, oksidatif stresi azalttığı, NF-κB aktivitesini yenilediği ve TNF-α sinyal yolağını düzenlediği rapor edilmiştir [75].

1.17. Lösemi

Kurkumin tek başına NF-κB uyarılmasında, Bcl-2 aktivitesinde, TPA kaynaklı DNA yapımında anlamlı bir azalmaya sebep olmaktadır [1]. Akut lösemi hücreleri 4 saat boyunca kurkumine maruz kaldığında, nitrik oksit (NO) düzeyleri artmıştır [76]. Makrofajlar sayesinde bu NO artışı ve kurkuminde var olan NK hücrelerindeki TH1 sitokinlerinin inhibisyonu; belirgin tümörisidal sonuçlara yol açmıştır [77]. Çalışmalar ayrıca kurkuminin *in vivo* terapötik etkilerini de göstermiştir. 6 haftalık farelere diyetlerinde %2 kurkumin uygulanması; lenfoma ve lösemilerde % 53 azalma ile sonuçlanmıştır. Aynı zamanda; indüklenmiş ksenograft modeli farelerinde oral kurkumin (50-200 mg/kg) uygulamasının, lösemi (HL-60) hücrelerinin gelişimini azalttığı gösterilmiştir [5]. Yapılan bir çalışmada da kurkumin, WT1 gen ekspresyonunu azaltmıştır [78].

1.18. Lenfoma

Kurkuminin *in vitro* ortamda çeşitli lenfoma hücre hatlarında, hücresel proliferasyonu inhibe ettiği ve apoptozu artırdığı rapor edilmiştir [79-81, 5]. Yapılan çalışmalarda kurkumin için önerilen major mekanizma; NF-κB'nin düzenlediği gen ürünleri uyarılmasının baskılanması şeklindedir.

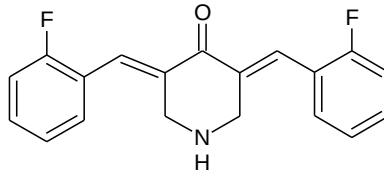
Ayrıca primer efüzyon lenfomasında, JAK-1 ve STAT3 aktivitesini baskıladığı ve bu işlevle çoğalmayı inhibe ettiği ve apoptozu indüklediği rapor edilmiştir [82]. İndüklenmiş fare ksenograft modelinde, oral kurkumin (50-200 mg/kg) uygulanmasının lenfoma (SGC7901) hücrelerinin gelişimini inhibe ettiği gösterilmiştir [18].

1.19. Multipl Miyelom

Multipl miyelom (MM); B hücrelerinin habis tümörüdür ve kemik iliği plazmositlerinde birikmesi, düşük çoğalma indeksine sahip olması, uzun yaşam süresi olması ile karakterizedir. MM hücrelerinde kurkuminin hedef olarak NF-κB ve STAT3 yollarında rol aldığı gösterilmiştir [83, 84, 5]. MM hastalarının rutin tedavisinde kurkumin, deksametazon ile birlikte uygulandığında sinerjistik etki gösterdiği bulunmuştur [5]. MM hücrelerindeki kritik büyüme faktörü olan IL-6'nın üretilmesini ve sinyallerini baskılamaktadır [85]. Kurkumin ayrıca, endotelial hücrelerdeki TrkB ekspresyonunu azaltarak ve MM hücrelerindeki beyin-türevli nörotropik faktörün (BDNF) üretimini inhibe ederek; MM hücreleri ile endotelial hücreler arası etkileşimi keser, bunların sonucunda da anjiyogenezi inhibe ederek etki göstermektedir [86].

1.20. Melanom

Cilt kanserlerinin en ölümcül formudur, çok agresif olup mevcut tedavilere dirençlidir. Birkaç raporda kurkumin ve kurkuminin sentetik analogu EF24'ün (Şekil 4.) [87] çeşitli melanom hücre hatlarında antitümör etkisi tanımlanmıştır.



Şekil 4. EF24

Kurkumin etkisini; glutatyon S-transferaz aktivitesinin inhibisyonuna [88]. COX-1 ve COX-2 enzimlerinin inhibisyonuna, Fas reseptör/kaspaz-8 yolağı aracılı apoptozun indüklenmesine, NF-κB aktivasyonunun azalmasına aracılık ederek göstermektedir [89, 90, 5]. Kurkumin glutatyon S-transferazı inhibe ederek; melanom hücrelerinde çoklu ilaç direncini tersine çevirmektedir [91, 92]. Benzopirenin başlattığı ve TPA'nın teşvik ettiği iki aşamalı cilt tümörü oluşumu modelinde; kurkumin tüm farelerde tümörün büyümesini azaltmış ve tümör taşıyan farelerin sayısı azalmıştır [1]. Diğer bir çalışmada da kurkuminin; farelerin cildinde UV tarafından indüklenen dermatiti inhibe ettiği gösterilmiştir [18].

1.21. Kemik Kanseri

Standart tedavi şekli ameliyatla beraber operasyon öncesi ve/veya operasyon sonrası kemoterapi olarak düşünülmektedir. Kurkumin ve analoglarının kemik kanser hücrelerinde antitümör etkileri bulunmuştur. Kurkumin kondrosarkom hücrelerinde MMP-13 ekspresyonunu baskılar. Sentetik kurkumin analoglarının fibrosarkom hücrelerinde farklı mekanizmalarla etkili olduğu bulunmuştur [1]. Radyoterapi ve kurkumin ile yapılan kombine tedavi sonucunda tümör hücrelerinin büyümesinin baskılandığı ve fibrosarkom taşıyan farelerde radyorezistansın azaldığı, radyasyonun uyardığı ERK ve NF-κB ekspresyonlarının önemli ölçüde inhibe edildiği gösterilmiştir [93].

1.22. Beyin Tümörü

Malign beyin tümörü, radyasyona ve kemoterapötik ilaçlara dirençlidir. İnsanlarda görülen çeşitli kötü huylu glioblastom hücrelerinde kurkuminin terapötik etkinliği belirlenmiştir [94], ve kurkuminin bu hücrelerde NF-κB sinyal yolağını inhibe ettiği bulunmuştur [95-97]. Glioblastom hücreleri için geliştirilen subkütan ksenograft modelinde; kurkumin tümör büyümesini önemli ölçüde inhibe etmiş ve otofajiyi indüklemiştir. Kurkuminle tedavi edilen grupta, ortalama tümör hacminde yaklaşık 3 kat azalma gözlenmiştir [98].

2. Kurkuminin Kan-Beyin Bariyerini Geçebilme Yeteneği

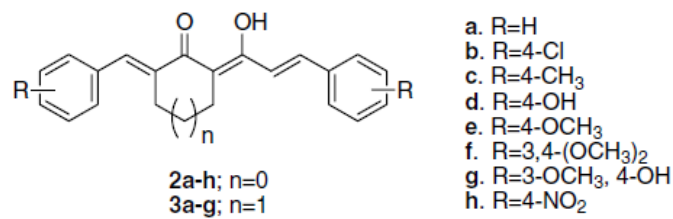
Yapılan çalışmalarda kurkuminin kan-beyin bariyerini geçerek beyine ulaştığı öne sürülmektedir. Kurkumin amiloid plaklara bağlanan floresan bir bileşiktir ve bir grup araştırmacı; kurkuminin beyinde amiloid plaklara bağlandığını ve mevcut olan amiloid patolojisini tersine çevirdiğini göstermiştir [99].

3. Kurkumin ve Analoglarının Kimyasal Profilleri

Mükemmel farmakodinamik profili nedeniyle kurkumin ile klinik çalışmalar yapılmıştır [100, 101]; ancak zayıf biyoyararlanımından dolayı başarılı bir ilaç olamamıştır [102]. Kurkuminin iyi bir anti-neoplastik aktiviteye sahip olması, molekül ağırlığının düşük olması ve toksisitesinin olmaması, bu molekülü; potansiyel kemoterapötik bir bileşik geliştirilmesinde ideal öncü molekül haline getirmektedir [103, 24]. Michael akseptörü olduğu için, protein tiyolasyonu yapabilmektedir [4]. Bu tür bileşiklerin sülfhidril grubu taşıyan topoizomeras-2 gibi proteinlerle kovalent bağ yaparak enzimi inaktif hale getirdiği bilinmektedir [104].

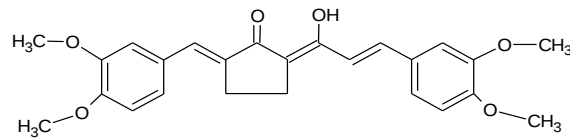
Kurkumin analogları geliştirmek için yapılan çalışmalar, aril süstitüsüyonu, 1,3-diketon yapısını değiştirme ve disinnamoylmetan farmakofor grubunu sadeleştirme üzerine odaklanmıştır [105-109]. Kurkuminin farmakofor grubunu daha iyi anlayabilmek ve farmakodinamik profilini geliştirmek için;

E,E-1,7-diarilhepta-1,6-dien-3,5-dion temeli üzerine, bir halka yapısı ekleyerek daha lipofilik moleküller elde edebilmek için yeni moleküller tasarlanmıştır (Şekil 2) [4]. Lipofilitedeki artış moleküllerin hücre membranına daha etkin penetre olmasını, maddenin absorpsiyonunun artmasını sağlayacaktır. Kurkuminin redüksiyon ve glukronidasyon şeklinde ardışık olarak metabolize olduğu yapılan çalışmalarda belirtilmiştir [110-113]. Kurkuminin glukronidasyon yoluyla hızla metabolize olması; fenolik grubun, -Cl veya -CH₃ gibi metabolik açıdan dirençli fonksiyonel grup ile değiştirilmesiyle engellenmiştir [114]. Aromatik halkanın süstitüyonu ile; hem elektronik, sterik ve çözünürlük faktörlerinin biyolojik aktivite ve biyoyararlılıkla ilişkisi değerlendirilmiş; hem de ilk geçiş metabolizması geciktirilmeye çalışılmıştır.

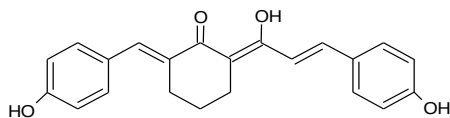


Şekil 5. Çeşitli kurkumin analogları

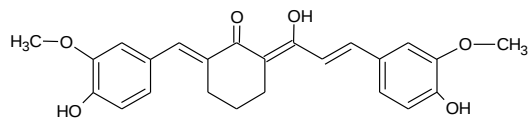
Farklı neoplastik koşulları temsil eden insan tümör hücre hatlarına (lösemi, melanoma, akciğer, kolon, santral sinir sistemi, yumurtalık, böbrek, prostat ve meme kanserine) karşı üç örnek bileşik; **2f** (Şekil 6), **3d** (Şekil 7) ve **3g** (Şekil 8) test edilmiştir ve bileşiklerin üçü de bütün hücre hatlarında sitotoksik etki göstermiştir. Antikanser ilaçların selektif toksisite göstermesi istenir, bileşiklerin tümü ve özellikle de **3g** bileşiği etkileyici bir seçicilik göstermiştir. Bu üç bileşiğin, diğer neoplastik hastalıklara oranla lösemide daha fazla toksisite gösterdiği sonucuna ulaşılmıştır [115]. 2-ariliden-5-(1-hidroksi-3-arilalliliden) siklopentanon ve 2-ariliden-5-(1-hidroksi-3-arilalliliden)-sikloheksanon bileşikleri seçici toksisite gösterebilen antikanser bileşiklere aday olarak önerilebilir [4].



Şekil 6. (2f)



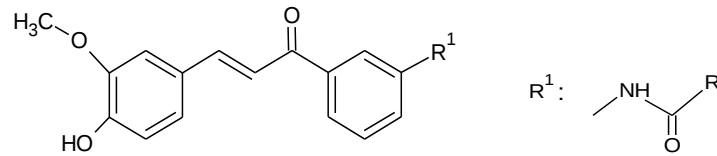
Şekil 7. (3d)



Şekil 8. (3g)

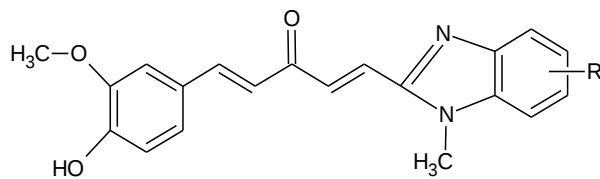
Moleküllerin çözünürlüğü ve polaritesi biyolojik aktivite ile son derece ilişkilidir. Kantitatif yapı-etki ilişkisi çalışmaları; aromatik halkanın oksijenasyonu ile meydana gelen polaritedeki artışın sitostatik aktivite için gerekli olduğunu göstermiştir [4].

Alkil amid ve aril amid fonksiyonel gruplarına sahip bir kurkumin analogunun (Şekil 9), anjiyogenezi inhibe ettiği [116] ve çoklu ilaç direncini tersine çevirdiği [117, 118] gösterilmiştir.

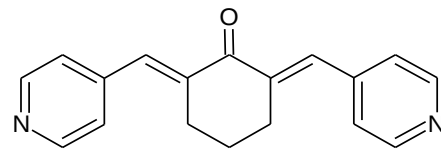


Şekil 9. Kurkumin analogu

Kurkumin türevlerinin yapı-etki ilişkilerine bakıldığında, feruloil yapısına sağ taraftan bağlanan fonksiyonel grupların biyolojik aktivite üzerine farklı yönde etki ettiği görülmüştür. Örneğin, amid bağlı bileşikler (Şekil 9) zayıf sitotoksikite gösterir oysa süstitüe benzimidazol grubuyla oluşturulan kurkumin analogu (Şekil 10) çeşitli kanser hücrelerine karşı güçlü sitotoksikite sergilemektedir [119].



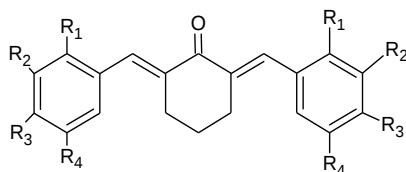
Şekil 10. Kurkumin analogu



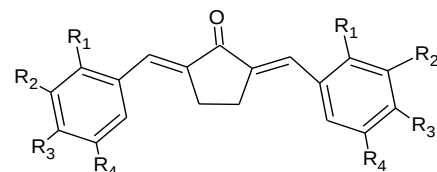
Şekil 11. Kurkumin analogu

Sikloheksanon yapısı taşıyan analoglar kurkumin ile karşılaştırıldığında bu analogların gelişmiş bir etkinliğe ve stabiliteye sahip olduğu bulunmuştur [120]. Piridin ile oluşturulan (Şekil 11) kurkumin analogu bileşiklerin de tümör hücre büyümesinde güçlü inhibitör etki gösterdiği tespit edilmiştir [121].

Wei ve arkadaşlarının yaptığı bir çalışmada da kurkuminden yola çıkarak 6 farklı kimyasal bileşik profili ortaya konulmuş ve bunların antikanser potansiyelleri kurkumin ile karşılaştırmalı olarak verilmiştir. Grup A (Şekil 12) bileşiklerinin, kurkumin ile karşılaştırıldığında PC-3, Panc-1 ve HT-29 hücrelerinde büyümeyi inhibe edici antikanser etkilerinin oldukça güçlü olduğu ve Grup B (Şekil 13) bileşiklerinin ise hücrelerdeki büyümeyi inhibe edici etkilerinin zayıf olduğu [122] belirlenmiştir.

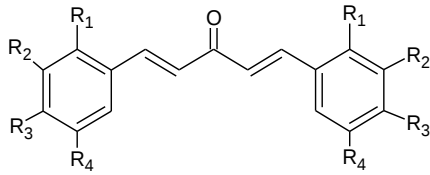


Şekil 12. Grup A

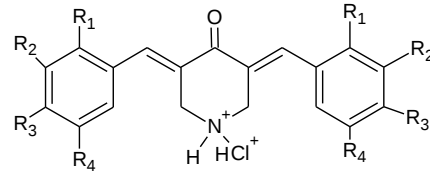


Şekil 13. Grup B

Grup C (Şekil 14)'deki 11 bileşikten 10'u kurkuminden daha güçlü antikanser etkiye sahip olduğu tespit edilmiştir. D (Şekil 15), E (Şekil 16) ve F (Şekil 17) grubu bileşiklerin hepsinin, kurkumin ya da Grup A bileşikleriyle karşılaştırıldığında, tümör hücre büyümesinde güçlü inhibitör etkileri olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar sikloheksanon; 4-piperidinon, tetrahidropiran-4-on ve tetrahidrotiyopiran-4-on ile yapılan süstitüsyonlarının; bu bileşiklerin etkinliğini güçlü bir şekilde artırdığını göstermektedir. Merkezdeki altı karbonlu halkanın 4-konumundaki azot, oksijen ya da kükürt gibi heteroatomların tümör hücre büyümesi üzerine inhibitör etkiyi arttığı düşünülmektedir [122].

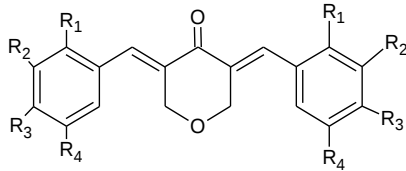


Şekil 14. Grup C

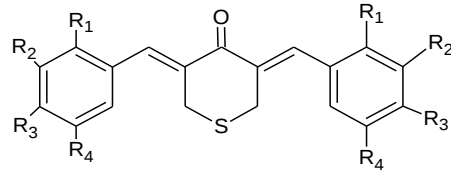


Şekil 15. Grup D

Kurkumin analoglarının farklı serileri arasında; bu bileşiklerdeki iki aromatik halka arasında çizgisel ya da halkasal bağlar olması aktivitede farklılıklara yol açmaktadır. Genel olarak; tetrahidrotiyopiran-4-on (Grup F) ya da tetrahidropiran-4-on (Grup E) grubu bileşikler en güçlü aktiviteyi gösteren bileşiklerdir. Piperidin-4-on (Grup D) ile oluşan bileşikler orta aktivite gösterirken, sikloheksanon (Grup A), aseton (Grup C) ya da siklopentanon (Grup B) grubu bileşikler daha az aktiftirler [122].



Şekil 16. Grup E



Şekil 17. Grup F

Grup E veya Grup F çekirdek yapısına sahip bileşiklerin kanser hücrelerinde diğer kurkumin analogu bileşiklerden daha güçlü etkiye sahip oldukları görülmüştür [122].

SONUÇ VE TARTIŞMA

Yapılan araştırmalar; kurkumin ve kurkumin analoglarının birçok kanser türünde etkili olduğunu göstermektedir. Bu derlemede de; kurkuminin birden fazla hücrel sinyal yolağını uyardığı ve çok sayıda moleküler hedefle etkileştiği bilgileri yer almaktadır. Normal hücre üzerine toksik etki göstermemesi, anti-neoplastik aktivitesinin yüksek olması, düşük molekül ağırlığına sahip olması, bu molekülü; potansiyel kemoterapötik bileşiklerin geliştirilmesinde ideal öncü molekül haline

getirmektedir [103, 24]. Ancak düşük biyoyararlanıma sahip olmasından dolayı analoglarının sentezlenmesi gerekmektedir.

Kurkuminin kimyasal yapısından yola çıkarak terapötik değeri ve biyoyararlanımı daha yüksek, toksik etkileri daha az bileşikler elde edilmeye çalışılmalıdır. Bu grup bileşiklerle yapılan preklinik ve klinik çalışmalar artırılmalı, yeni bileşikler geliştirilmeli ve denenmelidir.

KAYNAKLAR

1. Anand, P., Sundaram, C., Jhurani, S. Kunnumakkara, A.B., Aggarwal, B.B. (2008). Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “age-old” solution. *Cancer Letters*, 267, 133–164.
2. Cooper, T. H., Clark, J.G., Guzinski, J.A. (1994). In food phytochemicals for cancer prevention II: ACS Symposium Series; Ho, C.-T., Ed.; American Chemical Society: New York, 547, pp 231–236.
3. Sharma, R. A., Gescher, A.J., Steward, W.P. (2005). Curcumin: the story so far. *European Journal of Cancer*, 41, 1955–1968.
4. Youssef, D., Nichols, C. E., Cameron, T., Cameron, S., Balzarini, J., De Clercq, E., Jha, A. (2007). Design, synthesis, and cytostatic activity of novel cyclic curcumin analogues. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 5624–5629.
5. Aggarwal, B.B., Bhatt, I.D., Ichikawa, H., Ahn, K.S., Sethi, G., Sandur, S.K., Sundaram, C., Seeram, N., Shishodia, S. (2007). Curcumin – biological and medicinal properties, in: P.N. Ravindran, K.N. Babu, K. Sivaraman (Eds.), *Turmeric the Genus Curcuma*, CRC Press, NY, pp. 297–368.
6. Shao, Z.M., Shen, Z.Z., Liu, C.H., Sartippour, M.R., Go, V.L., Heber, D., Nguyen, M. (2002). Curcumin exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells. *International Journal of Cancer*, 98, 234–240.
7. Schindler, R., Mentlein, R. (2006). Flavonoids and vitamin E reduce the release of the angiogenic peptide vascular endothelial growth factor from human tumor cells, *Journal of Nutrition*, 136, 1477–1482.
8. Ramachandran, C., Fonseca, H.B., Jhabvala, P., Escalon, E.A., Melnick, S.J. (2002). Curcumin inhibits telomerase activity through human telomerase reverse transcriptase in MCF-7 breast cancer cell line. *Cancer Letters*, 184, 1–6.
9. Di, G.H., Li, H.C., Shen, Z.Z., Shao, Z.M. (2003). Analysis of antiproliferation of curcumin on human breast cancer cells and its mechanism. *Zhonghua Yi Xue Za Zhi*, 83, 1764–1768.
10. Bobrovnikova-Marjon, E.V., Marjon, P.L., Barbash, O., Vander Jagt, D.L., Abcouwer, S.F. (2004). Expression of angiogenic factors vascular endothelial growth factor and interleukin-

- 8/CXCL8 is highly responsive to ambient glutamine availability: role of nuclear factor-kappaB and activating protein-1. *Cancer Research.*, 64 4858–4869.
11. Aggarwal, B.B., Shishodia, S., Takada, Y., Banerjee, S., Newman, R.A., Bueso-ramos, C.E., Price, J.E. (2005). Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. *Clin. Cancer Research*, 11, 7490–7498.
 12. Yoon, H., Liu, R.H. (2007). Effect of selected phytochemicals and apple extracts on NF-kappaB activation in human breast cancer MCF-7 cells. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55, 3167– 3173.
 13. Bachmeier, B.E., Mohrenz, I.V., Mirisola, V., Schleicher, E., Romeo, F., Hohneke, C., Jochum, M., Nerlich, A.G., Pfeffer, U. (2008). Curcumin down-regulates the inflammatory cytokines CXCL1 and -2 in breast cancer cells via NF{kappa} B. *Carcinogenesis*, 29(4), 779-89.
 14. Hammamieh, R., Sumaida, D., Zhang, X., Das, R., Jett, M. (2007). Control of the growth of human breast cancer cells in culture by manipulation of arachidonate metabolism. *BMC Cancer*, 7, 138.
 15. Xia, X., Cheng, G., Pan, Y., Xia, Z.H., Kong, L.D. (2007). Behavioral, neurochemical, neuroendocrine effects of the ethanolic extract from *Curcuma longa* L.in the Mouse forced swimming test. *Journal of Ethnopharmacology*, 110, 356– 363.
 16. Liao, Z., Cox, J.D., Komaki, R. (2007). Radiochemotherapy of esophageal cancer. *Journal of Thoracic Oncology*, 2, 553–568.
 17. Rafiee, P., Ogawa, H.; Heidemann, J., Li, M.S., Aslam, M., Lamirand, T.H., Fisher, P.J., Graewin, S.J., Dwinell, M.B., Johnson, C.P., Shaker, R., Binion, D.G. (2003). Isolation and characterization of human esophageal microvascular endothelial cells: mechanisms of inflammatory activation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal Liver Physiology*, 285, 1277– 1292.
 18. Goel, A., Kunnumakkara, A.B., Aggarwal, B.B. (2008). Curcumin as Curecumin: from kitchen to clinic, *Biochemical Pharmacology*, 75(4), 787-809.
 19. Tunstall, R.G., Sharma, R.A., Perkins, S., Sale, S., Singh, R., Farmer, P.B., Steward, W.P., Gescher, A.J. (2006). Cyclooxygenase- 2 expression and oxidative DNA adducts in murine intestinal adenomas: modification by dietary curcumin and implications for clinical trials. *European Journal of Cancer*, 42, 415–421.
 20. Vietri, M., Pietrabissa, A., Mosca, F., Spisni, R., Pacifici, G.M. (2003). Curcumin is a potent inhibitor of phenol sulfotransferase (SULT1A1) in human liver and extrahepatic tissues. *Xenobiotica*, 33, 357–363.

21. Chen, Y.N., Cheng, C.C., Chen, J.C., Tsauer, W., Hsu, S.L. (2003). Norcantharidin-induced apoptosis is via the extracellular signal-regulated kinase and c-Jun-NH₂-terminal kinase signaling pathways in human hepatoma HepG2 cells. *British Journal of Pharmacology*, 140, 461–470.
22. Bae, M.K., Kim, S.H., Jeong, J.W., Lee, Y.M., Kim, H.S., Kim, S.R., Yun, I., Bae, S.K., Kim, K.W. (2006). Curcumin inhibits hypoxia-induced angiogenesis via down-regulation of HIF-1. *Oncology Reports*, 15, 1557–1562.
23. Choi, H., Chun, Y.S., Kim, S.W., Kim, M.S., Park, J.W. (2006). Curcumin inhibits hypoxia-inducible factor-1 by degrading aryl hydrocarbon receptor nuclear translocator: a mechanism of tumor growth inhibition. *Molecular Pharmacology*, 70, 1664–1671.
24. Aggarwal, B.B., Kumar, A., Bharti, A.C. (2003). Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer Research*, 23, 363–398.
25. Wang, W., Abbruzzese, J.L., Evans, D.B., Larry, L., Cleary, K.R., Chiao, P.J. (1999). The nuclear factor-kappa B RelA transcription factor is constitutively activated in human pancreatic adenocarcinoma cells. *Clinical Cancer Research*, 5, 119–127.
26. Li, L., Aggarwal, B.B., Shishodia, S., Abbruzzese, J., Kurzrock, R. (2004). 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*, 101, 2351–2362.
27. Khanbolooki, S., Nawrocki, S.T., Arumugam, T., Andtbacka, R., Pino, M.S., Kurzrock, R., Logsdon, C.D., Abbruzzese, J.L., McConkey D.J. (2006). Nuclear factor-kappaB maintains TRAIL resistance in human pancreatic cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 5, 2251–2260.
28. Kamohara, H., Takahashi, M., Ishiko, T., Ogawa, M., Baba, H. (2007). Induction of interleukin-8 (CXCL-8) by tumor necrosis factor-alpha and leukemia inhibitory factor in pancreatic carcinoma cells: impact of CXCL-8 as an autocrine growth factor. *International Journal of Oncology*, 31, 627–632.
29. Dhillon, N., Aggarwal, B.B., Newman, R.A., Wolff, R.A., Kunnumakkara, A.B., Abbruzzese, J.L., Hong, D.S., Camacho, L.H., Ng, C., Kurzrock, R. (2007). Curcumin and pancreatic cancer: phase II clinical trial experience. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 4599.
30. Wei, S.C., Lin, Y.S., Tsao, P.N., Wu-Tsai, J.J., Wu, C.H., Wong, J.M. (2004). Comparison of the anti-proliferation and apoptosis induction activities of sulindac, celecoxib, curcumin, and nifedipine in mismatch repair-deficient cell lines. *Journal of the Formosan Medical Association*, 103, 599–606.

31. Scott, D.W., Loo, G. (2004). Curcumin-induced GADD153 gene up-regulation in human colon cancer cells. *Carcinogenesis*, 25, 2155–2164.
32. Collett, G.P., Campbell, F.C. (2004). Curcumin induces c-jun Nterminal kinase-dependent apoptosis in HCT116 human colon cancer cells. *Carcinogenesis*, 25, 2183–2189.
33. Jeong, W.S., Kim, I.W., Hu, R., Kong, A.N. (2004). Modulation of AP-1 by natural chemopreventive compounds in human colon HT-29 cancer cell line. *Pharmaceutical Research*, 21, 649–660.
34. Chen, A., Xu, J., Johnson, A.C. (2006). Curcumin inhibits human colon cancer cell growth by suppressing gene expression of epidermal growth factor receptor through reducing the activity of the transcription factor Egr-1. *Oncogene*, 25, 278–287.
35. Wang, X., Wang, Q., Ives, K.L., Evers, B.M. (2006a). Curcumin inhibits neurotensin-mediated interleukin-8 production and migration of HCT116 human colon cancer cells. *Clinical Cancer Research*, 12, 5346–5355.
36. Lev-Ari, S., Maimon, Y., Strier, L., Kazanov, D., Arber, N. (2006). Down-regulation of prostaglandin E2 by curcumin is correlated with inhibition of cell growth and induction of apoptosis in human colon carcinoma cell lines. *Journal of the Society for Integrative Oncology*, 4, 21–26.
37. Moussavi, M., Assi, K., Gomez-Munoz, A., Salh, B. (2006). Curcumin mediates ceramide generation via the de novo pathway in colon cancer cells. *Carcinogenesis*, 27, 1636–1644.
38. Tamvakopoulos, C., Dimas, K., Sofianos, Z.D., Hatziantoniou, S., Han, Z., Liu, Z.L., Wyche, J.H., Pantazis, P. (2007). Metabolism and anticancer activity of the curcumin analogue, dimethoxycurcumin. *Clinical Cancer Research*, 13, 1269–1277.
39. Sun, M., Yang, Y., Li, H., Su, B., Lu, Y., Wei, Q., Fan, T. (2004). The effect of curcumin on bladder cancer cell line EJ *in vitro*. *Zhong Yao Cai*, 27, 848–850.
40. Kamat, A.M., Sethi, G., Aggarwal, B.B. (2007). Curcumin potentiates the apoptotic effects of chemotherapeutic agents and cytokines through down-regulation of nuclear factor-kappa B and nuclear factor-kappaB-regulated gene products in IFN-alpha-sensitive and IFN-alpha-resistant human bladder cancer cells. *Molecular Cancer Therapeutics*, 6, 1022–1030.
41. Park, C., Kim, G.Y., Kim, G.D., Choi, B.T., Park, Y.M., Choi, Y.H. (2006). Induction of G2/M arrest and inhibition of cyclooxygenase-2 activity by curcumin in human bladder cancer T24 cells. *Oncology Reports*, 15, 1225–1231.
42. Jiang, M.C., Yang-Yen, H.F., Yen, J.J., Lin, J.K. (1996). Curcumin induces apoptosis in immortalized NIH 3T3 and malignant cancer cell lines. *Nutrition and Cancer*, 26, 111–120.
43. Ramsewak, R.S., Dewitt, D.L., Nair, M.G. (2000). Cytotoxicity, antioxidant and anti-inflammatory activities of curcumins I-III from *Curcuma longa*. *Phytomedicine*, 7, 303–308.

44. Iqbal, M., Okazaki, Y., Okada, S. (2003). *In vitro* curcumin modulates ferric nitrilotriacetate (Fe-NTA) and hydrogen peroxide (H₂O₂)-induced peroxidation of microsomal membrane lipids and DNA damage. *Teratogenesis, Carcinogenesis, and Mutagenesis* 1, 151–160.
45. Sundram, V., Chauhan, S.C., Ebeling, M., Jaggi, M. (2012). Curcumin Attenuates B-Catenin Signaling in Prostate Cancer Cells through Activation of Protein Kinase D1. Ed. Masaru Katoh. *PLoS ONE* 7.4- e35368. *PMC*. Web. 10 June 2016.
46. Ghosh, J. (2003). Inhibition of arachidonate 5-lipoxygenase triggers prostate cancer cell death through rapid activation of c-Jun N-terminal kinase. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 307, 342–349.
47. Dorai, T., Dutcher, J.P., Dempster, D.W., Wiernik, P.H. (2004). Therapeutic potential of curcumin in prostate cancer-V: interference with the osteomimetic properties of hormone refractory C4-2B prostate cancer cells. *Prostate*, 60, 1– 17.
48. Abas, F., Hui, L.S., Ahmad, S., Stanslas, J., Israf, D.A., Shaari, K., lajis, N.H. (2006). Biological evaluation of curcumin and related diarylheptanoids. *Z. Naturforsch. C*, 61, 625–631.
49. Lin, L., Shi, Q., Nyarko, A.K., Bastow, K.F., Wu, C.C., Su, C.Y., Shih, C.C., Lee, K.H. (2006a). Antitumor agents. 250. Design and synthesis of new curcumin analogues as potential antiprostata cancer agents. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 3963–3972.
50. Lin, L., Shi, Q., Su, C.Y., Shih, C.C., Lee, K.H. (2006b). Antitumor agents 247. New 4-ethoxycarbonylethyl curcumin analogs as potential antiandrogenic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 14, 2527–2534.
51. Roy M., Chakraborty, S., Siddiqi, M., Bhattacharya, R.K. (2002). Induction of apoptosis in tumor cells by natural phenolic compounds. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 3, 61–67.
52. Chearwae, W., Anuchapreeda, S., Nandigama, K., Ambudkar, S.V., Limtrakul, P. (2004). Biochemical mechanism of modulation of human P-glycoprotein (ABCB1) by curcumin I, II, and III purified from turmeric powder. *Biochemical Pharmacology*, 68, 2043–2052.
53. Venkatraman, M., Anto, R.J., Nair, A., Varghese, M., Karunakaran, D. (2005). Biological and chemical inhibitors of NFkappaB sensitize SiHa cells to cisplatin-induced apoptosis. *Molecular Carcinogenesis*, 44, 51–59.
54. Divya, C.S., Pillai, M.R. (2006). Antitumor action of curcumin in human papillomavirus associated cells involves downregulation of viral oncogenes, prevention of NFkB and AP-1 translocation, and modulation of apoptosis. *Molecular Carcinogenesis*, 45, 320–332.
55. Limtrakul, P., Chearwae, W., Shukla, S., Phisalpong, C., Ambudkar, S.V. (2007). Modulation of function of three ABC drug transporters, P-glycoprotein (ABCB1), mitoxantrone resistance

- protein (ABCG2) and multidrug resistance protein 1 (ABCC1) by tetrahydrocurcumin, a major metabolite of curcumin. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 296, 85–95.
56. Syu, W.J., Shen, C.C., Don, M.J., Ou, J.C., Lee, G.H., Sun, C.M. (1998). Cytotoxicity of curcuminoids and some novel compounds from *Curcuma zedoaria*. *Journal of Natural Products*, 61, 1531–1534.
57. Guo, F., Xu, C.J. (2005). Progress on the study of mechanism of the direct action of TCM bioactive components on ovarian cancer. *Zhongguo Zhong Xi Yi Jie He Za Zhi*, 25, 1140–1144.
58. Nakagawa-Goto, K., Yamada, K., Nakamura, S., Chen, T.H., Chiang, P.C., Bastow, K.F., Wang, S.C., Spohn, B., Hung, M.C., Lee, F.Y., Lee, F.C., Lee, K.H. (2007). Antitumor agents. 258. Syntheses and evaluation of dietary antioxidant– taxoid conjugates as novel cytotoxic agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 17, 5204–5209.
59. Zheng, L.D., Tong, Q.S., Wu, C.H. (2002). Inhibitory effects of curcumin on apoptosis of human ovary cancer cell line A2780 and its molecular mechanism. *Ai Zheng*, 21, 1296–1300.
60. Zheng, L.D., Tong, Q.S., Wu, C.H. (2006). Growth inhibition and apoptosis inducing mechanisms of curcumin on human ovarian cancer cell line A2780. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 12, 126–131.
61. Zheng, L.; Tong, Q.; Wu, C. (2004). Growth-inhibitory effects of curcumin on ovary cancer cells and its mechanisms, *Journal of Huazhong University of Science and Technology*, 24, 55–58.
62. Shi, M., Cai, Q., Yao, L., Mao, Y., Ming, Y., Ouyang, G. (2006). Antiproliferation and apoptosis induced by curcumin in human ovarian cancer cells. *Cell Biology International*, 30, 221–226.
63. Weir, N.M., Selvendiran, K., Kutala, V.K., Tong, L., Vishwanath, S., Rajaram, M., Tridandapani, S., Anant, S., Kuppusamy, P. (2007). Curcumin induces G2/M arrest and apoptosis in cisplatin-resistant human ovarian cancer cells by modulating Akt and p38 MAPK. *Cell Biology International*, 6, 178–184.
64. Wahl, H., Tan, L., Griffith, K., Choi, M., Liu, J.R. (2007). Curcumin enhances Apo2L/TRAIL-induced apoptosis in chemoresistant ovarian cancer cells. *Gynecologic Oncology*, 105, 104–112.
65. Homesley, H.D., Filiaci, V., Markman, M., Bitterman, P., Eaton, L., Kilgore, L.C., Monk, B.J., Ueland, F.R. (2007). Phase III trial of ifosfamide with or without paclitaxel in advanced uterine carcinosarcoma: a Gynecologic Oncology Group Study. *Journal of Clinical Oncology*, 25, 526–531.
66. Yu, Z., Shah, D.M. (2007). Curcumin down-regulates Ets-1 and Bcl-2 expression in human endometrial carcinoma HEC-1- A cells. *Gynecologic Oncology*, 106, 541–548.

67. White, E.L., Ross, L.J., Schmid, S.M., Kelloff, G.J., Steele, V.E., Hill, D.L. (1998). Screening of potential cancer-preventing chemicals for inhibition of induction of ornithine decarboxylase in epithelial cells from rat trachea. *Oncology Reports*, 5, 717–722.
68. Ichiki, K., Mitani, N., Doki, Y., Hara, H., Misaki, T., Saiki, I. (2000). Regulation of activator protein-1 activity in the mediastinal lymph node metastasis of lung cancer. *Clinical and Experimental Metastasis*, 18, 539–545.
69. Radhakrishna Pillai, G., Srivastava, A.S., Hassanein, T.I., Chauhan, D.P., Carrier, E. (2004). Induction of apoptosis in human lung cancer cells by curcumin. *Cancer Letters*, 208, 163–170.
70. Atsumi, T., Fujisawa, S., Tonosaki, K. (2005a). Relationship between intracellular ROS production and membrane mobility in curcumin- and tetrahydrocurcumin-treated human gingival fibroblasts and human submandibular gland carcinoma cells. *Oral Diseases*, 11, 236–242.
71. Atsumi, T., Tonosaki, K., Fujisawa, S. (2006). Induction of early apoptosis and ROS-generation activity in human gingival fibroblasts (HGF) and human submandibular gland carcinoma (HSG) cells treated with curcumin. *Archives of Oral Biology*, 51, 913–921.
72. D'Ambrosio, S.M., Gibson-D'Ambrosio, R., Milo, G.E., Casto, B., Kelloff, G.J., Steele, V.E. (2000). Differential response of normal, premalignant and malignant human oral epithelial cells to growth inhibition by chemopreventive agents. *Anticancer Research*, 20, 2273–2280.
73. Rinaldi, A.L., Morse, M.A., Fields, H.W., Rothas, D.A., Pei, P., Rodrigo, K.A., Renner, R.J., Mallery, S.R. (2002). Curcumin activates the aryl hydrocarbon receptor yet significantly inhibits (–)-benzo(a)pyrene-7R-trans-7,8-dihydrodiol bioactivation in oral squamous cell carcinoma cells and oral mucosa. *Cancer Research*, 62, 5451–5456.
74. Atsumi, T., Murakami, Y., Shibuya, K., Tonosaki, K., Fujisawa, S. (2005b). Induction of cytotoxicity and apoptosis and inhibition of cyclooxygenase-2 gene expression, by curcumin and its analog, alpha-diisoeugenol. *Anticancer Research*, 25, 4029–4036.
75. Bhattacharyya, S., Mandal, D., Sen, G.S., Pal, S., Banerjee, S., Lahiry, L., Finke, J.H., Tannenbaum, C.S., Das, T., Sa, G. (2007). Tumor-induced oxidative stress perturbs nuclear factor-kappaB activity-augmenting tumor necrosis factor-alpha-mediated T-cell death: protection by curcumin. *Cancer Research*, 67, 362–370.
76. Kellner, C., Zunino, S.J. (2004). Nitric oxide is synthesized in acute leukemia cells after exposure to phenolic antioxidants and initially protects against mitochondrial membrane depolarization. *Cancer Letters*, 215, 43–52.
77. Bhaumik, S., Jyothi, M.D., Khar, A. (2000). Differential modulation of nitric oxide production by curcumin in host macrophages and NK cells. *FEBS Letters*, 483, 78–82.

78. Anuchapreeda, S., Thanarattanakorn, P., Sittipreechacharn, S., Tima, S., Chanarat, P., Limtrakul, P. (2006). Inhibitory effect of curcumin on MDR1 gene expression in patient leukemic cells. *Archives of Pharmacal Research*, 29, 866–873.
79. Wu, Y., Chen, Y., Xu, J., Lu, L. (2002). Anticancer activities of curcumin on human Burkitt's lymphoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi*, 24, 348–352.
80. Thompson, K.H., Bohmerle, K., Polishchuk, E., Martins, C., Toleikis, P., Tse, J., Yuen, V., McNeill, J.H., Orvig, C. (2004). Complementary inhibition of synoviocyte, smooth muscle cell or mouse lymphoma cell proliferation by a vanadyl curcumin complex compared to curcumin alone. *Journal of Inorganic Biochemistry*, 98, 2063–2070.
81. Skommer, J., Wlodkowic, D., Pelkonen, J. (2006). Cellular foundation of curcumin-induced apoptosis in follicular lymphoma cell lines. *Experimental Hematology*, 34, 463–474.
82. Uddin, S., Hussain, A.R., Manogaran, P.S., Al-Hussain, K., Platanias, L.C., Gutierrez, M.I., Bhatia, K.G. (2005). Curcumin suppresses growth and induces apoptosis in primary effusion lymphoma. *Oncogene*, 24, 7022–7030.
83. Thomas, R.K., Sos, M.L., Zander, T., Mani, O., Popov, A., Berenbrinker, D., Smola-Hess, S., Schultze, J.L., Wolf, J. (2005). Inhibition of nuclear translocation of nuclear factor-kappaB despite lack of functional I-kappa-Balpha protein overcomes multiple defects in apoptosis signaling in human B-cell malignancies. *Clinical Cancer Research*, 11, 8186–8194.
84. Liu, B., Bai, Q.X., Chen, X.Q., Gao, G.X., Gu, H.T. (2007). Effect of curcumin on expression of survivin, Bcl-2 and Bax in human multiple myeloma cell line. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 15, 762–766.
85. Labbozzetta, M., Notarbartolo, M., Poma, P., Giannitrapani, L., Cervello, M., Montalto, G., D'Alessandro, N. (2006). Significance of autologous interleukin-6 production in the HA22T/VGH cell model of hepatocellular carcinoma. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1089, 268–275.
86. Wang, Y.D., Hu, Y., Sun, C.Y. (2006b). Inhibitory effect of curcumin on angiogenesis induced by brain derived neurotrophic factor from multiple myeloma cells. *Zhongguo Shi Yan Xue Ye Xue Za Zhi*, 14, 70–74.
87. Sun, A., Shoji, M., Lu, Y.J., Liotta, D.C., Snyder, J.P. (2006). Synthesis of EF24-tripeptide chloromethyl ketone: a novel curcumin-related anticancer drug delivery system. *Journal of Medicinal Chemistry*, 49, 3153–3158.
88. Iersel, M.L., Ploemen, J.P., Struik, I., van Amersfoort, C., Keyzer, A.E., Schefferlie, J.G., van Bladeren, P.J. (1996). Inhibition of glutathione S-transferase activity in human melanoma cells by alpha,beta-unsaturated carbonyl derivatives. Effects of acrolein, cinnamaldehyde, citral,

- crotonaldehyde, curcumin, ethacrynic acid, and trans-2-hexenal. *Chemico-Biological Interactions*, 102, 117–132.
89. Siwak, D.R., Shishodia, S., Aggarwal, B.B., Kurzrock, R. (2005). Curcumin-induced antiproliferative and proapoptotic effects in melanoma cells are associated with suppression of I κ B kinase and nuclear factor κ B activity and are independent of the B-Raf/mitogen-activated/extracellular signal-regulated protein kinase pathway and the Akt pathway. *Cancer*, 104, 879–890.
90. Marin, Y.E., Wall, B.A., Wang, S., Namkoong, J., Martino, J.J., Suh, J., Lee, H.J., Rabson, A.B., Yang, C.S., Chen, S., Ryu, J.H. (2007). Curcumin downregulates the constitutive activity of NF- κ B and induces apoptosis in novel mouse melanoma cells. *Melanoma Research*, 17, 274–283.
91. Depeille, P., Cuq, P., Mary, S., Passagne, I., Evrard, A., Cupissol, D., Vian, L. (2004). Glutathione S-transferase M1 and multidrug resistance protein 1 act in synergy to protect melanoma cells from vincristine effects. *Molecular Pharmacology*, 65, 897–905.
92. Depeille, P., Cuq, P., Passagne, I., Evrard, A., Vian, L. (2005). Combined effects of GSTP1 and MRP1 in melanoma drug resistance. *British Journal of Cancer*, 93, 216–223.
93. Kumar Mitra, A., Krishna, M. (2004). *In vivo* modulation of signaling factors involved in cell survival. *Journal of Radiation Research*, (Tokyo) 45, 491–495.
94. Ambegaokar, S.S., Wu, L., Alamshahi, K., Lau, J., Jazayeri, L., Chan, S., Khanna, P., Hsieh, E., Timiras, P.S. (2003). Curcumin inhibits dose-dependently and time-dependently neuroglial cell proliferation and growth. *Neuro Endocrinology Letters*, 24, 469–473.
95. Nagai, S., Kurimoto, M., Washiyama, K., Hirashima, Y., Kumanishi, T., Endo, S. (2005). Inhibition of cellular proliferation and induction of apoptosis by curcumin in human malignant astrocytoma cell lines. *Journal of Neuro-Oncology*, 74, 105–111.
96. Karmakar, S., Banik, N.L., Ray, S.K. (2007). Curcumin suppressed anti-apoptotic signals and activated cysteine proteases for apoptosis in human malignant glioblastoma U87MG cells. *Neurochemical Research*, 32, 2103–2113.
97. Dhandapani, K.M., Mahesh, V.B., Brann, D.W. (2007). Curcumin suppresses growth and chemoresistance of human glioblastoma cells via AP-1 and NF κ B transcription factors. *Journal of Neurochemistry*, 102, 522–538.
98. Aoki, H., Takada, Y., Kondo, S., Sawaya, R., Aggarwal, B.B., Kondo, Y. (2007). Evidence that curcumin suppresses the growth of malignant gliomas *in vitro* and *in vivo* through induction of autophagy: role of Akt and extracellular signal-regulated kinase signaling pathways. *Molecular Pharmacology*, 72, 29–39.

99. Garcia-Alloza, M., Borrelli, L.A., Rozkalne, A., Hyman, B.T., Bacskai, B.J. (2007). Curcumin labels amyloid pathology *in vivo*, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *Journal of Neurochemistry*, 102, 1095–1104.
100. Cheng, A.L., Hsu, C.H., Lin, J.K., Hsu, M.M., Ho, Y.F., Shen, T.S., Ko, J.Y., Lin, J.T., Lin, B.R., Ming-Shiang, W., Yu, H.S., Lee, S.H., Chen, G.S., Chen, T.M., Chen, C.A., Lai, M.K., Pu, Y.S., Pan, M.H., Wang, Y.J., Tsai, C.C., Hsiesh, C.Y. (2001). Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Research*, 21, 2895–2900.
101. Sharma, R.A., McLelland, H.R., Hill, K.A., Ireson, C.R., Euden, S.A., Manson, M.M., Pirmohamed, M., Marnett, L.J., Gescher, A.J., Steward, W.P. (2001). Pharmacodynamic and pharmacokinetic study of oral Curcuma extract in patients with colorectal cancer. *Clinical Cancer Research*, 7, 1894–1900.
102. Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., Srinivas, P. S. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Medica*, 64, 353–356.
103. Kelloff, G., Crowell, J., Hawk, E. (1996). Clinical development plan: curcumin. *Journal of Cellular Biochemistry*, 26, 72–85.
104. Wang, H., Mao, Y., Chen, A.Y., Zhou, N., LaVoie, E.J., Liu, L.F. (2001). Stimulation of topoisomerase II-mediated DNA damage via a mechanism involving protein thiolation. *Biochemistry*, 40, 3316–3323.
105. Arbiser, J. A., Klauber, N., Rohan, R., van Leeuwen, R., Huang, M. T., Fisher, C., Flynn, E., Byers, H. R. (1998). Curcumin is an *in vivo* inhibitor of angiogenesis. *Molecular Medicine*, 4, 376–383.
106. Singletary, K., MacDonald, C., Iovinelli, M., Fisher, C., Walling, M. (1998). Effect of the beta-diketones diferuloylmethane (curcumin) and dibenzoylmethane on rat mammary DNA adducts and tumors induced by 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Carcinogenesis*, 19, 1039-1043.
107. Dinkova-Kostova, A.T., Abeygunawardana, C., Talalay, P. (1998). Chemoprotective properties of phenylpropenoids, bis(benzylidene)cycloalkanones, and related Michael reaction acceptors: correlation of potencies as phase 2 enzyme inducers and radical scavengers. *Journal of Medicinal Chemistry*, 41, 5287–5296.
108. Anto, R.J., Mukhopadhyay, A., Denning, K., Aggarwal, B.B. (2002). Curcumin (diferuloylmethane) induces apoptosis through activation of caspase-8, BID cleavage and cytochrome c release: its suppression by ectopic expression of Bcl-2 and Bcl-xl. *Carcinogenesis* 23, 143–150.

109. Adams, B.K., Ferstl, E.M., Davis, M.C., Herold, M., Kurtkaya, S., Camalier, R.F., Hollingshead, M.G., Kaur, G., Sausville, E.A., Rickles, F.R., Snyder, J.P., Liotta, D.C., Shoji, M. (2004). Synthesis and biological evaluation of novel curcumin analogs as anti-cancer and anti-angiogenesis agents. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 12, 3871–3883.
110. Wang, Y.J., Pan, M.H., Cheng, A.L., Lin, L.I., Ho, Y.S., Hsieh, C.Y., Lin, J.K. (1997). Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 15, 1867–1876.
111. Pan, M.H.; Huang, T.M.; Lin, J.K. (1999). Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metabolism & Disposition*, 27, 486–494.
112. Asai, A., Miyazawa, T. (2000). Occurrence of orally administered curcuminoid as glucuronide and glucuronide/sulfate conjugates in rat plasma. *Life Sciences*, 67, 2785–2793.
113. Ireson, C.R., Jones, D. J.L., Orr, S.; Coughtrie, M.W.H., Boocock, D.J., Williams, M.L., Farmer, P.B., Steward, W.P., Gescher, A.J. (2002). Metabolism of the cancer chemopreventive agent curcumin in human and rat intestine. *Cancer Epidemiology, Biomarkers & Prevention*, 11, 105–111.
114. Pandeya, S.N., Dimmock, J.R. (1997). In *An Introduction to Drug Design*; New Age International Publishers Limited: New Delhi, p. 60.
115. Boyd, M.R.; Paull, K.D. (1995). Some practical considerations and applications of the national cancer institute in vitro anticancer drug discovery screen. *Drug Development Research*, 34, 91–109.
116. Woo, H.B., Shin, W.S., Lee, S. Ahn, C.M. (2005). Synthesis of novel curcumin mimics with asymmetrical units and their anti-angiogenic activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 15, 3782–3786.
117. Kim, Y.K., Song, Y.J., Seo, D.W., Kang, D.W., Lee, H.Y., Rhee, D.K., Han, J.W., Ahn, C.M., Lee, S., Kim, S.N. (2007). Reversal of multidrug resistance by 4-chloro-N-(3-((E)-3-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)acryloyl)phenyl)benzamide through the reversible inhibition of P-glycoprotein. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 355, 136–142.
118. Um, Y., Cho, S., Woo, H.B., Kim, Y.K., Kim, H., Ham, J., Kim, S.N., Ahn, C.M., Lee, S. (2008). Synthesis of curcumin mimics with multidrug resistance reversal activities. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 16, 3608.
119. Woo, H.B., Um, Y., Park, K.S., Ham, J., Ahn, C.M., Lee, S. (2012). Synthesis of substituted benzimidazolyl curcumin mimics and their anticancer activity. *Bioorganic & Medicinal Chemistry Letters*, 22, 933.

120. Liang, G., Shao, L., Wang, Y., Zhao, C., Chu, Y., Xiao, J., Zhao, Y., Li, X., Yang, S. (2009). Exploration and synthesis of curcumin analogues with improved structural stability both in vitro and in vivo as cytotoxic agents *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, 17, 2623-2631.
121. Somers-Edgar, T.J., Taurin, S., Larsen, L., Chandramouli, A., Nelson, M.A., Rosengren, R. (2011). Mechanisms for the activity of heterocyclic cyclohexanone curcumin derivatives in estrogen receptor negative human breast cancer cell lines. *Investigational New Drugs Journal*, 29, 87-97.
122. Wei, X., Du, Z.Y., Zheng, X., Cui, X.X., Conney, A.H., Zhang, K. (2012). Synthesis and evaluation of curcumin-related compounds for anticancer activity. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 53, 235-245.