

ارتباط بین بیان ژن های *Bcl-2* و *wnt-1* در سلول های آدنوکارسینومای معده تیمار شده با عصاره زردچوبه

مهتدی غلامی غیبی^۱، زهرا دیلمی خیابانی^۲

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد ژنتیک، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد زنجان، زنجان، ایران.
۲- استادیار، گروه زیست شناسی، دانشگاه آزاد اسلامی، واحد زنجان، زنجان، ایران. نویسنده مسئول:
Zdeilami@iau.ac.ir

تاریخ پذیرش: ۱۴۰۴/۰۴/۲۱

تاریخ دریافت: ۱۴۰۴/۰۳/۲۸

چکیده

زمینه و هدف: سرطان معده، به عنوان یکی از شایع ترین انواع سرطان در سراسر جهان بوده و یکی از علل پیشرو در مرگ و میر مرتبط با سرطان محسوب می شود. این بیماری ناهمگونی قابل توجهی در سطوح ژنتیکی، سلولی و بافتی از خود نشان می دهد. ژن *wnt-1* در صورت بیان غیرطبیعی، در فرآیندهای تومورزایی نقش دارد. همچنین *Bcl-2* که یک پروتئین ضد آپوپتوز است، با بقای سلول های سرطانی مرتبط بوده و با تسهیل مقاومت به آپوپتوز، روند درمان را با چالش مواجه می کند. مطالعات اخیر نشان می دهند که عصاره زردچوبه ممکن است مکانیسم درمانی در سرطان، به ویژه در زمینه سرطان معده را داشته باشد. هدف از این مطالعه، بررسی بیان ژن های *wnt-1* و *Bcl-2* در رده سلولی AGS تیمار شده با عصاره زردچوبه و ارتباط بیان این ژن ها است.

مواد و روش ها: برای این کار، سلول های AGS در محیط DMEM حاوی ۱۰٪ FBS، ۱٪ پنی استرپ و در شرایط ۵٪ CO₂ و رطوبت ۸۵٪ کشت داده شدند. سپس سلول ها به مدت ۴۸ و ۷۲ ساعت با غلظت های ۸۰۰، ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر از عصاره زردچوبه تیمار شدند. سپس استخراج RNA و سنتز cDNA با استفاده از کیت های مربوطه انجام شد. بیان ژن ها با استفاده از تکنیک Real-time PCR مورد بررسی قرار گرفت. ژن GAPDH به عنوان کنترل داخلی استفاده شد. **نتایج:** مطالعه حاضر نشان داد که بیان هر دو ژن در تمام تیمارها کاهش یافته و بیشترین کاهش برای *Bcl-2* و *wnt-1* به ترتیب با ۷۶٪ و ۵۲٪ در غلظت های ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر پس از ۷۲ ساعت تیمار عصاره زردچوبه مشاهده شد. **نتیجه گیری:** در این مطالعه مشخص شد که زردچوبه بیان ژن های ضد آپوپتوز مانند *Bcl-2* و *wnt-1* را کاهش داده و در نتیجه می تواند یسرفت آپوپتوز در سلول های سرطانی را افزایش دهد.

کلمات کلیدی: سرطان معده، *Bcl-2*، *wnt-1*، عصاره زردچوبه، AGS.

مقدمه

سرطان آدنوکارسینوم معده به عنوان یکی از شایع ترین انواع سرطان در سراسر جهان شناخته شده و یکی از عوامل پیشرو در مرگ و میرهای مرتبط با سرطان محسوب می شود. این بیماری، ناهمگونی قابل توجهی در سطوح ژنتیکی، سلولی و ساختاری از خود نشان می دهد که درمان آن را با چالش های مهمی مواجه می سازد (۲۱ و ۲) مسیر سیگنالینگ Wnt که نقش حیاتی در فرآیندهای سلولی مختلف از جمله تکثیر، تمایز و آپوپتوز ایفا می کند. فعال سازی غیرطبیعی مسیر سیگنالینگ Wnt/ β -catenin با شروع تومور، پیشرفت و متاستاز در موارد آدنوکارسینوم معده مرتبط بوده است (۳-۵)

تحقیقات نشان می دهند که اعضای خانواده Wnt از جمله Wnt-1، در بیشتر سرطان معده افزایش بیان داشته و در رفتار تهاجمی تومور از جمله افزایش پتانسیل متاستازی و مقاومت به درمان ها نقش دارند (۳،۷). علاوه بر این، اختلال در تنظیم مسیر سیگنالینگ Wnt با افزایش بیان پروتئین های ضد آپوپتوز مانند Bcl-2 مرتبط است که نقش مهمی در بقای سلول های سرطانی و مقاومت به شیمی درمانی ایفا می کند (۵ و ۴). تعامل بین Wnt-1 و Bcl-2 در سلول های آدنوکارسینوم معده بسیار حائز اهمیت است، چرا که می تواند دیدگاهی را در مورد مکانیسم های مقاومت تومور و پیشرفت بیماری آشکار کند.

شیوع سرطان معده، به ویژه در شرق آسیا به طور قابل توجهی بالا است و یک نگرانی عمده در حوزه سلامت عمومی محسوب می شود (۲). علی رغم پیشرفت های تکنولوژی پزشکی، کارایی کلی درمان بهبود محسوسی نیافته و بسیاری از بیماران به دلیل عدم وجود روش های غربالگری مؤثر و علائم اولیه، در مراحل پیشرفته بیماری تشخیص داده می شوند (۱،۷). بنابراین، بررسی راهکارهای درمانی نوآورانه از جمله ترکیبات طبیعی مانند عصاره زردچوبه، می تواند با هدف

قرار دادن مسیرهایی مانند Wnt-1 و Bcl-2، راه های جدیدی برای افزایش کارایی درمان در سرطان معده فراهم کند (۹،۱۵)

عصاره زردچوبه به دلیل خواص بالقوه ضدسرطانی خود، به ویژه در زمینه سرطان های دستگاه گوارش، از جمله آدنوکارسینوم معده، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. کورکومین، که به طور سنتی برای خواص دارویی خود مورد استفاده قرار می گرفته، اثرات ضدالتهاب، آنتی اکسیدان و ضد میکروب را نشان داده است (۱۶،۱۷) مطالعات اخیر، کارایی زردچوبه، در مداخله و تعدیل مسیرهای سیگنالی بیان ژن ها، برای جلوگیری از پیشرفت سرطان های مختلف را نشان داده است (۷،۱۸) تحقیقات نشان داده اند که عصاره زردچوبه در سرطان های مختلف، اثرات ضدتومور و ضدمتاستازی قابل توجهی نشان می دهد. در مطالعات سرطان کولورکتال، نشان داده شده که عصاره زردچوبه با القای سیتوتوکسیسیته، کاهش تحرک و مهاجرت سلولی از طریق چندین مسیر سیگنالی از جمله ERK و STAT3، عمل می کند [۷]. علاوه بر این، مطالعات نشان می دهند که عصاره زردچوبه می تواند بیان رسپتور CXCR4 (CXC motif 4) که نقش کلیدی در متاستاز تومور ایفا می کند را مهار کند (۷). در این مطالعه، سطوح بیان ژن های wnt-1 و Bcl-2 در سلول های سرطان آدنوکارسینوم معده (AGS) که با غلظت های مختلف عصاره زردچوبه تیمار شده بودند، مورد ارزیابی قرار گرفت. افزایش بیان این ژن ها، در مطالعات اخیر گزارش شده است (۴،۵،۱۷،۱۸).

مواد و روش ها :

عصاره گیری زرد چوبه

در این مطالعه تجربی، ابتدا گیاه زردچوبه در آزمایشگاه زیست شناسی گیاهی دانشگاه مورد شناسایی و تایید قرار گرفت. عمل عصاره گیری به روش ماسراسیون (خیساندن) انجام گرفت. ریزوم های خشک

چاهکی، تیمار عصاره زرد چوبه آغاز می‌گردد. یک چاهک بدون اضافه کردن عصاره دارویی به عنوان کنترل جهت بررسی بیان ژن های مورد مطالعه در حالت عادی در نظر گرفته شد. چاهک‌های دیگر با غلظت‌های ۸۰۰، ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ میکرو گرم بر میلی لیتر ($\mu\text{g/mL}$) از عصاره زرد چوبه تیمار گردید. محیط کشت سلول تخلیه شده و مقادیر محیط کشت جدید و عصاره زرد چوبه به هر چاهک اضافه شد.

استخراج RNA و سنتز cDNA

استخراج RNA Total توسط RNX در دوزهای ۴۸ و ۷۲ ساعته به روش زیر انجام گرفت. استخراج RNA Total توسط کیت استخراج RNA (RNX-Plus سیناژن) از کشت سلول انجام گردید و پس از آن میزان غلظت و خلوص RNA با استفاده از دستگاه اسپکتروفتومتر و طول موج ۲۶۰nm بررسی شد. همچنین کیفیت RNA های استخراج شده با ژل آگارز بررسی گردید. کیت سنتز cDNA از شرکت پیشگام Cat.No:601-727 خریداری شد. در هر میکروتیوب مقدار ۲ μl RNA و ۱۰ μl mastermix آماده و ddH₂O ۸۰ μl اضافه گردید. توالی نوکلئوتیدی مربوط به رونوشت های ژن های Bcl-2، Wnt-1 و ژن رفرنس GAPDH با نرم افزار های Primer 3 و Gene runner طراحی گردید.

شده زردچوبه توسط. آسیاب برقی پودر گردید. ۲۵۰ گرم از پودر در ۱۲۵ سی سی آب مقطر حل کردیم سپس در یک فانل فویل گرفته شده در درمای ۴- به مدت ۳۶ ساعت نگهداری شد. بعد از ۳۶ ساعت مایع با ۲۰۰۰۰ دور در ۵ دقیقه سانتریفیوژ شد و بعد از سانتریفیوژ مایع رویی درون بشر ریخته شد و درون دستگاه روتاری قرار گرفت تا زمانی که محلول غلیظ شود. محلول بعد از غلیظ شدن از فیلترغشایی ۰/۲ عبور داده شد و در میکروتیوب های ۰/۲ میکرونی استریل شده و در میکروتیوب های استریل تقسیم و تا زمان استفاده در دمای ۲۱- درجه سلسیوس نگهداری شد.

کشت و تیمار سلول های AGS

یک فلاسک ۲۵T حاوی سلول های AGS (Adenogastric cancer cells) از مرکز ملی ذخایر ژنتیکی و زیستی ایران خریداری گردید. محیط کشت کامل شامل ۸۹٪ DMEM که حاوی گلوکز و L-Glutamine، (high=4.5g/LD-Glu) و پپروات بوده و ۱۰٪ سرم FBS و ۱٪ آنتی بیوتیک (pen/strep)، مورد استفاده قرار گرفت. در ابتدا سلول ها با PBS شستشو و سپس تریپسینه شده تا از سطح فلاسک جدا شوند. سانتریفیوژ با دور ۱۰۰۰RPM به مدت ۵ دقیقه انجام شده و رسوب سلولی در مقدار مناسبی از محیط کشت کامل به حالت سوسپانسیون در آمد. ۲۴ ساعت پس از کشت سلول در پلیت‌های ۱۲

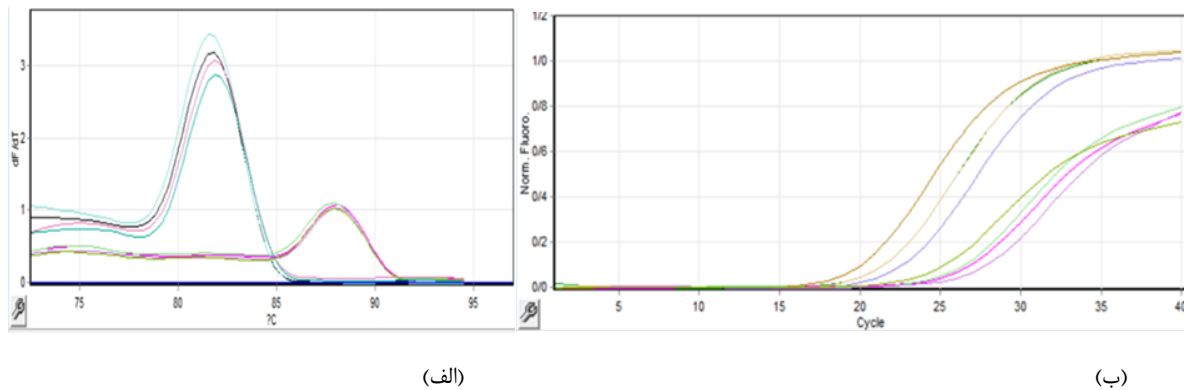
جدول ۱- توالی پرایمر های PCR

Primer	Oligo sequences 5'→ 3'
Bcl-2 F	TTGTGGCCTTCTTTGAGTTCGGTG
Bcl-2 R	GGTGCCGTTTCAGGT ACTCAGTCA
WNT1_F	CTCTCTTCTTCCCCTTTGTC
WNT1_R	AACTCGTGGCTCTGTATCC
GAPDH_F	ACCCAGAAGACTGTGGATGG
GAPDH_R	TCTAGACGGCAGGTCAGGTC

واکنش Real time PCR

نسبت اجزاء تشکیل دهنده برای ساخت Master Mix :
 SYBR Green Mix ۱۲/۵ ماکرولیتتر و ۱ ماکرولیتتر از هر پرایمر Forward و Reverse و حجم نهایی پس از اضافه کردن cDNA به ۲۵ میکرولیتر رسید.
 برنامه واکنش Real time PCR به صورت گرمادهی اولیه در ۹۵ درجه سانتی گراد به مدت ۱۵ دقیقه که در این مرحله Hot start Taq polymerase فعال می شود،

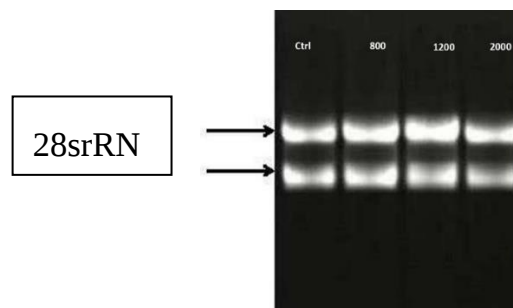
دمای ۹۴ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه، ۶۰ درجه ۳۰ ثانیه، دمای ۷۲ درجه سانتیگراد به مدت ۳۰ ثانیه که به مدت ۳۵ چرخه تکرار شد. واکنش ها از نوع Relative Quantification انجام گرفت که در آن بیان ژن هدف با یک ژن خانه دار (House keeping) *GAPDH* (Glyceraldehyde phosphate dehydrogenase) به عنوان کنترل داخلی مقایسه گردید. (شکل ۱- نمونه منحنی ذوب و منحنی تکثیر) (جدول ۱- توالی پرایمر ها).



شکل ۱- نمونه ای از منحنی تکثیر (الف) و منحنی ذوب (ب) ژن های *wnt-1* و *Bcl-2*

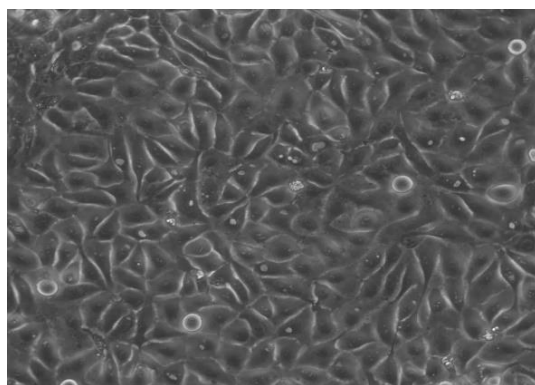
نتایج:

تمام RNA های تخلیص شده دارای خلوص بالا بوده و نتایج ژل الکتروفورز وجود باند های 28srRNA و 18srRNA را تایید کرد که بیانگر سالم بودن تمام RNA های خالص شده تحقیق بودند (شکل ۲).

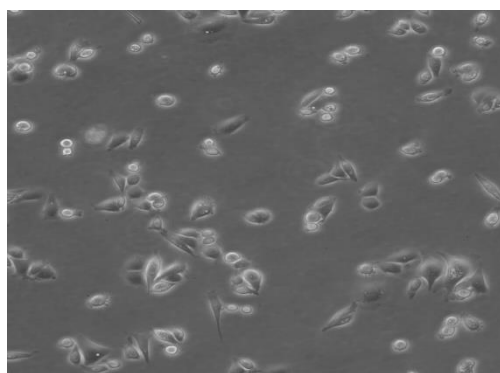


شکل ۲- نمونه ای از نتایج ژل الکتروفورز RNA های تخلیص شده از سلول های AGS تیمار شده با عصاره زردچوبه

زنده مشاهده گردید. این میزان، وابسته به غلظت بوده و در غلظت ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم/میلی لیتر، بیشترین کاهش سلول های زنده مشاهده گردید (شکل ۲).



تأثیر عصاره زردچوبه بر زنده ماندن سلول ها در غلظت های مختلف عصاره زردچوبه شامل ۸۰۰، ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم / میلی لیتر که بر روی سلول های AGS اضافه شد، کاهش محسوس تعداد سلول های



شکل ۲- تصویر میکروسکوپی سلول های AGS تیمار نشده (سمت راست) و تیمار شده با غلظت ۲۰۰۰ $\mu\text{g/ml}$ عصاره زردچوبه (سمت چپ)

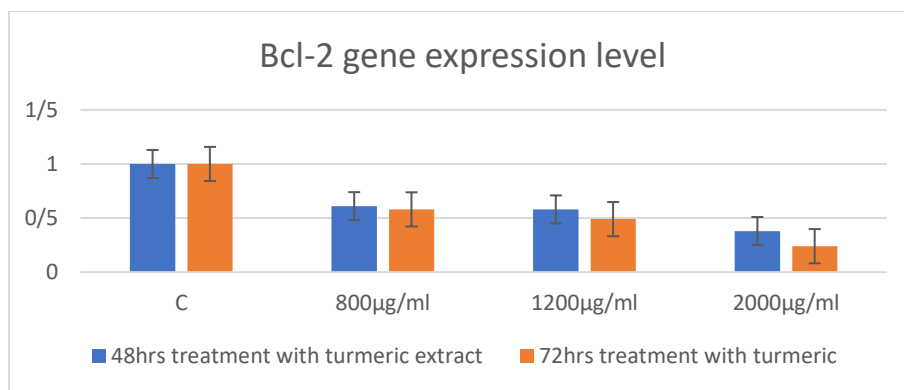
ساعت کاهش به ترتیب ۳۹٪، ۴۲٪ و ۶۲٪ و تیمار ۷۲ ساعت به ترتیب ۴۲٪، ۵۱٪ و ۷۶٪ کاهش در بیان ژن *Bcl-2* را نشان داد. بیشترین کاهش در غلظت ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر و در تیمار ۷۲ ساعت با ۷۶٪ مشاهده شد (جدول ۲، نمودار ۱)

میزان بیان ژن *Bcl2*

تیمار سلول های AGS با عصاره زردچوبه در سه غلظت ۸۰۰، ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر، در دو بازه زمانی ۴۸ و ۷۲ ساعت، بر سطح بیان ژن های *Bcl-2* تأثیر گذاشت. بیان ژن *Bcl-2* در تمام غلظت های عصاره زردچوبه، مقایسه با گروه کنترل کاهش نشان داد. تیمار ۴۸

جدول ۲- میزان بیان ژن *Bcl-2* در دو بازه زمانی ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار با غلظت های مختلف عصاره زردچوبه

Sample (48hrs treatment)	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	Sample (72hrs treatment)	$2^{-\Delta\Delta Ct}$
Control	1	Control	1
800 $\mu\text{g/ml}$	0.61	800 $\mu\text{g/ml}$	0.58
1200 $\mu\text{g/ml}$	0.58	1200 $\mu\text{g/ml}$	0.49
2000 $\mu\text{g/ml}$	0.38	2000 $\mu\text{g/ml}$	0.24



نمودار ۱- میزان بیان ژن *Bcl-2* در دو بازه زمانی ۴۸ (A) و ۷۲ (B) ساعت تیمار شده با عصاره زردچوبه

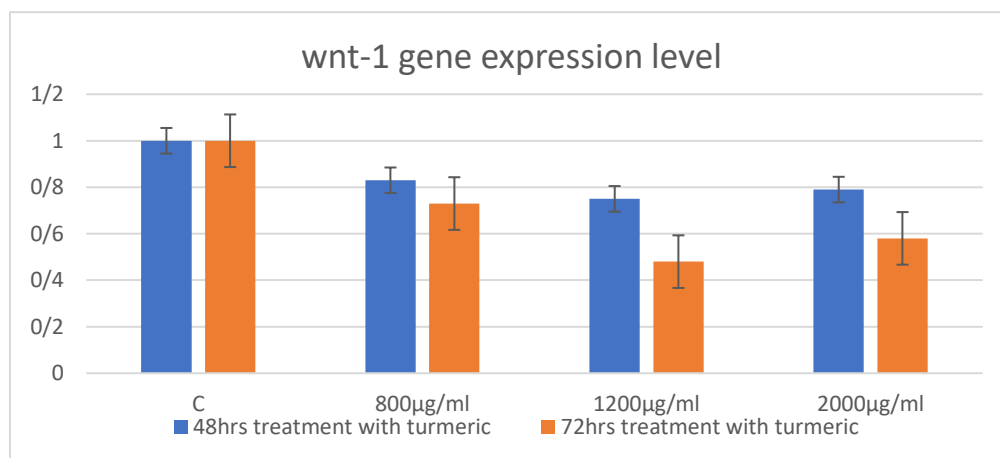
ترتیب کاهش ۲۷٪، ۵۲٪ و ۴۲٪ گردید. که در این میان، بیشترین کاهش بیان ژن *wnt-1* (۵۲٪) در غلظت ۱۲۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر و پس از ۷۲ ساعت تیمار مشاهده گردید (جدول ۳ و نمودار ۲).

میزان بیان ژن *wnt-1*

به طور مشابه، تیمار با عصاره زردچوبه باعث کاهش بیان ژن *wnt-1* در تمامی غلظت ها شد. تیمار ۴۸ ساعت در غلظت های ۸۰۰ و ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر، به ترتیب ۲۶٪، ۱۶٪ و ۲۱٪ کاهش و تیمار ۷۲ ساعت به

جدول ۳: میزان بیان ژن *wnt-1* : پس از ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار با عصاره زردچوبه.

Sample (48hrs treatment)	$2^{-\Delta\Delta Ct}$	Sample (72hrs treatment)	$2^{-\Delta\Delta Ct}$
Control	1	Control	1
800 µg/ml	0.74	800 µg/ml	0.73
1200 µg/ml	0.84	1200 µg/ml	0.48
2000 µg/ml	0.79	2000 µg/ml	0.58



نمودار ۲- میزان بیان ژن *wnt-1* در دو بازه زمانی ۴۸ و ۷۲ ساعت تیمار شده با عصاره زردچوبه.

بحث

مطالعه ارتباط بین بیان ژن های *Bcl-2* و *Wnt-1* در سلول های آدنوکارسینوم معده (AGS) تیمار شده با عصاره زردچوبه، مسیر تحقیقاتی مهمی، در درمان سرطان معده را نشان می دهد. پژوهش ها نشان می دهند که درمان با عصاره زردچوبه می تواند منجر به کاهش بیان *wnt-1* گردد و در نتیجه فعال سازی غیرطبیعی مسیر سیگنالینگ Wnt که اغلب در سلول های سرطانی مشاهده می شود را مهار کند [۳-۵]. نتایج مطالعه حاضر نیز کاهش حدود ۵۲٪ در بیان *wnt-1* را نشان داده و فعالیت ضدتوموری زردچوبه را تأیید می کند. علاوه بر این، عصاره زردچوبه در تنظیم بیان *Bcl-2*، که در بقای سلول های سرطانی نقش دارد، نیز مؤثر بوده است [۷، ۸]. نتایج مطالعه حاضر نیز، کاهش حدود ۷۶٪ بیان ژن *Bcl-2*، در تیمار ۷۲ ساعت با غلظت ۲۰۰۰ میکروگرم در میلی لیتر عصاره زردچوبه را نشان داد. پتانسیل درمانی عصاره زردچوبه، به عنوان یک عامل ضدسرطان طبیعی که می تواند این مسیرهای حیاتی را تعدیل کند، مورد توجه می باشد (۵). پژوهش ها نشان داده اند که کورکومین می تواند به طور قابل ملاحظه ای تومورزایی و پیشرفت تومور را عمده تاً از طریق تأثیر بر مسیرهای سیگنالینگ کلیدی مرتبط با پیشرفت سرطان کاهش دهد (۱۹). با توجه به میزان بالای عود بیماری پس از عمل و قدرت پایین تشخیص زودهنگام در سرطان معده، گنجاندن کورکومین در روش های درمانی می تواند تا حدودی این چالش ها را حل کند.

به عنوان مثال، کونژوگه های سنتز شده کورکومین، ویژگی های ضد تکثیری قوی را در رده های سلولی سرطانی مانند MCF7 و PC3 نشان داده اند که حاکی از موثر بودن کورکومین در درمان سرطان است (۲۰). افزون بر این، رابطه بین بیان اجزای مسیر سیگنالینگ Wnt مانند *Wnt-1* و

پروتئین های ضد آپوپتوز مانند *Bcl-2*، برای درک تأثیر کورکومین بر بقا و تکثیر سلول های سرطانی حیاتی است. کورکومین با کاهش بیان ژن های مرتبط با رشد و بقای سلولی، ممکن است در مهار رفتارهای بدخیم در سلول های سرطان معده نقش داشته باشد (۲۰). در مطالعه ای که بر روی تأثیر عصاره زردچوبه در سرطان کولورکتال در موش انجام گرفت، مشخص شد که عصاره زردچوبه می تواند به طور قابل توجهی اثرات سیتوتوکسیک بر روی این سلول ها ایجاد کند (۲۱). علاوه بر این، درمان با عصاره زردچوبه با دوز ۲۰۰ میلی گرم بر کیلوگرم در موش ها، منجر به کاهش قابل توجه تومور و سرکوب متاستاز به کبد و ریه ها شد (۲۱). در مطالعه حاضر نیز تأثیر سایتوتوکسیک عصاره زردچوبه بر روی سلول های آدنوکارسینومای معده، در غلظت های ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر به خوبی مشاهده شد (شکل ۲) و بیان ژن های *wnt-1* و *Bcl-2* نیز به طور قابل توجهی در غلظت های ۱۲۰۰ و ۲۰۰۰ میکروگرم بر میلی لیتر عصاره زردچوبه کاهش یافت. یافته های ما ارتباط بین افزایش آپوپتوز سلول های AGS و کاهش بیان ژن های *wnt-1* و *Bcl-2* را در غلظت های بالای عصاره زردچوبه تأیید کرد.

اگرچه نتایج، پتانسیل قابل توجه عصاره زردچوبه را در درمان سرطان نشان می دهند، ولی مکانیسم های دقیق تأثیر کورکومین بر بیان ژن در سرطان معده هنوز به طور کامل مشخص نشده اند (۲۲). بنابراین، انجام تحقیقات بیشتر برای ارائه روش های استاندارد جهت توسعه درمانی وابسته به کورکومین، ضروری است.

تعارض منافع

نویسندگان هیچ گونه تعارض منافی را برای این مقاله گزارش نمی کنند.

فهرست منابع

1. Ameer SF, Muhamed MY, Elzubair QA, Sharif E, Ibrahim WN. Curcumin as a novel therapeutic candidate for cancer: can this natural compound revolutionize cancer treatment? *Front Oncol*. 2024;14.
2. Chiurillo MA. Role of the Wnt/ β -catenin pathway in gastric cancer: An in-depth literature review. *World J Exp Med*. 2015;5(2):84-102.
3. Kwon JW, Oh JS, Seok SH, et al. Combined inhibition of Bcl-2 family members and YAP induces synthetic lethality in metastatic gastric cancer with RASA1 and NF2 deficiency. *Mol Cancer*. 2023;22:156.
4. Lv Y, Shan Y, Song L, Zhao Y, Lai R, Su J, et al. Type I collagen promotes tumor progression of integrin β 1 positive gastric cancer through a BCL9L/ β -catenin signaling pathway. *Aging (Albany NY)*. 2021;13:19064-76.
5. Vallée A, Lecarpentier Y, Vallée JN. Curcumin: a therapeutic strategy in cancers by inhibiting the canonical WNT/ β -catenin pathway. *J Exp Clin Cancer Res*. 2019;38:323.
6. Davoodvandi A, Farshadi M, Zare N, Akhlagh S, Alipour E. Antimetastatic effects of curcumin in oral and gastrointestinal cancers. *Gastrointest Hepatic Pharmacol*. 2021.
7. Yu Q, Han Y, Lu J, Sun Y, Liao X. NRP1 regulates autophagy and proliferation of gastric cancer through Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Aging (Albany NY)*. 2023;15:8613-29.
8. Tufail M, Jiang CH, Li N. Wnt signaling in cancer: from biomarkers to targeted therapies and clinical translation. *Mol Cancer*. 2025;24:107.
9. He M, Li Y, Zhang L, Li L, Shen Y, Lin L, et al. Curcumin suppresses cell proliferation through inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in medulloblastoma. *Oncol Rep*. 2014;32(1):173-80.
10. Han L, Ma Y, Wu W, Ni Q, Xie J, Huang Y, et al. Research progress on the therapeutic effects of effective components of traditional Chinese medicine in the treatment of gastric cancer precursors through modulation of multiple signaling pathways. *Front Oncol*. 2025.
11. Islam MD, Rauf A, Akash S, Islam S, Nasim AH. Targeted therapies of curcumin focus on its therapeutic benefits in cancers and human health: Molecular signaling pathway-based approaches and future perspectives. *Biomed Pharmacother*. 2024;170.
12. Sordillo P, Helson L. Curcumin and Cancer Stem Cells: Curcumin Has Asymmetrical Effects on Cancer and Normal Stem Cells. *Anticancer Res*. 2015;35(2) 599-614.
13. Vallee A, Lecarpentier Y, Vallée JN. Targeting the Canonical WNT/ β -Catenin Pathway in Cancer Treatment Using Non-Steroidal Anti-Inflammatory Drugs. *Cells*. 2019;8(7):726.
14. Han R, Yang J, Zhu Y, Gun R. Wnt signaling in gastric cancer: current progress and future prospects. *Front Oncol*. 2024;14.
15. Khavanfar R, Shafagh SG, Mohammadpour B. A comprehensive insight into the correlation between ncRNAs and the Wnt/ β -catenin signalling pathway in gastric

cancer pathogenesis. *Cell Commun Signal. 2023; 21(1):166.*

16. Zheng R, Deng Q, Liu Y, Zhao P. Curcumin inhibits gastric carcinoma cell growth and induces apoptosis by suppressing the Wnt/ β -catenin signaling pathway. *Med Sci Monit. 2017;12.*

17. Zhang X, Zhang C, Ren Z, Zhang F. Curcumin affects gastric cancer cell migration, invasion and cytoskeletal remodeling through Gli1- β -catenin. *Cancer Manag Res. 2020;12:3795-806.*

18. Duan Y, Xu Y, Dou Y, et al. *Helicobacter pylori* and gastric cancer: mechanisms and new perspectives. *J Hematol Oncol. 2025;18:10.*

19. Jakubek M, Kejik Z, Kaplanek P. Strategy for improved therapeutic efficiency

of curcumin in the treatment of gastric cancer. *Biomed Pharmacother. 2019;118.*

20. Ameer SF, Mohamed MY, Elzubair QA, Sharif EAM. Curcumin as a novel therapeutic candidate for cancer: can this natural compound revolutionize cancer treatment? *Front Oncol. 2024.*

21. Davoodvandi A, Farshadi M, Zare N, Akhlagh SA, Alipour E. Antimetastatic effects of curcumin in oral and gastrointestinal cancers. *Front Pharmacol. 2021;12.*

22. He M, Li Y, Zhang L, Li L, Shen Y, Lin L, et al. Curcumin suppresses cell proliferation through inhibition of the Wnt/ β -catenin signaling pathway in medulloblastoma. *Oncol Rep. 2014;32(1):173-80.*



Correlation between *wnt-1* and *Bcl2* genes expression in adenocarcinoma gastric cancer cells treated with turmeric extract

Mohtadi Gholami Gheibi¹, Zahra Deilami Khiabani²

1- MSc Student of Genetics, Department of Biology, Za. c., Islamic Azad University, Zanjan, Iran.

2- Assistant professor, Department of Biology, Za. c., Islamic Azad University, Zanjan, Iran.

Corresponding Author: Zdeilami@iau.ac.ir

Received:2025.06.18

Accepted: 2025.08.12

Abstract

Background & Aim: Adenocarcinoma is a prevalent form of gastric cancer. *Wnt-1*, contribute to the tumorigenic processes when aberrantly activated. Concurrently, *Bcl-2*, an anti-apoptotic protein, is linked to the survival of cancer cells, facilitating resistance to apoptosis and complicating treatment efforts. Recent studies suggest that turmeric extract, may offer a therapeutic mechanism in cancer, particularly in the context of gastric cancer. The aim of this study is to evaluate *wnt1* and *Bcl2* genes expression in AGS cell lines treated with turmeric extract.

Materials & Methods: AGS cells have cultured in DMEM with FBS 10% Penstrep 1% and Co2 % 5 and humidity of 85%. Then cells were treated with concentrations of 800, 1200 and 2000µg / ml of the turmeric extract for 48 and 72 hours. Extraction of RNA and cDNA synthesis was performed using the kits. The expression of genes was investigated using real-time PCR.

Results: Results have shown that both genes expression are decreased in all treatments. The most significant decrease for both genes was in 72 hours treatment with turmeric extract. The expression of *Bcl-2* gene with 76% decrease has been shown in 2000 µg/ml and for *wnt-1* gene with 52% decrease in 1200 µg/ml concentration.

Conclusion: Turmeric has been shown to reduce expression of anti-apoptotic proteins like *Bcl-2* and *wnt-1*, thereby promoting apoptosis in cancer cells and avoid metastasis.

Keywords: Gastric cancer, *wnt1*, *Bcl-2*, Turmeric extract, AGS