prediction methods. Proteins: Struct. Funct. Bioinform. 23: ii–v.
14. Nguyen, LA; He, H; Pham-Huy, C. (2006). Chiral drugs: an overview. Int. J. Biomed. Sci. 2: 85–100.
15. Pauling, L. (1948). Chemical achievement and hope for the future. Am. Sci. 36: 51–8.
16. Rohman, A; van Oosterwijk, N; Thunnissen, A-MWH; Dijkstra, BW. (2013). Crystal Structure and Site-directed Mutagenesis of 3-Ketosteroid Δ1-Dehydrogenase from Rhodococcus erythropolis SQ1 Explain Its Catalytic Mechanism. J. Biol. Chem. 288: 35559–35568.
17. Romero, P; Wagg, J; Green, ML; Kaiser, D; Krummenacker, M; Karp, PD. (2004). Computational prediction of human metabolic pathways from the complete human genome. Genome Biology 6: R2.
18. Rugor, A; Wójcik-Augustyn, A; Niedzialkowska, E; Mordalski, S; Staroń, J; Bojarski, A; Szaleniec, M. (2017). Reaction mechanism of sterol hydroxylation by steroid C25 dehydrogenase – Homology model, reactivity and isoenzymatic diversity. J. Inorg. Biochem. 173 28–43
19. Stemmer, WPC. (1994). Rapid evolution of a protein in vitro by DNA shuffling. Nature 370: 389-391.
20. Wentworth, P; Janda, KD. (2001). Catalytic antibodies. Cell. Biochem. Biophys. 35: 63–87.

Maciej Szaleniec, **Agnieszka Rugor**, Instytut Katalizy Fizykochemii Powierzchni im. Jerzego Habera, Polskiej Akademii Nauk. E-mail: ncszalen@cyfronet.pl

KURKUMA – ROŚLINNE PANACEUM

Joanna M. Wierońska (Kraków)

Streszczenie

Kurkuma jest rośliną występującą dziko w krajach tropikalnych. Jest wykorzystywana jako przyprawa oraz jako barwnik spożywczy. Czynnikami biologicznie aktywnymi, którym kurkuma zawdzięcza swoje niezwykłe właściwości i kolor, są kurkuminoidy. Jest to grupa substancji, do których zaliczamy kurkuminę, demetoksykurkuminę oraz bis-demetoksykurkuminę. Dominująca procentowo jest kurkumina i jest ona też uznana za najcenniejszą spośród wszystkich kurkuminoidów. Substancje te wykazują działanie plejotropowe, czyli mają zdolność do wielokierunkowego działania na organizm. Do najważniejszych prozdrowotnych działań obserwowanych po podaniach kurkuminoidów zaliczamy działanie przeciwzapalne, przeciwnowotworowe i antyoksydacyjne. Wykazano również skuteczność kurkuminoidów w leczeniu zaburzeń metabolicznych, a także zaburzeń ze strony ośrodkowego układu nerwowego. Pozytywne rezultaty widoczne były zwłaszcza w modelach chorób neurodegeneracyjnych, jak np. choroby Alzheimera lub Parkinsona, jednakże odnotowywano także pozytywne działanie u pacjentów z depresją.

Ograniczeniem w stosowaniu kurkuminy jest przede wszystkim niska biodostępność kurkuminoidów oraz słaba rozpuszczalność w wodzie. Jednakże jest to substancja dość dobrze tolerowana i nie zaobserwowano poważnych skutków niepożądanych po podaniach doustnych.

Abstract

Turmeric is a wild plant found in tropical countries. It is known as popular spice and also as a natural yellow pigment. The biologically active agents that turmeric owes its unusual properties and color are curcuminoides. This is a group of substances that include curcumin, demethoxycurcumin and bis-demethoxycurcumin. Curcumin is the most abundant and is considered to be the most valuable of all curcuminoids. These substances have pleiotropic effects, it means they have the capacity for multidirectional action in the body. The most important health effects observed after administration of curcuminoides are anti-inflammatory, anti-cancer and antioxidant effects. Curcuminoids have also been shown to be effective in the treatment of metabolic disorders as well as disorders of the central nervous system. Positive results were evident especially in models of neurodegenerative diseases such as Alzheimer's or Parkinson's disease, but positive effects have also been reported for patients with depression. The limitation of the use of curcuminoides is primarily it low bioavailability and water solubility. However, the substances are well tolerated and no serious adverse effects have been observed after their oral administration.

Wstęp

Substancje lecznicze uzyskiwane z roślin od zarania stanowiły podstawowe źródło substancji terapeutycznych. Dopiero nie tak dawny rozwój chemii oraz przemysłu farmaceutycznego umożliwił korzystanie z gotowych, często syntetycznych produktów. Jednakże nasi przodkowie musieli się zadowalać tym, co dała im natura.

W obecnych czasach, pomimo ogromnego rozwoju przemysłu farmaceutycznego, naturalne środki i substancje lecznicze wciąż cieszą się dużą popularnością. Produkty ziołolecznictwa są bardzo często stosowane jako ostatnia deska ratunku nawet w ciężkich stanach chorobowych, niejednokrotnie przyczyniając się do wygranej walki z chorobą. Dlatego też substancje aktywne pochodzenia roślinnego były, są i będą przedmiotem zainteresowania znacznej części społeczeństwa. Bazuje na tym przemysł farmaceutyczny, często starając się wyizolować substancje czynne z roślin, a następnie stosować pojedyncze jednorodne związki lub też syntetyczne analogii. W wielu przypadkach okazuje się, że taka manipulacja obniża potencjał leczniczy tych substancji.

Spośród niezliczonej ilości roślin o potencjale leczniczym na uwagę zasługuje niewątpliwie popularna również w naszym kraju kurkuma. Jest to powszechnie stosowana przyprawa, nadająca potrawom charakterystyczny smak i pomarańczowy kolor. Powstało co najmniej kilka tysięcy doniesień naukowych dotyczących leczniczych właściwości kurkumy.

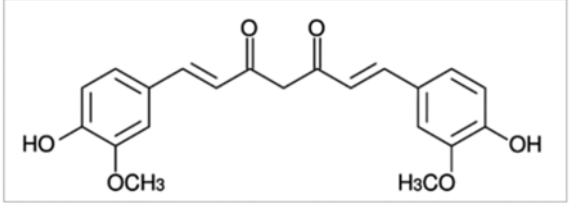
Właściwości lecznicze i prozdrowotne kurkumy swoje źródło mają w medycynie bliskowschodniej, a ściślej w indyjskiej ajurwerdzie. Jednym z bardziej prozdrowotnych i wzmacniających napojów na bazie kurkumy jest tak zwane „złote mleko". Jest to napój, do wykonania którego potrzeba dwóch składników: pasty z kurkumy oraz mleka roślinnego (najlepiej kokosowe). Przepis na poniższe mleko podaję na końcu artykułu.

Kurkuma jest kłączem rośliny z rodziny imbirowatych (Ryc. 1) o nazwie ostryż długi (Curcuma longa L.) (kurkuma, szafran indyjski). Jest uprawiana głównie w Bengalu, Chinach, Tajwanie, na Sri Lance, Jawie, w Peru, Australii i zachodnich Indiach. Substancjami biologicznie aktywnymi występującymi w kłączu i jednocześnie nadającymi mu charakterystyczny, pomarańczowy kolor są kurkuminoidy. Występują trzy rodzaje kurkuminoidów: ok. 77% wszystkich kurkuminoidów stanowi kurkumina (Kur I), 17% to demetoksykurkumina (Kur II) oraz 3% to bis-demetoksykurkumina (Kur III).

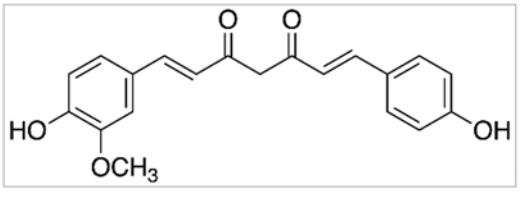
Curcuma longa jest podstawowym źródłem kurkuminoidów, jednakże wykazano, iż mniejsze ich ilości mogą występować w korzeniach innych bylin należących do tej rodziny, jak na przykład *C. aromatica*, *C. mangga*.

Ryc. 1. Kłącze *Curcuma longa L*

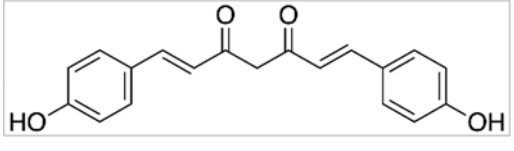
Kurkumina jest cząsteczką zaliczaną do związków fenolowych, która może występować w dwóch różnych formach zawierających tę samą liczbę tych samych atomów w cząsteczce, ale inaczej z sobą połączonych (tzw. tautomery). Tautomery kurkumin występują w formie keto-enolowej (Ryc. 3).



Kurkumina



Demetoksykurkumina

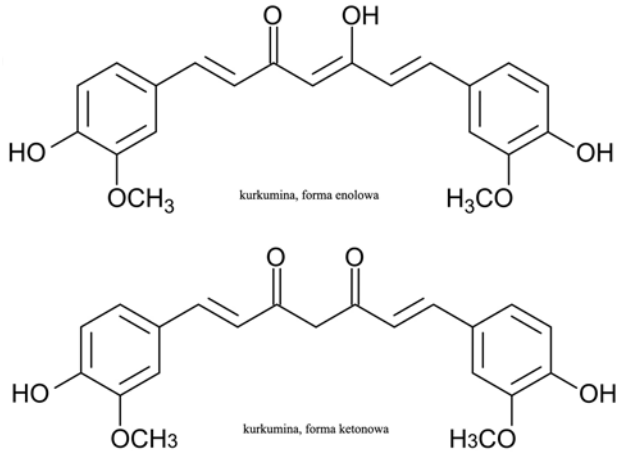


Bis-demetoksykurkumina

Ryc. 2. Struktura chemiczna kurkuminy oraz jej pochodnych.

Wieloletnie badania naukowe na temat właściwości kurkuminoidów wykazały, iż substancje te mają między innymi właściwości przeciwutleniające, przeciwzapalne, przeciwnowotworowe. Ponadto mogą hamować rozprzestrzenianie się pasożytów, bakterii oraz grzybów chorobotwórczych. Badania ostatnich lat wykazały również ich skuteczność w kontekście

chorób ośrodkowego układu nerwowego. Poniżej przedstawiony zostanie krótki przekrój najważniejszych badań opisujących potencjał terapeutyczny kurkuminoidów. Jednakże zaznaczyć należy, iż przeciwzapalna aktywność kurkumy i kurkuminoidów stanowi w dużej mierze podstawę ich aktywności w kierunku innych chorób. Dlatego też, aby lepiej zrozumieć mechanizm terapeutycznego działania kurkuminoidów, poniżej zostanie przytoczony dokładniejszy opis przebiegu procesu zapalnego.



Ryc. 3. Struktura chemiczna dwóch form tautomerycznych kurkuminy.

Ogólnie rzecz ujmując zapalenie jest wieloetapowym i dość skomplikowanym procesem zachodzącym w organizmie, a jego rolą jest usunięcie czynnika chorobotwórczego i powrót tkanki do stanu fizjologicznego. Stan zapalny indukowany może być przez niezliczoną ilość czynników zewnętrznych i wewnętrznych (mogą to być organizmy chorobotwórcze bądź uszkodzenia tkanek pod wpływem urazów), które aktywują reakcję zapalną organizmu. Prawidłowo przebiegający proces zapalny jest procesem wieloetapowym i bardzo precyzyjnym, w którym biorą udział komórki immunologiczne, naczynia krwionośne oraz mechanizmy na poziomie molekularnym. To wszystko ma na celu indukowanie migracji leukocytów w miejsce zapalenia i eliminowanie patogenu [4, 19].

W pierwszym etapie zakażenia komórki immunologiczne rozpoznają antygen, pod wpływem którego zostają aktywowane i dochodzi do wydzielania mediatorów reakcji zapalnej. W wyniku tego następuje rozszerzenie naczyń krwionośnych, zaczerwienienie tkanki, często podwyższona temperatura, nierzadko reakcja bólowa. Ułatwia to migrację neutrofilii i makrofagów do miejsca zapalenia. Komórki te wydzielają cały szereg substancji: aminy wazoaktywne (histamina i serotonina), eikosanoidy (prostaglandyna E2 oraz leukotrieny), tlenek azotu. W dalszej kolejności aktywowane są leukocyty, które wydzielają swoiste dla siebie czynniki zapalne. U każdego zdrowego człowieka procesy zapalne zachodzące prawidłowo eliminują czynniki chorobotwórcze z organizmu. Są jednakże sytuacje, w których proces zapalny przechodzi w fazę przewlekłą. Może to wynikać na przykład z niemożliwości usunięcia patogenu. W sytuacji przewlekłego zapalenia główną rolę w reakcji zapalnej przejmują monocyty i limfocyty.

W procesie zapalnym aktywowanych jest również szereg białek biorących udział w gojeniu się ran, apoptozie, proliferacji komórek. Do najważniejszych należy rodzina metaloproteinaz (MMP1-9), zależnych od cynku enzymów proteolitycznych, należących do endopeptydaz, których podstawową funkcją jest udział w fizjologicznych i patologicznych procesach przebudowy składników macierzy pozakomórkowej i ich degradowanie. Ważnym czynnikiem biorącym udział w regulacji procesu zapalnego jest również NF-κB. Jest to czynnik transkrypcyjny regulujący transkrypcję DNA komórki, produkcję cytokin oraz jej przeżywalność. Odgrywa kluczową rolę w reakcji organizmu na stres, zapalenie, w procesach pamięci oraz neurodegeneracji. Zaburzenia w regulacji NF-κB są powiązane z nowotworami, zapaleniami oraz chorobami autoimmunologicznymi, wstrząsem septycznym, zakażeniami wirusowymi oraz niewłaściwym rozwojem układu odpornościowego.

Przewlekła reakcja zapalna oraz ciągłe stymulowanie produkcji czynników prozapalnych może zapoczątkować rozwinięcie się szeregu chorób autoimmunologicznych i przewlekłych, których leczenie zwykle nie należy do łatwych. Mechanizm przeciwzapalnego działania kurkumin opiera się między innymi na hamowaniu wytwarzania syntazy tlenku azotu, aktywności cyklooksygenazy 2 (COX-2), hamowaniu produkcji cytokin prozapalnych, takich jak interleukiny (IL-1, IL-6, IL-8, IL-12), interferonu γ (IFN γ), czynnika wzrostu nowotworów (TNFα), hamowanie jądrowego czynnika transkrypcyjnego κB (NF-κB) lub też wewnątrzkomórkowych białek sygnalizacyjnych (np. kinazy białkowe). Regulują też aktywność metaloproteinaz wielu innych białek wchodzących w reakcję zapalną [2].

Lecznicze działanie kurkuminoidów w wybranych schorzeniach o podłożu zapalnym

Typowymi przykładami chorób o podłożu zapalnym są: alergie, zapalenie kości i stawów, reumatoidalne zapalenie stawów, niektóre schorzenia układu pokarmowego.

Reumatoidalne zapalenie stawów oraz zapalenie stawów i mięśni to choroby przewlekłe, dotykające

głównie osoby w wieku podeszłym. Cechami charakterystycznymi tych schorzeń są przede wszystkim utrata tkanki chrzęstnej, przebudowa kości, przerost tkanki kostnej. Zmiany te powstają w wyniku zaburzonych procesów naprawczych tkanki chrzęstnej. Głównymi objawami zapalenia stawów i mięśni są bóle w okolicy stawów, zaburzone procesy ruchu, trzeszczenie, wybroczyny i lokalny stan zapalny. Przyczyną powstawania choroby może być na przykład przeciążenie stawów lub uraz, w wyniku czego dochodzi do przewlekłego zapalenia. Toczący się proces zapalny doprowadza do destrukcji zdrowych tkanek.

Wykazano, iż pacjenci cierpiący na zapalenie kości i stawów mają wyższy poziom niektórych czynników zapalnych w tkance maziowej, jak na przykład TNFα, interleukina 1 beta (IL-1β), NFkβ oraz cyklooksygenazy 3 (COX-3), metaloproteinazy 1 i 3. Indukuje to chondrolizę (destrukcję komórek chrzęstnych) oraz niszczenie substancji zewnątrzkomórkowej. Typowymi lekami stosowanymi w leczeniu zapalenia stawów i mięśni są niesteroidowe leki przeciwzapalne lub glukozamidy.

Wykonano około 15 badań klinicznych dotyczących roli kurkuminoidów w leczeniu zapalenia kości i stawów. W badaniach podawano ekstrakty z korzeni *Curcuma longa* i wyizolowane kurkuminoidy, a także kurkuminoidy z nośnikami poprawiającymi ich biodostępność (szerzej opisane na końcu artykułu). Wykazano, iż podanie mikstury wyciągów z różnych kłączy przez 3 miesiące dawało pozytywne rezultaty, jeżeli chodzi o zmniejszenie wrażliwości na ból podczas ruchu, ilość wybroczyn oraz ogólną wrażliwość stawów. Ogółem liczba pacjentów skarżących się na ból stawów zmalała po podaniach ekstraktów z kłączy kurkumy. Wykazano też, iż podanie kurkuminoidów w połączeniu z glukozamidami, tradycyjną farmakoterapią zapalenia stawów, znacznie zwiększało efektywność leczenia, w większym stopniu eliminując ból, ilości wybroczyn, wrażliwości stawów oraz możliwość wykonywania ruchów, niż w grupie otrzymującej tylko glukozamidy. Natomiast podania ekstraktów z *Curcuma* longa wykazało zdolność zahamowania syntezy COX-2 w płynie maziowym u pacjentów z zapaleniem stawów.

Badania nad mechanizmami leczniczego działania kurkumy w zapaleniu kości i stawów wykazały, iż kurkuminoidy zapobiegały zgubnym skutkom działania IL-1β, która wydzielana w stanie zapalnym powoduje zahamowanie proliferacji chondrocytów oraz indukuje ich apoptozę. Kurkuminoidy obniżały poziom kaspazy 3, enzymu degradującego białka komórkowe, a także zwiększały ilość czynników zapobiegających śmierci komórki, takich jak Bcl-2, Bcl-xL. Obniżeniu ulegał także poziom czynników zapalnych, takich jak metaloproteinazy MMP-3 i MMP-9, COX-2, prostaglandyny E2.

Innym typem chorób o podłożu zapalnym, w leczeniu których sprawdzane były właściwości kurkumy, były zaburzenia żołądkowo-jelitowe. Wykazano, iż suplementacja kurkumą przynosiła pozytywne efekty w takich schorzeniach jak zapalna choroba jelit, niestrawność, zapalenie trzustki, oraz rak układu pokarmowego.

Zapalna choroba jelit to chroniczna postępująca choroba autoimmunologiczna, której przyczyną jest przewlekły stan zapalny. Wyróżnia się dwa typy tego schorzenia: wrzodziejące zapalenie okrężnicy (UC) oraz choroba Crohna (CD). Objawami zapalenia okrężnicy są: bóle jelita, owrzodzenie błony śluzowej, krwawienie i biegunka, natomiast objawami choroby Crohna jest zapalenie całego przewodu pokarmowego, od jamy ustnej po sam odbyt. W patogenezie zaburzeń istotną rolę gra nierównowaga pomiędzy czynnikami zapalnymi i przeciwzapalnymi. W obu przypadkach mamy do czynienia z rozwojem odpowiedzi zapalnej na antygen bakteryjny. W zapaleniu okrężnicy obserwuje się głównie wzrost poziomu IL-5, natomiast w chorobie Crohna wzrost poziomu IFN-γ, IL-12 oraz TNF. Lekami stosowanymi w tych chorobach są standardowe leki przeciwzapalne, kortykosteroidy oraz immunomodulatory.

Wykonano 5 prób klinicznych u pacjentów z objawami chronicznego zapalenia jelit. Podania kurkumy ogólnie przyczyniały się do cofania symptomów chorobowych pacjentów, w podobnym stopniu obserwowane u pacjentów z chorobą Crohna i z chronicznym zapaleniem jelit. Kurkuma podawana była również łącznie z konwencjonalnymi lekami, a jej stosowanie było bezpieczne i dobrze tolerowane. Nie obserwowano żadnych skutków niepożądanych [19].

Innym częstym schorzeniem układu pokarmowego o podłożu zapalnym jest zakażenie wywołane bakteriami *Helicobacter pyroli*. Wykazano, iż kurkuminoidy hamowały wzrost bakterii *in vitro*. Wykazano także, iż suplementacja kurkumą zapobiegała skutkom zapalenia wywołanym *H. pylori* w modelu mysim tej choroby. Badania kliniczne okazały się jednakże rozczarowujące, jako iż tylko u 3 spośród 25 pacjentów otrzymujących kurkumę zaobserwowano wyeliminowanie bakterii *H. pyroli*. W innych badaniach klinicznych również nie wykazano zmian w poziomie produkcji czynników prozapalnych u pacjentów z zakażeniem *H. pyroli* [18].

Lecznicze działanie kurkuminoidów w wybranych schorzeniach metabolicznych

Jedną z najczęstszych chorób metabolicznych jest cukrzyca. Choroba charakteryzuje się hiperglikemią (podwyższonym poziomem glukozy we krwi) wynikającą z defektu produkcji lub działania insuliny wydzielanej przez komórki beta trzustki. Przewlekła hiperglikemia wiąże się z zaburzeniem czynności i niewydolnością różnych narządów.

Kurkuma i kurkuminoidy były szeroko badane zarówno w eksperymentalnych zwierzęcych modelach cukrzycy, jak i w kilku próbach klinicznych z udziałem pacjentów. W trakcie badań wykazano, iż długotrwałe (kilka tygodni) przyjmowanie kurkumy w dużych dawkach (ok. 100 mg/kg) zapobiegało nadmiernemu przyrostowi tkanki tłuszczowej, obniżało poziom glukozy oraz hemoglobiny we krwi pacjentów oraz zwierząt eksperymentalnych. Zaznaczyć należy, iż poziom tzw. hemoglobiny glikolowanej (HbA1c) jest ważniejszym wskaźnikiem glikemii niż poziom cukru, gdyż pozwala określić, czy utrzymywany był prawidłowy poziom glukozy w krwi chorego w ciągu ostatnich 10-12 tygodni. Podwyższone poziomy hemoglobiny glikolowanej świadczą o złym wyrównaniu cukrzycy, a to zwiększa ryzyko pojawienia się powikłań pocukrzycowych. Im stężenie hemoglobiny glikolowanej jest wyższe, tym ryzyko rozwoju tych powikłań jest większe.

Dodatkowo zaobserwowano, iż kurkuminoidy (lub kurkuma) zapobiegały odkładaniu się „złego" cholesterolu, regulowały funkcje adipocytów (komórki tuczne), zapobiegały neuropatii cukrzycowej oraz zaburzeniom pracy nerek obserwowanych często u pacjentów cukrzycowych. Nie we wszystkich eksperymentach podawanie kurkuminoidów wykazało pozytywne rezultaty. W niektórych modelach zwierzęcych cukrzycy nie zaobserwowano wpływu przyjmowania kurkumy na poziom glukozy, insuliny lub też trójacyloglicerydów [20].

Lecznicze działanie kurkuminoidów w chorobach nowotworowych

Terapia antynowotworowa jest przedmiotem wielu badań na całym świecie, przede wszystkim za względu na dużą śmiertelność będącą wynikiem choroby, jak i coraz częstszym występowaniem nowotworów u młodych ludzi. Aktywność przeciwnowotworowa kurkuminoidów jest bardzo dobrze udokumentowana. W badaniach *in vitro* oraz w badaniach *in vivo* (na zwierzętach) wykazano, iż kurkuminoidy hamują czynniki odpowiedzialne za proliferację, migrację oraz zjadliwość komórek nowotworowych, aktywują także szlaki apoptozy, czyli programowanej śmierci komórek.

Najbardziej charakterystycznymi cechami komórek nowotworowych, które decydują o ich zjadliwości, jest zdolność do szybkiej i nieograniczonej proliferacji (namnażania się) poprzez podwyższona aktywność enzymu telomerazy, co umożliwia ominięcie fizjologicznego limitu ilości podziałów jednej komórki. Komórki nowotworowe charakteryzuje też zdolność do migracji (co sprzyja powstawaniu przerzutów) oraz do unikania apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki. Zatem substancje o właściwościach przeciwnowotworowych powinny mieć zdolność ograniczenia przynajmniej jednego z czynników promujących rozwój nowotworów. Liczne badania wykazały, iż substancje te modulują mechanizmy odpowiedzialne za poszczególne cechy zjadliwości nowotworów, w ten sposób ograniczając rozrost komórek nowotworowych.

W liniach komórek nowotworowych pochodzących z ludzkiego raka nosogardzieli, gardła, jelita grubego oraz glejaka wielopostaciowego wykazano, iż kurkuminy hamowały procesy proliferacyjne komórek nowotworowych oraz wywoływały apoptozę zależną od szlaku kaspazy 3 [7, 8, 11]. Ponadto w hodowlach komórkowych glejaka ludzkiego (U87) wykazano, iż kurkuminy aktywowały również szlak antyapoptotyczny zależny od Bcl-2, przy czym najbardziej efektywna była kurkumina 2 (demetoksykurkumina) [13].

W innych badaniach wykazano, iż kurkuminoidy nie tylko wpływają na zdolność do namnażania się komórek nowotworowych, ale mogą także wpływać ujemnie na zdolność ich migracji i inwazji na sąsiednie tkanki poprzez regulowanie szlaków ważnych w tych procesach, m. in metaloproteinaz (MMP) oraz aktywatora urokinazy plazminogenu (uPA). Urokinaza plazminogenu katalizuje przemianę plazminogenu w plazminę, która podobnie jak metaloproteinazy bierze udział w degradowaniu macierzy pozakomórkowej. Kurkuminoidy obniżały poziom uPA, aktywnej MMP-2, oraz MMP-9 w komórkach ludzkiej fibrosarcomy, przy czym dla demetoksykurkuminy i bis-demetoksykurkuminy efekt ten był najsilniejszy. Ponadto oba związki poprzez obniżanie poziomu aktywności enzymów odpowiedzialnych za degradację substancji zewnątrzkomórkowej obniżały ich zdolność do łączenia się z macierzą zewnątrzkomórkową [2].

Jedną z cech komórek nowotworowych jest wytwarzanie mechanizmów opornościowych na terapię, co czyni niektóre z bardziej zjadliwych nowotworów niewrażliwymi na chemioterapeutyki. Są to na przykład

zwiększona ekspresja pompy glikoproteinowej oraz aktywacja białek oporności na leki (MRP1). Wykazano, iż suplementacja kurkuminoidami może wspomóc chemioterapię poprzez osłabianie mechanizmów opornościowych komórek nowotworowych. W tych badaniach najaktywniejsza była pierwsza forma kurkuminoidów, kurkumina 1 [3].

Badania *in vivo* są drugim etapem sprawdzania aktywności biologicznej substancji, zanim wejdą one do badań klinicznych. Aktywność przeciwnowotworowa kurkuminy została sprawdzona na kilku modelach eksperymentalnych raka u myszy. Badania zostały wykonane zarówno z udziałem naturalnych kurkuminoidów, jak i tych syntetycznych. Związki przebadano m. in w modelu nowotworu wywołanego wirusem brodawczaka, w eksperymentalnym raku skóry, żołądka, dwunastnicy oraz jelita grubego. Kurkuminoidy naturalne wykazywały aktywność przeciwnowotworową wobec wszystkich wymienionych typów nowotworów, przy czym najaktywniejsza okazała się kurkumina 3 [1, 8]. Spośród pięciu przebadanych syntetycznych kurkuminoidów największą aktywność antynowotworową wykazywał salicylokurkuminoid [1, 10]. Wykazano też, iż wzbogacenie cząsteczek kurkuminy w jony miedzi znacznie zwiększało zdolności antynowotworowe tych chelatów (czyli związków organicznych, które w swojej strukturze zawierają jon metalu, w tym przypadku kurkuminoidy z miedzią) [9].

W badaniach na zwierzętach nie wykazano aktywności przeciwnowotworowej w kierunku raka płuc i piersi [8].

Badania dotyczące aktywności przeciwnowotworowej kurkuminoidów zostały zwieńczone badaniami klinicznymi. Wykazano, iż podanie kurkuminoidów pacjentom cierpiącym na glejaka mózgu (w formie mikrokapsułek, w celu zwiększenia ich biodostępności) powodowało kumulację tych zwiazków w tkance guza, tym samym prawdopodobnym jest, iż związki mogły wpływać na metabolizm komórek [6].

Mechanizm przeciwnowotworowego działania kurkuminoidów w dużej mierze angażuje te same procesy, które leżą u podstaw reakcji zapalnej. Najważniejszymi punktami uchwytu w walce z nowotworami są: hamowanie NF-κB i COX-2 (często podwyższone w chorobie nowotworowej), hamowanie metabolizmu kwasu arachidonowego poprzez lipooksygenazy oraz wychwyt wolnych rodników, hamowanie ekspresji cytokin zapalnych, hamowanie enzymów odpowiedzialnych za proliferację komórek (kinaza białkowa C).

Lecznicze działanie kurkuminoidów w chorobach ośrodkowego układu nerwowego

Leczenie schorzeń centralnego układu nerwowego jest bardziej skomplikowane niż leczenie schorzeń obwodowych, przede wszystkim ze względu na konieczność pokonania przez związki bariery krew-mózg.

Ze względu na potencjał antyoksydacyjny, przeciwzapalny oraz zdolność do tworzenia chelatów, kurkuminoidy mają duży potencjał w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych. Potencjał ten wykazano w dość licznych badaniach na zwierzętach i z udziałem pacjentów. Poniżej krótki, syntetyczny opis najbardziej udokumentowanych mechanizmów działania kurkuminoidów.

Choroba Alzheimera

Jedną z najbardziej powszechnych chorób neurodegeneracyjnych jest choroba Alzheimera. Jedną z cech charakterystycznych tej choroby jest nadmierna akumulacja w przestrzeniach zewnątrzkomórkowych białka beta amyloidu (Aβ) oraz wewnątrzkomórkowa akumulacja nadmiernie ufosforylowanych form białek tau, tworzących sploty neurofibrylarne (NFT), w wyniku czego dochodzi do śmierci komórki. W patofizjologii choroby Alzheimera często mamy do czynienia z ekscytotoksycznością, zapaleniem komórek nerwowych czy też stresem oksydacyjnym. Wszystkie te czynniki przyczyniają się do śmierci komórek i procesu neurodegeneracyjnego. Typowymi objawami choroby Alzheimera są zaburzenia poznawcze, następnie stopniowo tracone są funkcje życiowe, co w końcu prowadzi do śmierci [5].

Badania dotyczące roli kurkumy w chorobie Alzheimera są bardzo obiecujące. Szereg badań zostało wykonanych zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* oraz z udziałem pacjentów. Wykazano, iż kurkuma może być wykorzystywana w celach diagnostycznych, jako że podania doustne lub dootrzewnowe kurkuminoidy wybarwiały blaszki Aβ, co można było obserwować za pomocą metod fluorescencyjnych zarówno u żywych myszy, jak i w badaniach post mortem ludzkich mózgów [5].

W badaniach *in vitro* wykazano, iż kurkuminoidy mają zdolność ograniczenia stopnia tworzenia się blaszek beta amyloidu, a także osłabiania neurotoksyczności oraz cytotoksyczności wywoływanej przez beta amyloid. Kurkuminoidy dawko-zależnie hamowały powstawanie włókien Aβ oraz ich agregacji, jak również wywoływały rozdzielenie się pre-agregatów. Wykazano, iż efekt ochronny na komórki zachodził poprzez zahamowanie aktywności kaspazy 3 oraz

ufosforylowanej formy kinazy białkowej B (fosfo-AKT), jak również poprzez zahamowanie reaktywnych cząsteczek tlenu. Wykazano także, iż kurkuminoidy hamowały fosforylację białek tau. Dodatkowo wykazano, iż hamowały one produkcję czynników zapalnych wydzielanych przez astrocyty indukowane Aβ, takich jak cyklooksygenaza (COX 2), interleukiny (IL1 i IL6). W badaniach czynnościowych kurkuminoidy zapobiegały zaburzeniom indukowanym przez Aβ, jak również zwiększały stopień fagocytozy Aβ przez makrofagi [5].

W licznych badaniach wykonanych *in vivo*, na myszach lub szczurach wykazano, iż kurkiminoidy podawane doustnie przez 6 miesięcy hamują tworzenie się blaszek amyloidowych, zapoczątkowują ich rozpad oraz ograniczają rozprzestrzenianie się blaszek, które już powstały. Dodatkowo wykazano, iż podanie kurkumy odwracało deficyty poznawcze u zwierząt w testach na pamięć przestrzenną oraz na pamięć krótkotrwałą.

Choroba Parkinsona

Choroba Parkinsona, podobnie jak choroba Alzheimera, jest dość rozpowszechnioną chorobą neurodegeneracyjną. Jest to samoistna, powoli postępująca, zwyrodnieniowa choroba ośrodkowego układu nerwowego, należąca do chorób układu pozapiramidowego. Jednym z objawów choroby są zmiany zwyrodnieniowe komórek nerwowych dopaminergicznych (DA) w istocie czarnej oraz obecność tzw. ciał Lewy'ego w obszarach mózgu objętych chorobą. Danych dotyczących aktywności kurkuminoidów w kierunku leczenia choroby Parkinsona jest niewiele. Istnieją w zasadzie dwa opracowania, w których wykazano, iż suplementacja kurkuminoidami przez okres kilku tygodni zapobiegała neurodegeneracji neuronów DA wywołanej podaniem MPTP (tetrahydropirydyny) u myszy. Dodatkowo obserwowano, iż podania kurkuminoidów zapobiegały zaburzeniom lokomotorycznym indukowanym podaniem MPTP [16].

Proces zapalny a choroby neurodegeneracyjne

Trzeba nadmienić, iż procesy zapalne mogą zapoczątkowywać śmierć komórek nerwowych poprzez produkcję wolnych rodników lub tlenku azotu, a złogi białek patologicznych (np. amyloid) może być produkowany przez aktywowany mikroglej i astrocyty pod wpływem cytokin prozapalnych, takich jak TNF i interleukiny. Dlatego też hamowanie przez kurkuminoidy czynników zapalnych może przyczynić się do osłabienia produkcji amyloidu (lub też innych białek patologicznych typowych dla innych chorób neurodegeneracyjnych). Zarówno w badaniach *in vitro*, jak i *in vivo* wykazano, iż podanie kurkuminoidów obniżało poziom czynników zapalnych, tym samym przyczyniając się do zahamowania neurodegeneracji (np. w liniach komórkowych HT22 lub w hodowlach pierwotnych glejowo-neuronalnych, w których czynnikiem wywołującym neurotoksyczność był glutaminian lub lipopolisacharyd).

Depresja

Oprócz chorób neurodegeneracyjnych, kurkuminoidy zostały przebadane również w kontekście chorób psychicznych. Najwięcej badań dotyczy przeciwdepresyjnych właściwości tych substancji. Opisano trzy próby kliniczne, w których pacjentom podawano kurkuminoidy jako suplementację lub też jako podstawową terapię. Wykazano, iż podania kurkuminoidów w dawkach ok. 500 mg/dzień wykazywało wyższą skuteczność niż placebo w odwracaniu obniżonego nastroju (skala IDS-SR30 lub Hamiltona) [12, 15]. W innym badaniu wykazano, iż dodanie kurkumin do standardowej antydepresyjnej terapii (1000 mg/dzień) przez 6 tygodni dawało lepsze rezultaty w somatycznych i kognitywnych zaburzeniach związanych z depresją (skala BDI-II) [17].

Ograniczenia w stosowaniu kurkumy

Kurkumina jest substancją dobrze tolerowaną oraz nietoksyczną, w związku z czym w zasadzie nie ma przeszkód do stosowania jej u pacjentów. Głównym ograniczeniem kurkuminoidów jest bardzo słaba ich biodostępność, głównie ze względu na niską rozpuszczalność w wodzie, niską stabilność w roztworze, szybki efekt pierwszego przejścia oraz metabolizm wątrobowy. Efekt pierwszego przejścia to nic innego, jak przetransportowanie substancji czynnych podanych doustnie do krwiobiegu przez układ krążenia wrotnego, co oznacza, iż cała wchłonięta dawka leku przechodzi najpierw przez wątrobę. W wątrobie leki są poddawane działaniu enzymów wątrobowych i metabolizowane. Im szybszy jest ten metabolizm, tym niższa biodostępność danego leku. Kurkuminoidy są też stosunkowo szybko wydalane z organizmu, głównie z kałem. Szacuje się, że ok. 1% substancji czynnych przechodzi do krwioobiegu. Dlatego też podjęto szereg badań mających na celu zwiększenie biodostępności kurkuminy oraz jej rozpuszczalności. Jednym ze sposobów jest podgrzanie roztworu zawierającego kurkuminę. Jej biodostępność zwiększa się wtedy 12-krotnie. Udowodniono też, iż przyjmowanie kurkumy łącznie z tłuszczami, najlepiej kokosowym, lub też w towarzystwie pieprzu ułatwia jest przyswajanie przez organizm (pieprz

zawiera bioaktywny składnik piperynę, która wzmaga wchłanianie kurkumin, tak jak np. w przyprawie curry). Innymi, bardziej profesjonalnymi sposobami polepszenia biodostępności kurkuminoidów są próby utworzenia kompleksów fosfolipidowych, polisacharydowych, liposomów, miceli oraz nanocząstek. Połączenie kurkuminoidów z polisacharydami (np. kwas hialuronowy, wodorochlorek chitozanu) znacznie ułatwiała penetrację przez barierę krew-mózg. Zsyntetyzowano też pięć analogów kurkuminy, 4,4'-di-*O*-(karboksymetylo)-kurkuminę, 4-*O*-(2-hydroksyetylo)-kurkuminę, 4,4'-di-*O*-allylo-kurkuminę, 4,4'-di-*O*-(acetylo)-kurkuminę oraz 3,3'-bisdemetylokurkuminę [14].

Nie ustalono precyzyjnie, jakie dawki kurkumy i kurkumonoidów są optymalne. Dopuszczalne dzienne spożycie w świetle zaleceń Europejskiego Urzędu ds. Bezpieczeństwa Żywności (EFSA) wynosi 3 mg/kg masy ciała, co dla człowieka o przeciętnej masie ok. 70-80 kg stanowi ok 200-250 mg. Rozporządzenie polskiego ministra zdrowia z 2008 r. w wielu przypadkach nie nakładało ograniczeń ilościowych do stosowanie kurkuminy jako dodatku do żywności. Osoby zdrowe, chcące przyjmować kurkumę jako substancję wzmacniającą organizm i ewentualnie jako profilaktykę prozdrowotną, nie mają potrzeby przekraczać tej dawki. Przyjmując kurkumę w celach terapeutycznych należy dawkę tę oczywiście znacznie zwiększyć, nawet do 1,5 grama dziennie (zaokrąglona łyżeczka do herbaty). Jednakże okres przyjmowania tej zwiększonej ilości przyprawy nie powinien być długi. Należy też pamiętać, iż kurkuma w dużych dawkach potencjalnie może wchodzić w interakcję z lekami. Kurkumy nie powinny przyjmować w nadmiernej ilości kobiety w ciąży, przyprawa może wywołać skurcze macicy, tym samym doprowadzić do poronienia.

W aptece można kupić gotowe wyciągi z korzenia kurkumy w formie tabletek. Takimi preparatami są np. Turmeric Curcumin lub Curcumin Complex (dostępnych jest dużo więcej). Opis stosowania oraz bezpieczeństwo stosowania opisane są na ulotce, w razie niejasności zawsze warto skonsultować się z lekarzem lub farmaceutą. Należy pamiętać, iż nawet najbardziej bezpieczne substancje w zbyt wysokim stężeniu mogą powodować niepożądane skutki uboczne, w tym śmierć. Jednakże stosowanie kurkumy w niewielkich ilościach w codziennej diecie, a nawet w wyższych stężeniach, jak na przykład w złotym mleku, nie przyniosły efektów negatywnych.

Możliwości włączenia kurkumy w codzienną dietę

Najczęściej kurkumę stosuje się jako przyprawę. Jest to najprawdopodobniej najbardziej optymalny sposób dostarczania jej do organizmu przez ludzi zdrowych. Można też komponować na bazie kurkumy różne napoje, najbardziej popularne jest tzw. „złote mleko" (przepis poniżej). Oprócz tego kurkumę można nakładać na skórę, dziąsła, rany, stosować jako pastę, okłady lub żel. Ze względu na swoje właściwości hamowania produkcji wolnych rodników, czynników zapalnych i generowania cząsteczek reaktywnego tlenu świetnie sprawdza się jako okład na rany, zaczerwienienia, oparzenia. Dodatkowo może być stosowana w celach kosmetycznych, gdyż może opóźniać procesy starzenia. Należy jednakże pamiętać, że dość silnie (chociaż nietrwale) barwi skórę na kolor pomarańczowy.

Najczęściej stosuje się kurkumę w proszku, jednakże na rynku można również dostać świeże korzenie rośliny.

Przepis na złote mleko

Łyżeczka pasty z kurkumy *
Pół łyżeczki oleju kokosowego
Szklanka mleka, najlepiej kokosowego (ewentualnie mleko zwierzęce)

Wszystko razem wymieszać, podgotować, jednakże nie doprowadzić do wrzenia. Pić najlepiej na czczo. Kurkuma ma działanie pobudzające, więc nie polecam picia przed snem.

*Pasta z kurkumy
2 łyżki kurkumy w proszku
Pół łyżeczki pieprzu czarnego
Pół łyżeczki imbiru

Dodać dwa razy tyle wody, ile jest suchych składników. Gotować ok. 8 minut, aż pasta stanie się gęsta. Przechowywać w słoiczku. Można dodawać też do innych dań, np. jogurtu.

Bibliografia

1. Anto R.J., George J., Babu K.V., Rajasekharan K.N., Kuttan R. (1996) Antimutagenic and anticarcinogenic activity of natural and synthetic curcuminoids. Mutat Research, 370(2):127-131.
2. Boonrao M., Yodkeeree S., Ampasavate C., Anuchapreeda S., Limtrakul P. (2010) The inhibitory effect of turmeric curcuminoids on matrix metalloproteinase-3 secretion in human invasive breast carcinoma cells. Archives of Pharmacal Research, 33(7):989-998.
3. 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(10):2043-2052.
4. Chin K.Y. (2016) The spice for joint inflammation: anti-inflammatory role of curcumin in treating osteoarthritis. Drug Design, Development and Theraphy, 10:3029-3042.
5. Chin D., Huebbe P., Pallauf K., Rimbach G. (2013) Neuroprotective properties of curcumin in Alzheimer's disease--merits and limitations. Current Medical Chemistry, 20(32):3955-85.
6. Dützmann S., Schiborr C., Kocher A., Pilatus U., Hattingen E., Weissenberger J., Geßler F., Quick-Weller J., Franz K., Seifert V., Frank J., Senft C. (2016) Intratumoral Concentrations and Effects of Orally Administered Micellar Curcuminoids in Glioblastoma Patients. Nutrition and Cancer, 68(6):943-8.
7. Hsu Y.C., Weng H.C., Lin S., Chien Y.W. (2007) Curcuminoids-cellular uptake by human primary colon cancer cells as quantitated by a sensitive HPLC assay and its relation with the inhibition of proliferation and apoptosis. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 55(20):8213-8222.
8. Huang T.Y., Tsai T.H., Hsu C.W., Hsu Y.C. (2010) Curcuminoids suppress the growth and induce apoptosis through caspase-3-dependent pathways in glioblastoma multiforme (GBM) 8401 cells. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 58(19):10639-45.
9. John V.D., Kuttan G., Krishnankutty K. (2002) Anti-tumour studies of metal chelates of synthetic curcuminoids. Journal of Experimental and Clinical Cancer Research, 21(2):219-24.
10. Leyon P.V., Kuttan G. (2003) Studies on the role of some synthetic curcuminoid derivatives in the inhibition of tumour specific angiogenesis. J Exp Clin Cancer Res. 22(1):77-83.
11. Lin Y.T., Wang L.F., Hsu Y.C. (2009) Curcuminoids suppress the growth of pharynx and nasopharyngeal carcinoma cells through induced apoptosis. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 57(9):3765-70.
12. Lopresti A.L., Maes M., Maker G.L., Hood S.D. (2014). Drummond PD. Curcumin for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo controlled study. Journal of Affective Disorders, 167:368-75.
13. Luthra P.M., Lal N. (2016) Prospective of curcumin, a pleiotropic signalling molecule from Curcuma longa in the treatment of Glioblastoma. European Journal of Medicinal Chemistry, 109:23-35.
14. Mahmood K., Zia K.M., Zuber M., Salman M., Anjum M.N. (2015) Recent developments in curcumin and curcumin based polymeric materials for biomedical applications: A review. International Journal of Biological Macromolecules, 81:877-90.
15. Ng Q.X., Koh S.S., Chan H.W., Ho C.Y. (2017) Clinical Use of Curcumin in Depression: A Meta-Analysis. Journal of American Medical Directors Association, Feb 21.
16. Ojha R.P., Rastogi M., Devi B.P., Agrawal A., Dubey G.P. (2012) Neuroprotective effect of curcuminoids against inflammation-mediated dopaminergic neurodegeneration in the MPTP model of Parkinson's disease. Journal of Neuroimmune Pharmacology, 7(3):609-18.
17. Panahi Y., Badeli R., Karami G.R., Sahebkar A. (2015) Investigation of the efficacy of adjunctive therapy with bioavailability-boosted curcuminoids in major depressive disorder. Phytotherapy Research, 29(1):17-21.
18. Sarkar A., De R. (2016) Mukhopadhyay AK. Curcumin as a potential therapeutic candidate for Helicobacter pylori associated diseases. World Journal of Gastroenterology, 22(9):2736-48.
19. Vecchi Brumatti L., Marcuzzi A., Tricarico P.M., Zanin V., Girardelli M., Bianco A.M. (2014) Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments. Molecules, 19(12):21127-53.
20. Zhang D.W., Fu M., Gao S.H., Liu J.L. (2013) Curcumin and diabetes: a systematic review. Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine, 2013:636053.

Joanna M. Wierońska. E-mail: wierons@if-pan.krakow.pl