

Kurkumina – nadzieja w prewencji i leczeniu chorób neurodegeneracyjnych

Curcumin – hope in prevention and treatment of neurodegenerative diseases

Streszczenie

Kurkumina, naturalny polifenol wyizolowany z kłącza rośliny *Curcuma longa*, o właściwościach przeciwutleniających i przeciwzapalnych, jest jedną z niewielu substancji przechodzących przez barierę krew-mózg. Ostatnio stwierdzono, że barwi ona złogi peptydów β -amyloidowych powstałych w chorobie Alzheimera, rozpuszcza je i zapobiega ich powstawaniu. Praca przedstawia wyniki ostatnich badań klinicznych i przedklinicznych kurkuminy w kierunku zastosowania w prewencji i leczeniu chorób neurodegeneracyjnych.

Słowa kluczowe

choroby neurodegeneracyjne, złogi β -amyloidu, choroba Alzheimera, choroba Parkinsona, naturalne polifenole, kurkumina, stres oksydacyjny, bariera krew-mózg

Summary

Curcumin, a natural polyphenol extracted from the rhizome of the plant *Curcuma longa*, possessing antioxidant and antiinflammatory properties, is one of not that many substances that cross blood-brain barrier. It has been found recently that curcumin is able to label, dissolve and prevent deposition of β -amyloid plaques associated with progress of Alzheimer disease. Present article summarizes results of recent preclinical and clinical studies focusing on application of curcumin for prevention or cure of neurodegenerative diseases.

Key words

neurodegenerative disease, β -amyloid plaques, Alzheimer disease, Parkinson disease, natural polyphenols, curcumin, oxidative stress, blood – brain barrier



prof. Zofia Urbańczyk-Lipkowska
mgr Emilia Łukasik
Instytut Chemii Organicznej PAN

Choroby neurodegeneracyjne stanowią w społeczeństwach wysoko rozwiniętych poważny problem medyczny. Wśród nich choroba Alzheimera i parkinsonizm stanowią ok. 60 proc. przypadków. Choroby te charakteryzują się postępującym zmniejszaniem funkcji poznawczych, zanikiem pamięci oraz zaburzeniami osobowości wpływającymi na funkcjonowanie w społeczeństwie i komfort życia. Wśród czynników odpowiedzialnych za ich powstawanie najczęściej wymienia się niekorzystne procesy środowiskowe, których skutkiem w organizmie są efekty działania wolnych rodników, procesy zapalne oraz w mniejszym stopniu urazy, przyjmowanie niektórych leków i predyspozycje genetyczne.

Podstawową zmianą patologiczną w chorobie Alzheimera jest odkładanie się w międzyneuronalnych przestrzeniach złogów peptydów β -amyloidowych (produktów degradacji białka beta oraz białka tau), obecność splątków neurofibrilarnych i postępujące zanikanie neuronów. Zmiany te zachodzą na skutek niekontrolowanych

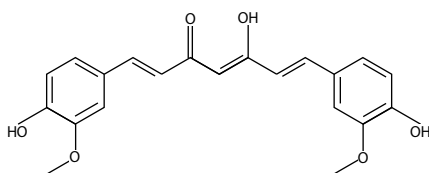
Zatwierdzono do opublikowania: październik 2014 r. zmian konformacyjnych białek lub peptydów, prowadzących do powstania form nierozpuszczalnych w płynach ustrojowych i ich agregacji.

Inną, powoli postępującą, zwyrodnieniową chorobą ośrodkowego układu nerwowego o innej etiologii, jest choroba Parkinsona. Uważa się, że zmiany neurologiczne zachodzące w istocie czarnej móżdgu powodują zmniejszenie wydzielania dopaminy – neuroprzekaźnika, który ma wpływ na transmisję sygnałów między komórkami ośrodkowego układu nerwowego.

Obecnie stosowane terapie nie prowadzą do wyleczenia lub zahamowania postępu chorób neurodegeneracyjnych i dlatego na świecie prowadzone są liczne prace mające na celu zrozumienie ich genetyki i pozyskanie nowych związków farmakologicznych do ich leczenia.

Jednym z aktualnych trendów w farmakologii jest poszukiwanie nowych substancji działających leczniczo, lub neuroprewencyjnie w grupie naturalnych polifenoli o udowodnionej aktywności antyoksyda-

tywnej i przeciwzapalnej. Polifenole są obecne w niektórych produktach spożywczych i mogą być użyteczne ze względu na mniejsze efekty uboczne i lepszą tolerancję. Niniejszy artykuł podsumowuje wyniki badań przedklinicznych i klinicznych z ostatnich dziesięciu lat, mających na celu udowodnienie neuroprewencyjnej i leczniczej przydatności kurkuminy. 1,7-Bis[4-hydroxy-3-metoksyfenyl]-1,6-heptadiene-3,5-dion, zwany potocznie kurkumina jest głównym składnikiem kurkumy, powszechnej w Azji kłączonej rośliny przyprawowej (*Curcuma longa*), znanej w kuchni hinduskiej od co najmniej 4,5 tys. lat. Kurkuma w tradycyjnej medycynie indyjskiej była stosowana jako środek antybakteryjny, przeciwzapalny w leczeniu obrzęków i reumatyzmu. Skojarzenie tych cech spowodowało, że kurkumina stała się współcześnie obiektem wielu badań. Kilka niezależnych badań klinicznych wykonanych w ciągu ostatnich lat potwierdziło, że kurkumina nie jest toksyczna i może być bezpiecznie przyjmowana w dawkach do 6-8 g dziennie. Dlatego jej terapeutyczny potencjał jest obecnie szero-



Rys. 1. Wzór strukturalny kurkuminy.

ko badany w różnych aspektach zastosowań medycznych.

Strukturalnie kurkumina jest związkiem o charakterze amfifilowym z przewagą domien hydrofobowych. (Rys. 1).

Taka struktura powoduje, że kurkumina ma szerokie spektrum działania, wykazując przydatność w wielu chorobach przewlekłych, jak np. choroby sercowo-naczyniowe, reumatyzm, neurodegeneracyjne, cukrzyca, zaburzenia autoimmunologiczne czy niektóre typy nowotworów. Dowodem szerokiego zainteresowania tą substancją może być fakt, że w roku obecnym kurkumina jest obiektem aż 65. badań klinicznych. Jest to największa na świecie liczba badań prowadzonych dla pojedynczego związku. Lista badań klinicznych zakończonych w roku 2012 przedstawiona w pracy Gupta i wsp. potwierdza, że kurkumina wykazuje istotną aktywność biologiczną w wielu obszarach medycyny.

Sz szczególnie cenne są wyniki badań klinicznych w zakresie leczenia nowotworów, gdzie ze względu na długi okres leczenia i konieczność stosowania dużych dawek leków, nietoksyczne związki są bardzo poszukiwane. Jednakże przełom w postrzeganiu kurkuminy przyniosły pierwsze prace dokumentujące jej oddziaływanie na układ nerwowy *in vitro* i *in vivo*. W roku 2005 Yang i wsp. zaobserwowali, że kurkumina wykazuje zieloną fluorescencję, selektywnie barwiąc złogi amyloidowe obecne w tkance mózgowej transgenicznym myszy TG 2576 w zaawansowanym wieku. Złogi barwione były również wtedy, gdy kurkumina podawana była myszom obwodowo lub jako stały dodatek do karmy. W badaniach *in vitro* stwierdzono, że kurkumina jest inhibitorem powstawania oligomerów i fibryli. oraz że rozpuszcza złogi β -amyloidowe już powstałe. Wstępne wyniki potwierdzono w roku 2007 na modelu mysim choroby Alzheimera (APP-swe/PS1dE9). Zastosowanie mikroskopii multifotonowej pozwoliło udokumentować *in vivo*, że po tygodniu obwodowego podawania kurkuminy w ilości 0.1-1 μ g znacząco zmniejszała się w tkance mózgu

i w naczyniach krwionośnych ilość nierozpuszczalnych złogów peptydów β -amyloidowych. Proces ten polegał zarówno na mniej licznych występowaniu nowych ognisk, a także rozpuszczaniu złogów już istniejących. W ten sposób udowodniono, że kurkumina przechodzi przez barierę krew-mózg hamując proces agregacji oraz rozpuszczając powstałe złogi *in vivo*.

Te pionierskie badania usankcjonowały rozpoczęcie badań klinicznych w kierunku zastosowania kurkuminy w chorobach przewlekłych układu nerwowego, takich jak choroba Alzheimera, Parkinsona, stwardnienie rozsiane, depresja czy późna dyskineza.

Antyoksydacyjne i przeciwzapalne właściwości kurkuminy

Stres oksydacyjny pełni inicjującą rolę w patogenezie wielu chorób, w tym chorób neurodegeneracyjnych i nowotworowych. Częstoczkami podwyższonego ryzyka są zarówno bardzo reaktywne wolne rodniki jak i nadtlenki, powstające na skutek nierównowagi enzymatycznej kontrolującej procesy utleniania/redukcji zachodzące w organizmie pod wpływem toksyn lub czynników środowiskowych. Jako naturalny polifenol kurkumina ma własności antyutleniające i dlatego działa neuroprotektynie i przeciwzapalnie. Naukowcy sądzą również, że kurkumina jest co najmniej 10 razy aktywniejszym przeciwutleniaczem niż witamina E. Wykazano, że kurkumina transmigruje przez barierę krew-mózg, regulując homeostazę centralnego układu nerwowego poprzez hamowanie prozapalnych szlaków wydzielania cytokin. Wykazuje ona działanie antyróżnicujące i antyproliferacyjne w mikrogleju. Ogólny efekt tego działania dotyczy zmniejszenia proliferacji astrocytów i zwiększenie aktywności i różnicowania oligodendrocytów. Kurkumina wywiera również wpływ na mechanizmy zaangażowane w proces nowotworzenia. Oddziałuje z peptydami i białkami komórkowymi, np. z czynnikami transkrypcyjnymi, kinazami białkowymi, cytokinami, czynnikami wzrostowymi, cząstecz-

kami adhezyjnymi oraz antyapoptocznymi białkami. Powyższe molekularne efekty kurkuminy prowadzą do zahamowania proliferacji, inwazji oraz apoptozy komórek, powodując hamowanie przerzutów.

Badania toksyczności i biodostępności

We wszystkich opublikowanych do tej pory badaniach klinicznych kurkumina wydaje się być związkiem bardzo bezpiecznym. Badania farmakokinetyki kurkuminy wykazały, że najwyższe stężenie pojawia się 1-2 godz. po podaniu i zmniejsza się wydatnie po 12 godzinach. Stężenie w surowicy krwi zależy od przyjętej dawki, ale oscyluje w granicach 0.5(1)–1.9(2) μ M dla dawek w zakresie 4–8 g/dzień. Ostatnio przeprowadzone badania nad efektem zwiększania dawki w zakresie 0.5–12.0 g/dzień wykazały tylko niewielkie efekty uboczne.

Chociaż kurkumina wykazuje skuteczność farmakologiczną w wielu chorobach, jej słaba biodostępność spowodowana złym wchłanianiem w jelicie, szybkim metabolizmem przez glukuronidację lub sulfurylację, a także szybkie usuwanie takich połączeń z organizmu znacznie ogranicza możliwości jej stosowania. Podawanie dawek kurkuminy do 8-12 g/dziennie daje w przybliżeniu stężenie w surowicy na poziomie 50 ng/ml, co w wielu przypadkach jest ilością niewystarczającą do wykazania efektu terapeutycznego. Dlatego dobrą ogólną strategią wydaje się poprawienie biodostępności, ochrona przed chemiczną/enzymatyczną degradacją oraz zwiększenie selektywności wobec komórek/białek będących celem terapeutycznym.

W ciągu ostatnich 10 lat opracowano kilka sposobów zwiększenia biodostępności kurkuminy. Zaliczyć do nich należy:

- zastosowanie kurkuminy w mieszaninie z dodatkowym związkiem, najczęściej hydrofilowym (adjuwantem), np. piperyny, fosfolipidów lub liposomów, metylocelulozy, witamin, cukrów, cyklodekstryn, innych kurkuminoidów, itp.

- zastosowanie kurkuminy związanej chemicznym wiązaniem z innym związkiem hydrofilowym, tzw. koniugatów

- zastosowanie nanokrystalicznej kurkuminy lub jej formacji, tzn. prowadzenie procesu krystalizacji w taki sposób, aby otrzymać krystality o nanowymiarach, charakteryzujące się lepszą rozpuszczalnością.

Ostatnie prace Jaegera nad biodostępnością nowych formułacji wykazały, że kombinacje kurkuminy, krystalicznej celulozy oraz naturalnych antyoksydantów pozwalają na podwyższenie stężenia kurkuminy w osoczu nawet 46-krotnie.

Niektóre nowe analogi kurkuminy charakteryzują się lepszą rozpuszczalnością w wodzie niż sama kurkumina. Shi i wsp. opracowali dogodną metodę otrzymywania rozpuszczalnych w wodzie koniugatów kurkuminy wykorzystując jedną grupę fenolową kurkuminy do utworzenia dimeicznych lub polifukcyjnych koniugatów z różnymi nośnikami. Wstępne badania biologiczne *in vitro* wskazały, że odpowiednie dimery kurkuminy skutecznie znakują i rozpuszczają włókna amyloidowe, natomiast koniugaty dendrymeru PAMAM z jednofunkcyjną pochodną kurkuminy selektywnie niszczą niektóre komórki nowotworowe układu nerwowego. Obszerną listę handlowo dostępnych formułacji kurkuminy o zwiększonej biodostępności zawiera praca Yallapu i wsp.

Kurkumina w badaniach klinicznych

Ze względu na długotrwały charakter zarówno powstawania jak i terapii chorób neurodegeneracyjnych pożądane jest, aby kurkumina lub jej formułacje były podawane w sposób możliwie wygodny dla pacjenta (doustnie). Jak do tej pory, pozytywne wyniki badań klinicznych z użyciem kurkuminy uzyskano w prewencji i terapii wielu chorób nowotworowych. Jednakże zakończone ostatnio badania kliniczne nad użyciem jej w celu neuroprotekcji lub terapii chorób neurodegeneracyjnych nie dały jednoznacznych wyników. Wykonano natomiast badania statystyczne występowania chorób neurodegeneracyjnych w populacjach USA oraz wiejskich obszarów Indii. Porównując wyniki udało się wykazać, że częstość występowania choroby Alzheimera w Indiach jest istotnie niższa niż w USA. Sugeruje to, że dieta i spożywanie polifenoli pochodzenia naturalnego może mieć wpływ na niższą zapadalność na chorobę Alzheimera.

Badania przedkliniczne przeprowadzone na modelach zwierzęcych potwierdziły wysoką aktywność kurkuminy, jako inhibitora procesów patofizjologicznych związanych z chorobą Alzheimera. Jed-

nakże w roku 2013 ukończono zaledwie 3 badania kliniczne, które zaangażowały 3-36 pacjentów z łagodną postacią demencji, spowodowaną tą chorobą. Wszyscy pacjenci jednocześnie kontynuowali leczenie przeciw demencji i przyjmowali dodatkowo od 100 mg do 4 g kurkuminy dziennie w okresie od 3 do 6 miesięcy. Niestety, badania te nie wykazały statystycznie istotnego efektu terapeutycznego. Brondino i wsp. ocenili krytycznie sposób, w jaki zaprojektowano i wykonano powyższe badania kliniczne konkludując, że w każdym z nich poza obiektywnymi czynnikami (niska biodostępność) można znaleźć wady w przyjętym modelu.

Choroba Parkinsona jest chorobą o wielowątkowej etiologii, w której zapobiegawcza neuroprotekcja ma kluczowe znaczenie. W roku 2012 Pieters i wsp. wytypowali na podstawie wyników badań przedklinicznych 10 związków o udokumentowanych własnościach neuroprotekcyjnych. Wśród nich znalazły się: kofeina oraz naturalne polifenole – epigallokatechina, resweratrol i kurkumina. Przeprowadzone przez autorów porównanie ilości pozytywnych i negatywnych wyników badań przedklinicznych i analiza zastosowanych modeli choroby Parkinsona pozwoliła zdefiniować kierunki działania prowadzące do rozpoczęcia badań klinicznych. Istotne różnice pomiędzy użytymi modelami zwierzęcymi, dawką, sposobem podania polifenolu oraz stopniem upośledzenia układu nerwowego spowodowały, że na razie niemożliwe jest wyciągnięcie wniosków, co do ich neuroochronnego potencjału. Dodatkową trudnością jest brak miarodajnych testów, które wykazałyby efekt danego związku na zwiększenie neuroprzeżywalności, przekładającego się na polepszenie funkcji behawioralnych. Wymaga to wprowadzenia nowoczesnych technik obrazowania mózgu, nowych biomarkerów śledzących zmiany w dopanergicznym neuronach, które poprawią jakość przeprowadzanych badań przedklinicznych i klinicznych. W szczególności dotyczy to badań na modelu zwierzęcym, gdzie istnieje brak transgenicznych zwierząt, które w sposób specyficzny wykazują cechy choroby Parkinsona. Również w przypadku tych badań

biodostępność polifenoli jest kluczowym elementem warunkującym uzyskanie pozytywnych wyników.

Podsumowanie

Badania przedkliniczne *in vitro* oraz *in vivo* kurkuminy dokumentują jej bogaty potencjał terapeutyczny. Fakt, że jest to niedrogi naturalny polifenol z długą historią w tradycyjnej medycynie i kuchni azjatyckiej czyni z niej atrakcyjny obiekt badań. Ze względu na jej naturalne pochodzenie względy patentowe mają mniejsze znaczenie i wiele badań klinicznych może być finansowanych z narodowych środków. Zwiększa to szanse na opracowanie nowych leków. Udowodniono, że kurkumina jest jedną z niewielu nietoksycznych substancji, które przekraczają barierę krew-mózg, co daje nadzieję, że sumaryczny efekt jej działania antyutleniającego, przeciwzapalnego i antyagregacyjnego można będzie wykorzystać do prewencji i leczenia chorób neurodegeneracyjnych. Do chwili obecnej wykonano jedynie kilka badań klinicznych, które nie dają jednoznacznej odpowiedzi jej pozytywnego działania w chorobie Alzheimera lub Parkinsona. Udowodniono natomiast nietoksyczność kurkuminy pomimo zażywania jej w dużych dawkach. Autorzy większości badań klinicznych z ostatnich lat podnoszą kwestię opracowania formułacji kurkuminy, które pozwolą na osiągnięcie wyższych stężeń terapeutycznych. Jednakże perspektywy jej stosowania w prewencji lub w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych są bardzo obiecujące, chociaż wymagają przeprowadzenia dalszych badań klinicznych. Niektórzy badacze postulują użycie jej jedynie w celach prewencyjnych. Ze względu na przechodzenie przez bariery biologiczne, w tym barierę krew-mózg, kurkumina jest unikalnym związkiem naturalnym o szerokim spektrum działania. Dlatego wielu naukowców podziela optymizm co do jej przyszłych zastosowań w medycynie chorób cywilizacyjnych.

Praca powstała w wyniku realizacji projektu Nr ST5/01941, finansowanego przez Narodowe Centrum Nauki.

Adres do korespondencji:
zofia.lipkowska@icho.edu.pl
Piśmiennictwo u autorek