

©Borgis

\*Tomasz Deptuła<sup>1</sup>, Beata Gruber<sup>2</sup>, Adam Krówczyński<sup>3</sup>

## Kurkumina i jej pochodne – zastosowanie w terapii przeciwnowotworowej i chemopreventyjnej

<sup>1</sup>Kolegium Międzywydziałowych Indywidualnych Studiów Matematyczno-Przyrodniczych, Uniwersytet Warszawski

Dyrektor Kolegium: prof. dr hab. Andrzej Twardowski

<sup>2</sup>Narodowy Instytut Leków w Warszawie

Dyrektor Instytutu: prof. dr hab. Zbigniew E. Fijałek

<sup>3</sup>Pracownia Fizykochemii Dielektryków i Magnetyków, Uniwersytet Warszawski

Kierownik Pracowni: prof. dr hab. Wojciech Gadomski

---

CURCUMIN AND ITS DERIVATIVES APPLICATION  
IN CANCER THERAPY AND CHEMOPREVENTION

### SUMMARY

*Curcumin is a yellow pigment isolated from the root of Curcuma longa. For centuries, curcumin has been used in traditional Eastern medicine. Numerous scientific studies show that curcumin can be used both in cancer therapy and chemoprevention. In the literature there are reports of sensitizing tumor cells by curcumin to chemo- and radiotherapy. There are another known properties of curcumin, which form the basis of its potential use in the medicine. Additionally curcumin is un toxic. This situation provide justification for conducting further preclinical and clinical studies in this field. One of the properties of curcumin determine its antitumor activity is the ability to induce apoptosis in cancer cells. Curcumin inhibit membrane proteins from the ABC family, which are responsible for the multidrug resistance of tumor cells. Curcumin may be used not only in the treatment of cancer, but also has a chemopreventive effect. Chemopreventive effects of curcumin is connected with anti-inflammatory activity, antioxidant properties and the ability of complexing toxic heavy metals. Curcumin can be a very promising drug, but it is insoluble in water and it is metabolized very quickly. Design of derivatives is aimed to improving the biological activity of curcumin and its physical and chemical properties, by increasing the solubility in water which having a direct effect on the bioavailability of the compound. In this paper is described curcumin modifications such as: modification of the alkyl linker between the aromatic rings, the introduction of substituents into the aromatic rings, the formation of complexes with metal ions by curcumin and its derivatives. Extensive therapeutic uses of curcumin and its derivatives, and their very low toxicity provide opportunities for the use of derivatives of curcumin in medicine against various diseases.*

---

KEY WORDS: CURCUMIN – CANCER –  
CHEMOPREVENTION

---

### Wstęp

Kurkumina jest żółtym barwnikiem wyizolowanym z korzenia ostryżu długiego – *Curcuma longa* L., ale występuje też w innych gatunkach ostryżu (1). Prawdopodobnym powodem, dla którego ostryż syntetyzuje kurkuminę, jest ochrona przed grzybami, ponieważ wyciąg z korzenia ostryżu jest fungicydem (2).

Kurkuminę w postaci popularnej przyprawy curry, spożywa około 1/4 populacji na świecie (3). W samych tylko Indiach roczna produkcja tej przyprawy sięga 500 000 ton, z czego połowa jest eksportowana (4).

Od wieków kurkumina była używana w tradycyjnej medycynie Dalekiego Wschodu.

Osiągnięcia tradycyjnej medycyny Wschodu próbuje wykorzystywać współczesna medycyna, która coraz częściej sięga po substancje pochodzenia naturalnego, stosowane w medycynie ludowej. Jeśli chodzi np. o leki przeciwnowotworowe, to obecnie ok. 70% leków zatwierdzonych przez Agencję ds. Żywności i Leków w USA (*Food and Drug Administration*) zaliczanych jest do produktów naśladujących związki występujące w roślinach (5).

Pierwszej syntezy chemicznej kurkuminy dokonał polski chemik Lampe, pracujący na terenie Austro-Węgier (6, 7).

Liczne badania naukowe wskazują, że kurkumina może mieć zastosowanie zarówno w terapii przeciwnowotworowej, jak i chemopreventyjnej. To właśnie właściwości przeciwnowotworowe kurkuminy są obecnie najszerzej badane. Stwierdzono, że kurkumina może hamować rozwój nowotworów,

m.in. poprzez wzmaganie apoptozy w komórkach nowotworowych i hamowanie aktywności metastaz. W piśmiennictwie są doniesienia o uwrażliwianiu komórek nowotworowych przez ten związek na chemio- i radioterapię (4, 8-10).

Spośród znanych właściwości kurkuminy, które stanowią podstawę jej potencjalnego zastosowania w leczeniu nowotworów, ale także innych chorób, należy wymienić:

- działanie przeciwwzapalne (chemoochrona i terapia nowotworów, leczenie choroby Leśniowskiego-Crohna, wspomaganie gojenia się ran) (6, 11-13),
- właściwości przeciwutleniające (chemoochrona i terapia nowotworów, opóźnianie procesów starzenia) (4, 6, 14, 15),
- działanie immunosupresyjne poprzez hamowanie proliferacji limfocytów oraz blokowanie wytwarzania przez nie cytokin prozapalnych (leczenie chorób autoimmunizacyjnych oraz alergii) (12, 16),
- działanie przeciwmutagenne, (ochrona organizmu, np. przed mutagennymi aminami występującymi w pożywieniu) (17),
- działanie neuroochronne, pobudzanie powstawania chaperonin, które zapobiegają tworzeniu źle sfałdowanych białek i ich agregacji (leczenie chorób Alzheimera i Parkinsona, zabezpieczenie przed utratą pamięci, zwłaszcza związaną z wiekiem) (5, 14, 18-20),
- zdolność solwatowania metali (ochrona przed toksycznymi metalami) (5, 14, 19-21),
- aktywność przeciwpierwotniakową, (leczenie chorób wywołanych przez pierwotniaki z rodzajów *Trypanosoma*, *Leishmania* oraz *Plasmodium*, takich jak np. śpiączka afrykańska czy malaria), przy czym docelowa cząsteczka, na którą oddziałuje kurkumina i jej pochodne w celu wywołania efektu terapeutycznego nie jest znana (22, 23),
- ułatwianie erekcji dzięki indukowaniu hemooksygenazy 1 (leczenie niepłodności) (24),
- ochrona neuronów dopaminergicznych (leki przeciwdepresyjne) (25, 26).

Dodatkowym atutem kurkuminy, jako związku o potencjalnym znaczeniu w medycynie, jest jej nietoksyczność (12, 21, 22, 27).

### **Przeciwnowotworowe właściwości kurkuminy**

Obecnie znanych jest ponad 100 typów nowotworów (4). Wykazano, że ich występowanie może wiązać się z zaburzeniami ekspresji nawet kilkuset różnych genów (28). Kurkumina moduluje ekspresję genów, wpływając aktywno na 71, a wyciszając na 81 z nich (27).

Potwierdzone działanie kurkuminy szczególnie linie komórek nowotworowych stwarza nadzieję na jej zastosowanie w terapii, m.in. białaczki, raka żołądka, nowotworów układu moczowo-płciowego, raka płuc, raka jajnika, nowotworów głowy i szyi, wątroby, czerniaka, nowotworów układu nerwowego i mięśni (5, 6), a także jest uzasadnieniem dla prowadzenia dalszych badań przedklinicznych i klinicznych na tym polu.

Jako związek mający sprzężony układ wiązań pojedynczych i podwójnych, kurkumina jest barwna i wykazuje fluorescencję w świetle UV. Te właściwości umożliwiają dokładne zlokalizowanie kurkuminy w obrębie komórki. Kurkumina w komórce umiejscawia się głównie w błonie komórkowej, choć w niektórych rodzajach komórek stwierdza się także jej obecność w obrębie jądra komórkowego. Fluorescencja kurkuminy w komórkach nowotworowych jest wyższa niż w komórkach prawidłowych (29), co oznacza, że związek ten kumuluje się zwłaszcza w komórkach zmienionych. Jedną z właściwości kurkuminy, decydujących o jej działaniu przeciwnowotworowym, jest zdolność szczególnego indukowania apoptozy w komórkach nowotworowych. Indukcja apoptozy może w tym przypadku zachodzić pośrednio, poprzez hamowanie topoizomery II, czy generowanie reaktywnych form tlenu, bądź bezpośrednio na drodze mitochondrialnej, z uwolnieniem cytochromu c i aktywacją kaspaz 3 i 8 (10, 15, 27, 30, 31). Kurkumina aktywuje również proapoptotyczne białko Bax (27).

Co istotne, wykazano, że w komórkach skierowanych na ścieżkę apoptozy za pomocą kurkuminy, nie zachodzi typowa dla tego procesu fragmentacja DNA. Może to mieć związek z hamowaniem aktywności nukleaz odpowiedzialnych za ten proces (32).

Pomimo tego, że kurkumina uwrażliwia komórki nowotworowe na promieniowanie jonizujące, to komórki zdrowe ochrania przed wpływem tego promieniowania (10). Badania sugerują, że ma to związek z czynnikiem transkrypcyjnym NF- $\kappa$ B. Czynniki te reguluje ekspresję około 400 genów, odpowiedzialnych m.in. za kodowanie mediatorów stanu zapalnego i białek antyapoptotycznych (28, 33). Wpływa na syntezę prostaglandyny E, aktywuje ekspresję cytokin prozapalnych, takich jak IL-1 $\beta$ , IL-2, IL-6, IL-8, IL-12, IL-23, TNF- $\alpha$  oraz cząsteczek adhezyjnych związanych ze stanem zapalnym, a także genów kodujących białka antyapoptotyczne, takich jak Bcl-2, Bcl-XL. Komórki układu odpornościowego i wiele rodzajów komórek nowotworowych, wykazują konstytutywnie podwyższony poziom aktywności tego czynnika (6, 33, 34). Pod wpływem naświetlania promieniowaniem jonizującym w komórkach nowotworowych wzrasta aktywność NF- $\kappa$ B, co powoduje wzrost ekspresji białek antyapoptotycznych oraz manganozależnej dymutazy ponadtlenkowej (35), a w konsekwencji