

KURKUMA – ZŁOTO INDII

Ewa Klimek (Kraków)

Czerpanie z bogactwa medycyny ludowej oraz badanie roślin zebranych podczas zwykłego spaceru po lesie to zaskakująco skuteczne i od dawna stosowane metody poszukiwania nowych leków. To właśnie z drzew czy krzewów otrzymano wiele znanych terapeutyków; tak np. z kory wierzby pochodzi protoplasta dzisiejszej aspiryny, a obniżające poziom cholesterolu statyny – z pleśni. Mechanizmy działania substancji takich jak rezweratrol z czerwonego wina, czy omega-3-nienasycone kwasy tłuszczowe z ryb, są przedmiotem intensywnych badań, gdyż wyniki pokazują iż mogą one działać leczniczo i profilaktycznie, są niedrogie i jak się wydaje są pozba-



Ryc. 1. Roślina, kłącze i sproszkowany korzeń ostryżu długiego (*Curcuma longa*)

wione działania niepożądanego. Ostatnio do tej listy dołączyła także kurkuma, czyli sproszkowany korzeń ostryżu długiego (*Curcuma longa*, *Zingiberaceae*, szafran indyjski), kuzyn rosnącego w Azji imbiru. Kurkuma (ryc. 1) nazywana *haldi* w języku hindi, *jiang huang* po chińsku, *manjal* w tamilijskim – przynajmniej od 2 500 lat – wykorzystywana jest jako dodatek do potraw i składnik mieszanek przyprawowych, z których najbardziej znana – curry – swój kolor zawdzięcza właśnie kurkumie. Początkowo szafran indyjski uprawiano wyłącznie ze względu na żółty kolor korzeni, ponieważ wykorzystywany był jedynie jako barwnik. Dopiero później kurkuma stała się przyprawą, a następnie medykamentem. W hinduskim systemie medycznym Ajurweda oraz w tradycyjnej chińskiej medycynie ludowej, kurkuma była najważniejszym lekiem używanym do przyspieszenia gojenia ran, obniżania ciśnienia krwi, łagodzenia dolegliwości żołądkowych, leczenia odry, ospy, żółtaczki, biegunk, wzdęć, wrzodów, bólów menstruacyjnych, kaszlu, stłuczeń, alergii, trądziku, czy nawet usuwania zmarszczek (ryc. 2). Aktywny składnik kurkumy, odpowiedzialny za jej lecznicze właściwości to kurkumina.

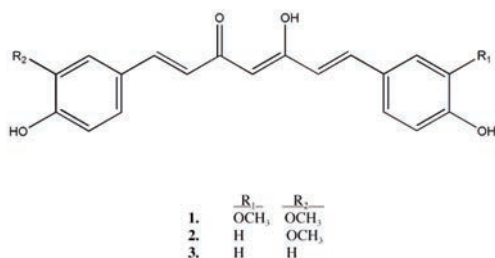
Kurkumina [1,7-bis-(4-hydroksy-3-metoksyfenilo) - -1,6 heptadien 3,5-dion] jest głównym żółtym pigmentem obecnym w kłączach kurkumy (kłącze zawiera od 0,3 – 5,4% tego związku). Po raz pierwszy została wyizolowana przez A. Vogel w 1842, a w 1910 polscy naukowcy – K. Kostanecki, J. Miłobędzka i W. Lampe jako pierwsi poznali i przedstawili chemiczną strukturę tego związku (ryc. 3). Oprócz kurkuminy w skład kłączy wchodzi także olejki lotne, takie jak: turmeron, atlanton czy zingiberon, które również wykazują właściwości lecznicze. Kurkumina bardzo dobrze rozpuszcza się w alkoholu, natomiast jest nierozpuszczalna w wodzie. Jest wskaźnikiem pH



Ryc. 2. Tradycyjne zastosowania kurkumy w medycynie ludowej.

i w środowisku kwaśnym przybiera barwę żółtą, zaś w zasadowym brązowo-czerwoną. Kurkumina i jej pochodne (demetoksykurkumina i bis-demetoksykurkumina) zwane kurkuminoidami, mają mieć także silne właściwości przeciwwirusowe, antybakteryjne, przeciwgrzybiczne a także pobudzające wątrobę do zwiększonego wydzielania żółci, przez co ułatwiają jej przepływ w przewodach żółciowych oraz przywracają naturalną kurczliwość pęcherzyka żółciowego. Kurkumina wykazuje wyjątkowo szeroki zakres działania, zarówno na poziomie komórki, jak i całego organizmu. Naukowcy uważają, że ogromne lecznicze właściwości kurkuminy związane są z jej zdolnością do modulacji aktywności bardzo ważnych czynników molekularnych, takich jak: czynniki transkrypcyjne (np. NF-κB, AP-1), enzymy (np. COX-2, 5-LOX, iNOS), białka cyklu komórkowego (np. p21, cyklina D1), cytokiny (np. TNF, IL-1, IL-16, chemokiny) czy receptory (np. EGFR, HER-2).

Jedną z najczęściej badanych ochronnych właściwości kurkuminy jest mechanizm leżący u podstaw przeciwzapalnego i przeciwnowotworowego działania tej substancji. Jedną z molekuł niezwykle istotnych dla działania układu odpornościowego jest czynnik martwicy guza (TNF – *tumor necrosis factor*), który został początkowo określony jako cząsteczka o charakterze przeciwnowotworowym. Rzeczywiście zabija on komórki rakowe, ale tylko wtedy, gdy działa na nie bezpośrednio, natomiast gdy dostanie się do krwiobiegu, nabiera innych właściwości



Ryc. 3. Chemiczna struktura kurkuminy (1), demetoksykurkuminy (2) i bis-demetoksykurkuminy (3).

i raczej sprzyja rozwojowi nowotworów. TNF aktywuje bowiem ważne białko, jądrowy czynnik transkrypcyjny kappa B (NF-κB – *nuclear factor kappa B*), który może włączać szereg genów biorących udział w procesach zapalnych i podziale komórek. W 1989 r. Bharat B. Aggarwal rozpoczął poszukiwania substancji hamujących procesy zapalne i wykazujących działanie przeciwnowotworowe. Pamiętając z lat swojego dzieciństwa w Indiach, że w literaturze Ajurweda zalecano kurkę do leczenia stanów zapalnych, Aggarwal postanowił zbadać tę przyprawę. Jak sam wspomina: „Wzięliśmy trochę z kuchni i posypaliśmy komórki w laboratorium – efekt był niesamowity – doszło do całkowitego zahamowania TNFα i NFκB”. Od tamtej pory badania nad przeciwnowotworowymi właściwościami kurkumy nabrały tempa. Okazało się, że miejscowe zastosowanie kurkuminy hamuje nie tylko stan zapalny, ale także hiperplazję, proliferację, powstawanie aktywnych form tlenu czy uszkodzeń zasad purynowych i pirymidynowych – elementów budulcowych DNA. Jak wspomniano wcześniej NF-κB jest jednym z docelowych miejsc działania kurkuminy, która blokuje degradację inhibitora κB, (I-κB – ochronne białko, które utrzymuje NF-κB w cytoplazmie). Kurkumina nie tylko blokuje degradację IκB indukowaną przez TNFα, ale dodatkowo hamuje działanie innej prozapalnej cytokiny – IL-1β (interleukina 1β), która także jest aktywatorem NF-κB. Dzięki tym właściwościom, kurkumina hamuje karcinogenezę raka skóry, jelita grubego, wątroby, piersi, okrężnicy, jajnika, trzustki i wielu innych.

Kolejną, niedawno odkrytą właściwością kurkuminy, jest jej neuroprotektoryjne działanie i łagodzenie

symptomów choroby Alzheimera (AD – *Alzheimer Disease*) – degeneracyjnej choroby ośrodkowego układu nerwowego. Wprawdzie przyczyna tej choroby nie jest jeszcze znana, jednak za jeden z czynników leżących u jej podłoża (i innych schorzeń neurodegeneracyjnych) uważa się oksydację, powodowaną działaniem wolnych rodników (reaktywnych form tlenu), która przyspieszając obumieranie neuronów odgrywa bardzo ważną rolę w patogenezie AD. Charakterystyczną cechą tego schorzenia są zmiany morfologiczne, obecność płytek starczych (zewnątrzkomórkowe agregaty peptydu amyloidu β-Aβ), które pojawiają się w rejonach mózgu odpowiedzialnych za pamięć, uczenie się i emocje. Postępujące obumieranie neuronów w związku z nagromadzeniem się szkodliwego białka β-amyloidu, jest jedną z głównych cech tej choroby. Liczne doświadczenia pokazały, że kurkumina hamuje stan zapalny, limituje ilość uszkodzeń wywołanych przez stres oksydacyjny oraz redukuje ilość nagromadzonego β-amyloidu. Dodatkowo posiada silne właściwości antyoksydacyjne, nawet 10-cio krotnie większe niż witamina E oraz wpływa na obniżenie cholesterolu. Ponieważ AD jest chorobą wieloczynnikową, o nie do końca wyjaśnionej etiologii, zastosowanie kurkuminy w jej leczeniu jest jak najbardziej uzasadnione.



Ryc. 4. Przykłady chorób, w których rozważa się zastosowanie kurkuminy jako leku.

Kurkumina neutralizuje w komórce reaktywne formy tlenu (anionorodnik ponadtlenkowy, rodnik hydroksylowy oraz tlenek azotu), hamuje peroksydację lipidów oraz zapobiega oksydacji LDL (*Low Density Lipoproteins* – lipoproteiny o małej gęstości) czym zmniejsza możliwość wystąpienia np. miażdżycy. Co ciekawe, większość znanych efektów jej działania, jak hamowanie aktywności NF-κB, zmiany ekspresji genów, stabilności i funkcji białek czy indukowanie śmierci komórki można by tłumaczyć właśnie jej przeciwutleniającym działaniem. Kurkumina jest

także inhibitorem enzymów odpowiedzialnych za rozwój stanu zapalnego. Wyniki doświadczeń na komórkach i zwierzętach laboratoryjnych pokazują, że może ona przeciwdziałać rozwojowi zapaleń trzustki, stawów, wrzodziejącego zapalenia jelita grubego, żołądka czy chorobie Leśniowskiego-Crohna (przewlekły, nieswoisty proces zapalny ściany przewodu pokarmowego). Ponadto, kurkumina posiada także właściwości antyalergiczne i przeciwgorączkowe (ryc. 4).

Pleiotropowość działania kurkuminy jest wyjątkowo istotna w leczeniu chorób o wysoce złożonej i niewyjaśnionej etiologii, jak nowotwory czy AD. Jednak najpoważniejszym czynnikiem, który może zadecydować o wykorzystaniu kurkuminy dla celów terapeutycznych jest fakt jej wyjątkowo słabej przyswajalności po podaniu doustnym. Jak udowodniły badania naukowe, kurkumina przechodzi przez przewód pokarmowy w większości w postaci niezmienionej, a niewielka część, która tam pozostaje jest praktycznie całkowicie metabolizowana i tylko śladowe

jej ilości przedostają się do krwi po doustnym podaniu wysokich dawek (12 g) i nawet jeszcze większych dawek zwierzętom. Jednak konieczność stosowania tak wysokich dawek dla celów terapeutycznych pociąga za sobą problemy natury technologicznej, które pojawiają się przy przygotowaniu postaci preparatu. Ponieważ kurkumina jest rozpuszczalna w tłuszczach, więc żeby polepszyć jej wchłanianie próbuje się opracować preparat, który byłby zmieszany z olejem do smażenia i by w ten sposób kurkumina stała się po prostu składnikiem codziennego posiłku.

W ten sposób okazało się, że kurkumina to nie tylko smaczna przyprawa, powszechnie używana w kuchni orientalnej, lecz jej wykorzystanie może daleko wykroczyć poza tradycyjne zastosowanie. Liczne dane wskazują na wyjątkowe, lecznicze właściwości kurkuminy przy równoczesnym braku toksyczności. Z uwagi na to trudno znaleźć lepsze, bardziej adekwatne określenie dla kurkumy niż to autorstwa Vasco da Gamy: „kurkuma – złoto Indii”.

Mgr inż. Ewa Klimek jest absolwentką Biotechnologii – Studiów Międzywydziałowych Uniwersytetu Rolniczego im. Hugona Kołłątaja w Krakowie i pracuje w Zakładzie Biochemii Mózgu Instytutu Farmakologii Polskiej Akademii Nauk w Krakowie. E-mail: klimek@if-pan.krakow.pl

O CUKRZYCY U MYSZY I LUDZI, CZYLI O MODELACH ZWIERZĘCYCH W DOŚWIADCZENIACH

Maciej Cieśla (Kraków)

Cukrzyca jest chorobą, która stanowi wielkie wyzwanie dla badaczy ze względu na jej rozpowszechnienie na świecie. Jej objawy są bardzo zróżnicowane i stanowią tzw. zespół chorób metabolicznych. Obejmują one różnorodne efekty, od podwyższonego poziomu cukru we krwi, poprzez zaburzenia w funkcjonowaniu wielu organów wewnętrznych a kończąc na zwiększonym ryzyku zapaadalności na chorobę wieńcową. Najbardziej charakterystycznymi objawami są zaburzenia metaboliczne, takie jak zwiększone łaknienie, zwiększona częstość oddawania moczu, kwasica ketonowa oraz nieprawidłowości w odpowiedzi na mechanizmy regulacyjne odpowiedzialne za kontrolę poziomu glukozy we krwi, co prowadzi do hiperglikemii. Obserwuje się również szereg efektów związanych z rozwojem cukrzycy, takich jak zwiększenie masy ciała, senność czy też powodowane przez chroniczną hiperglikemię zmiany zwyrodnieniowe w oczach, nerkach, nerwach i dużych naczyniach krwionośnych.

W cukrzycy często obserwuje się zmiany chorobowe w trzustce. Dotyczą one przede wszystkim

komórek β zlokalizowanych w wyspach Langerhansa i wydzielających insulinę, hormon obniżający stężenie glukozy we krwi. Zmiany w morfologii trzustki stają się zauważalne już na samym początku choroby. Zniszczenia w obrębie naczyń krwionośnych i nerwów pojawiają się natomiast dopiero po dłuższym czasie. Wyróżnia się zaburzenia dotyczące włóścińcek, polegające na zgrubieniu błony podstawnej w małych naczyniach krwionośnych niektórych organów (m. in. oka i nerki) oraz zmiany w obrębie tętnic i tętniczek. Upośledzona jest także aktywność wydzielnicza śródbłonna i w efekcie dochodzi do zwiększonego prawdopodobieństwa arteriosklerozy. W przypadku nerwów zniszczone zostają przede wszystkim komórki osłonki mielinowej, chroniące komórki w obwodowym układzie nerwowym.

Ze względu na szerokie rozpowszechnienie cukrzycę zalicza się do chorób społecznych, czyli takich, na które choruje przynajmniej co setny mieszkaniec naszego globu. Z kolei jej silne powiązanie z wyzwaniami, jakie niesie współczesny tryb życia pozwala uznać ją za chorobę cywilizacyjną. Ten