

# Przeciwzapalny mechanizm działania kurkuminy

## rola w zapaleniu błony naczyniowej oka

Anti-inflammatory properties of Curcumin and its role in uveitis

lek. med. Agata Prokopiuk, dr n. med. Paweł Klonowski,  
lek. med. Ewelina Balak, dr hab. n.med. prof. nadzw. Robert Rejdak  
Klinika Okulistyki Ogólnej Uniwersytetu Medycznego w Lublinie  
kierownik kliniki: dr hab. n.med. prof. nadzw. Robert Rejdak

PDF FULL-TEXT  
www.lekwpolsce.pl

Oddano do publikacji: 16.12.2013

**Słowa kluczowe:** kurkumina, zapalenie błony naczyniowej oka, zapalenie.

**Streszczenie:** Kłącze kurkumy jest dobrze znaną indyjską przyprawą, od dawna stosowaną w medycynie ajurwedyjskiej w leczeniu chorób o podłożu zapalnym. Badania dowiodły, iż kurkumina ma właściwości przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, antyoksydacyjne, immunomodulujące oraz przeciwzapalne. Hodowle komórkowe, badania na zwierzętach oraz badania kliniczne wskazują, iż kurkumina może mieć zastosowanie w leczeniu wielu przewlekłych chorób zapalnych, w tym chorób oczu.

**Key words:** curcumin, uveitis, inflammation.

**Abstract:** *Curcuma longa* is a well-known Indian spice used in Ayurvedic medicine as a treatment for inflammatory conditions. Researchers have shown curcumin to have antimicrobial, antiviral, antifungal, antioxidant, immunomodulatory and anti-inflammatory properties. Cell cultures, animal studies, clinical trials indicate that curcumin may play an important role as a therapeutic factor in many chronic inflammatory diseases including ocular diseases. Key words: curcumin, uveitis, inflammation.

### Wprowadzenie

Kłącze kurkumy (turmerik, ostrzyż długi, *Curcuma Longa* Linn.) jest od dawna znany w medycynie ajurwedyjskiej lekarstwem o działaniu przeciwzapalnym.

Pierwsze wzmianki pojawiły się już w 1280 r. w dziennikach podróży Marco Polo, podczas jego podróży do Indii i Chin, a do Europy kurkuma została przywieziona z Indii przez arabskich handlarzy w XIII w. [1].

Łacińska nazwa *Curcuma* pochodzi od arabskiego słowa „kourkoum”, które było

oryginalną nazwą szafranu [2]. Z racji swojego smaku i żółtego koloru w Europie stała się znana jako „indyjski szafran” i do tej pory jest stosowana jako jego tańszy zamiennik. Jest uznanym, bezpiecznym barwnikiem żywnościowym, w międzynarodowym systemie numeracji dodatków do żywności oznakowanym kodem E100 [3].

*Curcuma longa* należy do rodziny imbirowatych (Zingiberaceae) i jest jednoliścienną rośliną zielną. Jej korzenie

mają intensywną żółtą barwę i podobne są do korzeni imbiru. Liście mogą osiągać do 1m długości, a 10-15-centymetrowe kwiaty kwitną od późnej jesieni do lata, aczkolwiek nie owocują.

Obecnie znanych jest około 120 gatunków kłącza kurkumy. Najbardziej popularnym jest *Curcuma longa*, ale również *Curcuma aromatica* i *Curcuma xanthorrhiza* są szeroko rozpowszechnione. Do swojego wzrostu roślina wymaga ciepłego, wilgotnego klimatu i dużej podaży wody, dlatego też występuje głównie w strefie tropikalnej i podtropikalnej: Indiach, Chinach i południowo-wschodniej Azji.

Głównym składnikiem ostrzyżu długiego jest kurkumina (diferuloilmetan) – to kurkuminoid odpowiedzialny za intensywną żółtą barwę kłącza oraz za właściwości lecznicze. Po raz pierwszy został zidentyfikowany przez Lampego i Miłobędzką w 1910 r. [4].

Poza tym w skład kłącza kurkumy wchodzi: demetoksykurkumina i bisdemetoksykurkumina, olejki eteryczne – tumeron, atlanton i zingiberon, a także cukry, białka i żywice [rycina 1].

W piśmiennictwie opisanych jest wiele właściwości kurkuminy, m.in. przypisuje się jej działanie przeciwbakteryjne, przeciwwirusowe, przeciwgrzybicze, przeciwnowotworowe, antyoksydacyjne oraz immunomodulujące i przeciwzapalne [5-9].

Coraz częściej w literaturze pojawiają się doniesienia, iż czynnikiem spustowym wielu chorób jest proces zapalny i zaburzenia w wydzielaniu czynników pro- i przeciwzapalnych na poziomie molekularnym. Badania przeprowadzone na hodowlach komórkowych i modelach zwierzęcych, a także próby kliniczne

fazy II i III wykazały, iż kurkumina ma udowodnione działanie przeciwzapalne i może okazać się potencjalnym lekiem mającym zastosowanie w wielu przewlekłych chorobach o podłożu zapalnym, np. zapaleniu jelit, stawów, trzustki, cukrzycy typu 1, marskości wątroby, stwardnieniu rozsianym, łuszczycy, zapaleniu błony naczyniowej oka oraz w niektórych chorobach nowotworowych [7-8].

Celem niniejszej pracy jest charakterystyka właściwości przeciwzapalnych kurkuminy oraz jej możliwe zastosowanie w leczeniu zapalenia błony naczyniowej oka.

### **Etiologia, patogeneza, leczenie zapaleń błony naczyniowej**

Błona naczyniowa jest pośrednią warstwą okrywającą gałkę oczną. Zalicza się do niej tęczęwkę, ciało rzęskowe oraz naczyniówkę. Najczęstszym typem zapalenia jest zapalenie przedniego odcinka błony naczyniowej, czyli zapalenie tęczęwki oraz zapalenie tęczęwki i ciała rzęskowego. Stanowi ono 75% wszystkich zapaleń. W dalszej kolejności występują: zapalenie części pośredniej i tylnej. Ze względu na czas trwania choroby możemy wyróżnić ostre, przewlekłe oraz nawracające zapalenie błony naczyniowej. Zapalenie może mieć podłoże bakteryjne, wirusowe, grzybicze, pasożytnicze, autoimmunologiczne oraz idiopatyczne.

Początek choroby najczęściej charakteryzuje nagły jednostronny ból gałki ocznej, światłowstręt, zaczerwienienie gałki ocznej z towarzyszącym łzawieniem. Żrenica jest zwężona, na śródłonku rogówki pojawiają się osady, a w cieczy wodnistej i cieple szklistym komórki zapal-

ne. W wybranych przypadkach może się pojawić włóknik w komorze przedniej lub też ropostek.

Postępowanie w zapaleniach błony naczyniowej obejmuje leczenie przyczynowe oraz przeciwzapalne i immunosupresyjne w przypadkach o podłożu autoimmunologicznym.

W konwencjonalnej terapii stosuje się steroidy miejscowo, w iniekcjach okołogałkowych, doszklistikowych lub też podaje się je ogólnie. W stanach niereagujących na leczenie lub w przypadku istniejących przeciwwskazań do podania leków steroidowych, zastosowanie znajdują antymetabolity: azatiopryna, metotreksat, mykofenolan mofetilu; inhibitory limfocytów T1: cyklosporyna, takrolimus. Ponadto trwają badania nad zastosowaniem leków biologicznych, takich jak daklizumab (antagonista receptora IL2), infliksimab, adalimumab (przeciwciała monoklonalne przeciw TNF- $\alpha$ ) w terapii zapaleń błony naczyniowej oka [10].

### Właściwości chemiczne kurkuminy

Kurkumina to bis- $\alpha$ , beta-nienasycony beta-diketon. Jej masa cząsteczkowa wynosi 368,38, a chemiczna formuła to  $C_{21}H_{20}O_6$ . W warunkach fizjologicznych istnieje w równowadze jako forma enolowa i diketonowa. Ten lipofilny polifenol jest łatwo rozpuszczalny w etanolu i acetonie, ale trudno rozpuszczalny w wodzie [3].

Badania na zwierzętach wykazały, iż kurkumina trudno wchłania się w przewodzie pokarmowym, podlega szybkiemu metabolizmowi, ulega procesom sprzęgania w wątrobie i jest wydalana z kałem, dlatego też jej biodostępność jest znacznie ograniczona. W celu zwiększenia jej przyswajalności wielu naukowców stara

się opracować metodę zwiększającą jej absorpcję. Istnieją dowody, iż piperyna, alkaloid pieprzu czarnego (*Piper nigrum*) i pieprzu długiego (*Piper longa*) zwiększa biodostępność kurkuminy nawet o 154% [3]. Jest to związane z inhibicją przez piperynę procesów glukuronidacji w wątrobie oraz hamowaniem metabolizmu jelitowego kurkuminy [8]. Inną metodą, podlegającą obecnie intensywnym badaniom, jest sprzęganie kurkuminy z fosfolipidami. Powstały kompleks kurkumina-fosfatydylocholina (Meriva) ulega łatwiejszej inkorporacji przez lipofilne błony komórkowe, co skutkuje jego większą biodostępnością niż postaci niezwiązanej po podaniu doustnym, wyższym stężeniem w/w kompleksu w surowicy i ponadto jego dłuższym utrzymywaniem się [3].

Być może nanotechnologia okaże się przełomowym rozwiązaniem. Shaikh i wsp. opracował metodę zamykania kurkuminy w nanocząsteczkach techniką emulsji, co pozwala uzyskać 9-krotny wzrost biodostępności kurkuminy po jej podaniu doustnym [11].

Z kolei Tsai i wsp. uzyskał 22-krotny wzrost biodostępności kurkuminy po opracowaniu nanopreparatu kurkuminy z poli-mlekowym kwasem glikolowym [3].

### Przeciwzapalny mechanizm działania kurkuminy

Działanie przeciwzapalne kurkuminy zostało potwierdzone w licznych badaniach in vitro i in vivo. Niestety, mechanizmy jej oddziaływania nie są do końca jasne. Obecnie uważa się, że jest ona wysoce plejotropową cząsteczką, zdolną do interakcji z licznymi komórkami biorącymi udział w procesie zapalnym, o potencjalnie różnym punkcie uchwytu działania.

Moduluje odpowiedź zapalną poprzez hamowanie aktywności cyklooksyzgenazy 1 (COX-1), cyklooksyzgenazy 2 (COX-2), lipooksyzgenazy, indukowalnej syntazy tlenku azotu (iNOS) oraz interferonu gamma [1,3,5,7,12,13]. Najprawdopodobniej osiągnięte jest to poprzez supresję aktywności jądrowego czynnika kappa B (NF-κB) [3,6,8,13,14]. Jest on wszechobecnie występującym czynnikiem transkrypcji, związanym z regulacją odpowiedzi zapalnej, proliferacją komórek, transformacją komórek, angiogenezą, a także nowotworzeniem [5,15].

Kurkumina zmniejsza również aktywność kinaz aktywowanych mitogenami oraz kinazy Janusa [3], co wg niektórych badaczy może być jedną z potencjalnych dróg działania przeciwzapalnego kurkuminy.

Ponadto hamuje produkcję cytokin prozapalnych: TNF alfa, białka chemotaktycznego dla monocytów, interleukiny 1,-2,-6,-8,-12, metaloproteinaz macierzy (MMP-1,-9,-13), a także moduluje aktywność limfocytów T, B, makrofagów, neutrofilii, komórek NK i komórek dendrytycznych [1,3,5,13-14].

W wyniku terapii kurkumina wykazano również blokowanie adhezji monocytów do komórek śródbłonna oraz hamowanie ekspresji cząsteczek adhezyjnych nadrodziny immunoglobulin ICAM-1, VCAM-1, ELAM-1 [6].

Jeśli chodzi o procesy zapalne w chorobach ocznych, obecnie istnieje pogląd, iż odpowiedzialne za nie są głównie komórki gleju i mikrogleju [15]. Kurkumina wpływa na aktywowane proliferatorami peroksosomów receptory gamma (PPAR-γ), które są ligandozależnymi czynnikami transkrypcyjnymi regulującymi ekspresję genów.

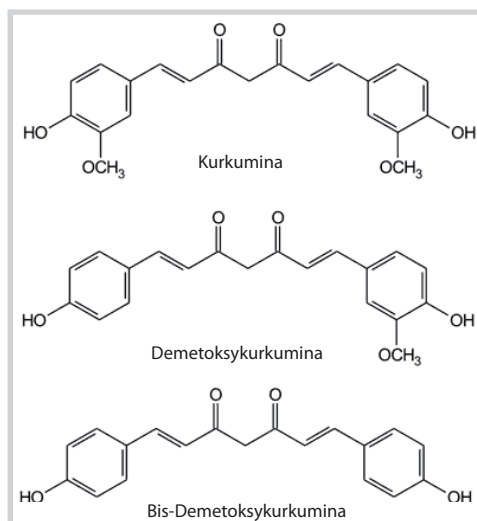
Doniesienia naukowe ostatnich lat sugerują udział receptorów PPAR-γ w kształtowaniu odpowiedzi immunologicznej, a w szczególności ich wpływ na przebieg reakcji zapalnej [15,16]. Działanie receptorów PPAR-γ kontroluje odpowiedź komórek mikrogleju, tym samym ograniczając proces zapalny [15,17-18]. Agoniści receptorów PPAR-γ, oddziałując poprzez komórki gleju i komórki układu odpornościowego, moduluje nabytą i wrodzoną odpowiedź immunologiczną i mogą wywierać olbrzymi efekt na kaskadę procesów zapalnych.

### Terapia kurkumina

Do tej pory piśmiennictwo podaje niewiele publikacji, które by udowodniły terapeutyczne zastosowanie kurkuminy w zapaleniu błony naczyniowej oka.

Lal i wsp. już w latach 90. przeprowadził badanie na temat skuteczności zastosowania kurkuminy w leczeniu przewlekłego zapalenia przedniego odcinka błony

**Rycina 1.** Struktura chemiczna kurkuminy (diferuloilmetan), demetoksykurkuminy i bis-demetoksykurkuminy



naczyniowej [19]. Do badania włączył 53 pacjentów, z czego tylko 32 ukończyło 3-miesięczne badanie.

Pacjenci podzieleni zostali na dwie grupy, pierwsza (n=18) otrzymała jako jedyny lek kurkuminę w dawce 375 mg doustnie, druga (n=14) dodatkowo otrzymała leczenie przeciwgruźlicze, z racji silnej reakcji PPD u probantów. U wszystkich pacjentów z grupy pierwszej zaobserwowano poprawę, podczas gdy w grupie drugiej pozytywną odpowiedź uzyskano tylko u 86% pacjentów. 3-letni okres obserwacji wykazał nawrót choroby u 55% pacjentów z grupy pierwszej i tylko u 36% osób z grupy drugiej. Na podstawie badania wywnioskowano, iż leczenie kurkuminą przynosi efekty porównywalne do zastosowania kortykosteroidoterapii, aczkolwiek jest pozbawione jakichkolwiek działań niepożądanych [19].

Na większej grupie populacyjnej podobne badanie przeprowadził Allegri i wsp. Oceniał częstotliwość nawrotów zapalenia błony naczyniowej przed i po rocznej terapii kurkuminą związanej z fosfatydylocholiną (Meriva) oraz satysfakcję pacjentów z zastosowanej terapii.

Do badania włączono pacjentów, którzy mieli częste nawroty stanu zapalnego w ostatnich dwóch latach obserwacji. Z zakwalifikowanych 122 pacjentów badanie ukończyło 106 pacjentów. Okres terapii trwał 12 miesięcy. Pacjenci zostali podzieleni na trzy grupy w zależności od etiopatologii zapalenia błony naczyniowej. Pierwszą grupę stanowiły osoby o autoimmunologicznym podłożu (n=56), drugą o herpetycznym podłożu (n=28), a trzecią o nieznanym podłożu (n=22). Jako leczenie wspomagające konwencjonalnej terapii wszyscy uczestnicy badania przyjmowali

doustnie preparat Norflo (Eye Pharma Co, Italy), zawierający 600 mg Merivy (Indena, Milano, Italy) w dawce 2 tabletki dziennie podczas całego okresu obserwacji. Ogólna terapia lekami steroidowymi, przeciwvirusowymi, przeciwpierwotniakowymi oraz leczenie miejscowe preparatami steroidowymi, cykloplegicznymi i niesteroidowymi lekami przeciwzapalnymi została utrzymana.

Po rocznym okresie terapii stwierdzono, iż całkowita liczba nawrotów zapalenia zmalała z 275 do 36, co dało poprawę w 88%. Tylko u 19 pacjentów ze 106 po leczeniu zaobserwowano nawrót zapalenia. Co więcej, w każdej grupie wyniki osiągnięty poziomy istotności statystycznej [15].

Subiektywna ocena pacjentów również była pozytywna. Podali oni mniejsze nasilenie dolegliwości typu: ból gałki ocznej, zamglone widzenie, nastrożenie spojówki gałkowej. Aż 86% pacjentów miało lepsze ogólne samopoczucie już po 4-6 tygodniach terapii. Tylko u jednego pacjenta zanotowano objawy uboczne pod postacią zaburzeń żołądkowych związanych z istnieniem GERD.

Na podstawie powyższych badań z całą pewnością można stwierdzić, iż kurkumina jest potencjalną alternatywą dla konwencjonalnej terapii zapalenia błony naczyniowej oka, a jej główną zaletą jest niski odsetek działań niepożądanych.

## Wnioski

Różnorodne mechanizmy oddziaływania kurkuminy na poziomie molekularnym czynią z niej substancję o dużej sile działania przeciwzapalnego i immunomodulującego. Dlatego też jej potencjalne możliwości cieszą się ogromnym zainteresowaniem w świecie naukowym, co potwierdzają liczne badania kliniczne fazy II i III.

Główną przeszkodą w zastosowaniu terapii kurkumina jest jej niska biodostępność, aczkolwiek w licznych pracach naukowcy badają sposoby zwiększenia jej absorpcji, tym samym potęgując efekt terapeutyczny.

Pomimo że istnieją tylko pojedyncze doniesienia o przydatności i efektywności terapii kurkumina w zapaleniu błony naczyniowej oka, wyniki zakończonych badań klinicznych są obiecujące, a obecnie trwające powinny w pełni wyjaśnić mechanizmy działania przeciwzapalnego i potwierdzić jej cenną rolę w leczeniu przewlekłych chorób zapalnych, w tym chorób oczu.

## Piśmiennictwo

1. Esatbeyoglu T., Huebbe P., Ernst I.M.A. i wsp. Curcumin from molecule to biological function. *Angew. Chem.* 2012, 51, 5308-5332.
2. Scartezzini P., Speroni E., Review on some plants of Indian traditional medicine with antioxidant activity. *J.Ethnopharmacol.* 2000, 71, 23-43.
3. Basnet P., Skalko-Basnet N. Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. *Molecules* 2011, 16, 4567-4598.
4. Lampe V., Mitobedzka J. No title available. *Ber Dtsch Chem Ges* 1913, 46, 2235.
5. Teiten M.H., Eifes S., Dicato M. i wsp. Curcumin-the paradigm of a multi-target natural compound with applications in cancer prevention and treatment. *Toxins* 2010, 2, 128-162.
6. Bisht K., Wagner K.H., Bulmer A.C. Curcumin, resveratrol and flavonoids as anti-inflammatory, cyto- and DNA- protective compounds. *Toxicology* 278(2010) 88-100.
7. Bengmark S., Mesa M.D., Gil A. Plant – derived health – the effects of tumeric and curcuminoids. *Nutr.Hosp.* 2009, 24(3) : 273-281.
8. Jurenka J.S. Anti-inflammatory Properties of curcumin, a major constituent of Curcuma Longa : a review of preclinical and clinical research. *Altern Med Rev* 2009; 14(2): 141-153.
9. Yadav V.S., Mishra K.P., Singh D.P. i wsp. Immunomodulatory effects of curcumin. *Immunopharmacology and Immunotoxicology*, 2005, 27: 485-497.
10. Kański J.J. *Okulistyka Kliniczna* 2007 14 : 475-489.
11. Shaikh J., Ankola D.D., Beniwal V., i wsp. Nanoparticle encapsulation improves oral bioavailability of curcumin by at least 9-fold when compared to curcumin administered with piperine as absorption enhancer. *Eur.J.Pharm.Sci.* 2009; 37, 223-230.
12. Handler N., Jaeger W., Puschacher H i wsp. Synthesis of novel curcumin analogues and their evaluation as selective cyclooxygenase-1 (COX-1) inhibitors. *Chem.Pharm.Bull.* 2007, 55, 64-71.
13. Shehzad A., Rehman G., Sup Lee Y. Curcumin in inflammatory diseases. *International Union of Biochemistry and Molecular Biology, Inc.* Volume 39, Nr 1, Jan/Feb 2013, 69-77.
14. Aggarwal B.B. Nuclear factor-kB: The enemy within. *Cancer Cell* 2004, 6, 203-208.
15. Malchiodi-Albedi F., Matteucci A., Bernardo A. i wsp. PPAR-gamma microglial cells and ocular inflammation: new venues for potential therapeutic approaches. *PPAR res.* 2008:295784
16. Jacob A., Wu R., Zhou M. i wsp. Mechanism of the anti-inflammatory effect of curcumin: PPAR-gamma activation. *Hindawi Publishing Corporation PPAR Research*, Vol 2007, Article ID 89369, 5 pages, doi: 10.1155/2007/89369.
17. Allegri P., Mastromarino A., Neri P. Management of chronic anterior uveitis relapses: efficacy of oral phospholipidic curcumin treatment. Long-term follow-up. *Clinical Ophthalmology* 2010; 4 1201-1206.
18. Siddiqui AM., Cui X., Wu R. I wsp. The inflammatory effect of curcumin in an experimental model of sepsis is mediated by upregulation of peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *Critical Care Med.* 2006; 34(7): 1874-1882.
19. Lal B., Kapoor A.K., Asthana O.P. i wsp. Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis. *Phytother. Res.* 1999 Jun; 13(4): 318-22.

**Adres Autorki:** lek. med. Agata Prokopiuk  
e-mail: [agaprokopiuk@poczta.onet.pl](mailto:agaprokopiuk@poczta.onet.pl)