

A kurkumin célmolekulái - metaanalízis

[Hongyu Zhou](#),¹ [Christopher S. Beevers](#),¹ and [Shile Huang](#)^{1,2,*}

[Author information](#) [Copyright and License information](#) [Disclaimer](#)

Kivonat

A kurkumin (diferuloil-metán) egy narancssárga összetevője a kurkumának vagy curry-pornak (más néven sárga gyömbérgyökérnek), és ez egy természetes polifenol származék, amelyet a növény, a *Curcuma longa* rizómájából izoláltak. A kurkumint évszázadokon át használták egyes gyógykészítményekben, illetve ételszínező anyagként. A közelmúltban kiterjedt *in vitro* és *in vivo* kísérleteket folytattak, amelyek azt sugallták, hogy a kurkumin rákellenes, vírusölő, ízületi gyulladáscsökkentő, amiloidellenes (Alzheimer-ellenes), antioxidáns és gyulladáscsökkentő tulajdonságokkal rendelkezik. Ezeknek a hatásoknak a mögöttes mechanizmusai változatosak, és úgy tűnik, hogy különféle molekuláris céltárgyai vannak, beleértve a transzkripció faktorokat is (úgy, mint a sejtmagi faktor- κ B), a növekedési faktorok (például a véredény belhími sejtnövekedési faktor), a gyulladáskeltő citokinek (például a tumor nekrózis faktor, az interleukin 1 és az interleukin 6), a fehérje kinázok (mint például az emlős célponti rapamicin, a mitogén által aktivált protein-kinázok és az Akt), továbbá egyéb enzimek (mint pl. a ciklooxygenáz 2 és az 5 lipoxigenáz). Éppen ezért a kurkumin, hatékonyságának és a sokféle céltárgy szabályozási képességének köszönhetően, valamint a biztonságos emberi használat lehetősége miatt jelentős érdeklődést kapott úgy, mint az egyik lehetséges terápiás hatóanyag különféle rosszindulatú megbetegedések megelőzésében és kezelésében, így például az arthritis és az allergiák, az Alzheimer-kór, továbbá egyéb gyulladással járó betegségek. Ez az áttekintés összegzi a kurkumin különféle *in vitro* és *in vivo* gyógyszeres szempontjait, valamint a mögöttes rejlő hatásmechanizmusokat. A nemrégiben beazonosított molekuláris célpontokat és jelző útvonalakat, amelyeket a kurkumin módosít/szabályoz, szintén megvitatjuk a továbbiakban.

Kulcsszavak: Kurkumin, molekuláris céltárgyak, transzkripció faktorok, növekedési faktorok, gyulladáskeltő citokinek, fehérje kinázok, enzimek

1. Bevezetés

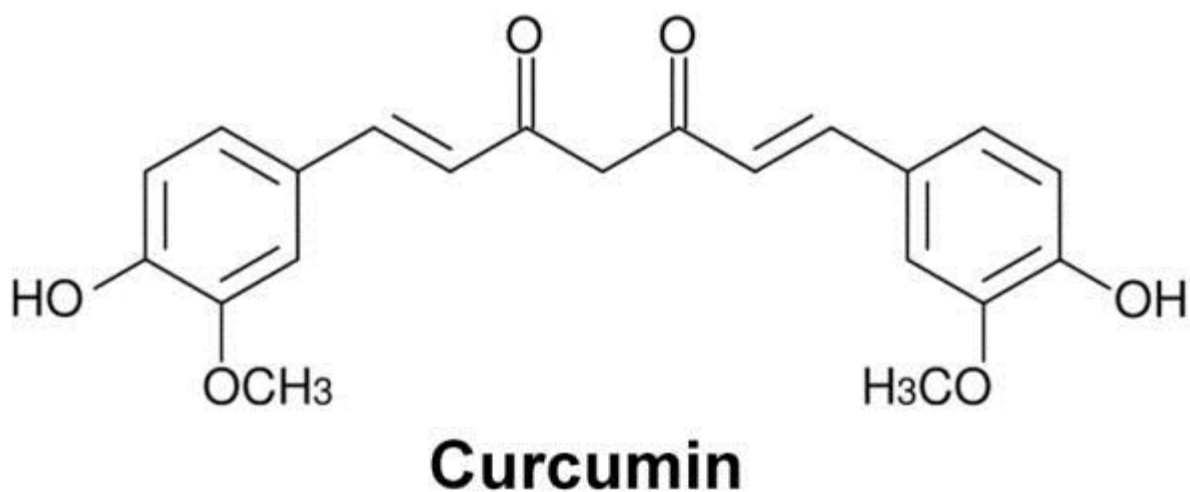
A sárga gyömbérgyökér (közönséges nevén *Curcuma longa*, amit hindi nyelven *haldi* néven ismernek) egy indiai fűszernövény, amely a gyömbérfélék családjába tartozik [1]. Fűszerként való használata mellett a kurkuma ételtartósító és színező anyagként is hagyományosan használatos, ezen kívül az ajurvédikus gyógyításban különféle megbetegedések kezelésére, mint például az arthritis, fekélyek, sárgaság, sebesülések, láz, trauma, valamint olyan bőrbetegségek esetén, mint a pikkelysömör [2]. A kurkumin egy hidrofób polifenol és fő alkotóeleme a sárga gyömbérgyökérnek. Ezen felül a kurkumin, a sárga gyömbér szintén tartalmaz egyéb alkotóelemeket, amelyeket kurkuminoidoknak vagy kurkuminféléknek nevezünk. A kurkumin, a demetoxi-kurkumin, a biszdemetoxi-kurkumin és a nemrégiben beazonosított ciklokurkumin a legfőbb kurkuminoidok, amelyeket a kurkumából izoláltak [3]. Számos kísérlet mutatta már ki, hogy a kurkumin aktívabb, mint a demetoxi-kurkumin vagy a biszdemetoxi-kurkumin [4, 5]. A kereskedelmi forgalomban kapható „kurkumin”

készítmények megközelítőleg 77% kurkumint, 17% demetoxi-kurkumint és 3% biszdemetoxi-kurkumint tartalmaznak.

A kurkumint először tisztítatlan formában izolálták 1815-ben Vogel és Pelletier, a kémiai szerkezetét és szintézisét pedig Lampe erősítette meg 1910-ben [6, 7]. A kurkumin vegyileg egy bisz- α,β -telítetlen β -diketon, amelynek neve (*E, E*)-1,7-bisz (4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadién-3,5 dion [6] (1. ábra).

Az első tanulmányokat a kurkuminnak az emberi betegségek kezelésében való használatáról 1937-ben publikálták [8]. A kurkumin antibakteriális hatásait, valamint azt a képességét, hogy csökkenteni tudja az emberi alanyokban a vércukorszintet, 1949-ben, illetve 1972-ben dokumentálták [1]. Az elmúlt 60 év során több mint 3000 kísérlet mutatta ki, hogy a kurkuminnak antioxidáns, baktériumölő, gombaölő, vírusölő, gyulladáscsökkentő, sejtsztódásgátló, pro-apoptotikus és szklerózisellenes hatásai vannak, amelyek jótékony hatást váltanak ki a neurodegeneratív betegségekre nézve, az arthritisre, allergiákra, a bélgyulladásos betegségekre, a vesetoxicitásra, az AIDS-re, pikkelysömörre, cukorbetegsége, sclerosis multiplexre és a tüdőfibrózisra [9-12] (2. ábra).

A kurkuminnak ezek a hatásai jelentős érdeklődést váltottak ki a kutatók részéről, amelyek arra irányultak, hogy felkutathassák a többféle sejt-céltárgyakat, valamint az ezen biológiai tulajdonságokat megalapozó molekuláris mechanizmusokat. Bizonyítékok mutatnak rá, hogy a kurkuminnak ezek a pleiotrópiás hatásai a többféle molekuláris célpont interaktív és szabályozó képességétől függenek (1. táblázat). Ezek a célpontok magukban foglalják a transzkripciós faktorokat, a növekedési faktorokat, a kinázokat, a gyulladáskeltő citokineket, az adhézis molekulákat, az apoptózissal kapcsolatos fehérjéket és egyébeket. A továbbiakban egy rövid áttekintést fogunk nyújtani, amelyben be fogjuk mutatni a közelmúltban azonosított molekuláris céltárgyakat és jelátviteli utakat, amelyeket a kurkumin modulált. A kurkuminnak különféle *in vitro* és *in vivo* gyógyszereseti szempontjait, valamint az ezeket alátámasztó hatásmechanizmusokat is ugyanitt tárgyaljuk. A helybeli korlátozottságra való tekintettel elnézést kérünk, amiért nem tudunk mind idézni az összes publikációból. Azok az olvasók, akik különösen érdeklődnek és többet szeretnének megtudni a kurkuminnal mint terápiás hatóanyagról, kiváló folyóirati publikációkra teszünk utalásokat [13, 14].



(2. ábra)

(középen) Kurkumin

(az óramutató járásával egyező irányban haladva): Neurodegeneratív betegségek (Alzheimer-kór, Parkinson-kór); szív- és érrendszeri betegségek, szív-toxicitás; sebgyógyulás; rák; gyulladásoos bélbetegség; allergia; hörghurut; arthritis; asztma; cukorbetegség; szkleroderma (bőrkérgesedés); pikkelysömör, sclerosis multiplex; anyagcsere-betegség; szürkehályog-keletkezés; vese ischaemia; vastagbélgyulladás, vese-toxicitás; szerzett immunhiányos szindróma (AIDS); epekő-képződés; tüdőfibrózis; agysérülés; epilepszia

A kurkumin terápiás hatóereje a különféle emberi megbetegedésekre. További információkért ld. a referenciákat [\[9-12\]](#).

1. táblázat

2. A kurkumin molekuláris céltárgyainak listája

A modern tudományos kutatások bebizonyították, hogy a kurkumin egy kimagaslóan pleiotrópiás molekula, amely együttműködik számos molekuláris céltárggyal. A kurkumin egyenesen megkötheti és módosíthatja ezek tevékenységét, vagy közvetve szabályozza ezek funkcióit. Több mint 30 különféle fehérjét találtak már, amelyek kölcsönösen és egyenesen együttthatnak a kurkuminnal, beleértve a DNS polimerázt [\[15\]](#), a fokális adhézioos kinázt (FAK) [\[16\]](#), a tioredoxin reduktázt [\[17\]](#), a protein kinázt (PK) C [\[18\]](#), a lipoxigenázt (LOX) [\[19\]](#), és a tubulint [\[20\]](#). Azt is kimutatták már, hogy a kurkumin meg tud kötni bizonyos két vegyértékű fémionokat, úgy, mint a vasat, rezet, mangánt és a cinket [\[21, 22\]](#).

Transzkripióos faktorok

Azok a transzkripióos faktorok, amelyek a kurkumin befolyásool, aktivált vagy gátolt, az éppen aktuális célponttól függően aktiválódhatnak vagy gátlás alá kerülhetnek. Amint azt az [1. Táblázatban](#) bemutatjuk, a kurkumin erősen gátolja egyes transzkripióos faktorok aktiválását, beleértve a sejtmagi faktor- κ B (NF- κ B) [\[23\]](#), az aktivált protein-1 (AP-1) [\[24\]](#)-t, a transzkripióo (STAT) jelátviteli és aktivátor fehérjéit [\[25, 26\]](#), a hipoxiát kiváltható faktor-1 (HIF-1) [\[27\]](#)-et, a Notch-1 [\[28\]](#)-et, a korai növekedési válasz-1-et (Egr-1) [\[29\]](#) és a β -katenint [\[30\]](#), de aktivál más egyéb transzkripióos faktorokat is, úgy, mint a hidrokarbon receptort AhR) [\[31\]](#), az aktiváló transzkripióos faktor (ATF) 3 [\[32\]](#)-t, a C/EBP homológ fehérjét (CHOP) [\[33\]](#), az elektrofil válaszelemet (EpRE) [\[34\]](#), a peroxiszóma preoliferátor által aktivált receptor-gamma (PPAR- γ) [\[35\]](#)-t, valamint az NF-E2-hz kapcsolódó faktort (Nrf2) [\[36\]](#).

Kimutatták már, hogy a sejtmagi faktorok, az AP-1, az NF- κ B, a STAT-3, a β -katenin, az Egr-1, a HIF-1 és a Notch-1 részt vesznek a sejtosztódásban, a sejt túlélésében, az invázióban, az angiogenezisben, a daganatkeletkezésben és a gyulladásokban. A legtöbb rákfajtában ezek a transzkripióos faktorok a felfelé szabályozott NF- κ B, amely az eukariotikus transzkripióos faktorokat képviseli, és jelentős szerepet játszik az olyan gének széles skálájának expresszió szabályozásában, amelyek kritikusak a veleszületett és alkalmazkodó/adaptív immunitásban, a gyulladásokban, valamint a sejt túlélésében [\[37, 38\]](#). A diszregulált NF- κ B tevékenység számos betegségben előfordul, különösen a rák, a krónikus és heveny gyulladásoos megbetegedésekben. A nem-stimulált sejtekben az NF- κ B lényegesen lokalizált a citoszolban mint heterodimer a fizikai kapcsolódásában, egy gátló fehérje segítségével, amelyet inhibitor κ B (IkB)-nak neveznek [\[37, 39, 40\]](#).

Különbéle patogén ingerek, beleértve a bakteriális termékeket, a rákkeltőeket, a tumor promotorokat, a citokineket, a sugárzást, az ischaemiát/reperfúziót és az oxidánsokat, aktiválhatják az NF- κ B-t a jelátviteli útvonalak révén. Az aktiválás hatására az NF- κ B áthelyeződik a sejtmaghoz, ahol több mint 200 célponti gén expresszióját váltja ki, amelyekről kimutatták, hogy sejtproliferációt, inváziót, áttéteket, kemorezisztenciát és/vagy gyulladást váltanak ki [41]. A jelentősen aktív NF- κ B expressziójáról úgy számoltak be, hogy jelen van a legtöbb humán ráksejtvonalban és a tumorokban, beleértve a mellrákot [42], a nőgyógyászati rákokat [43], az emésztőrendszeri ráktípusokat [44], a feji és nyaki laphámsejti rákot [45], a vérrákot [46], valamint a melanómát [47] is. A kurkumin megelőzi az NF- κ B aktiválódását, amelyet különféle hatóanyagok válthatnak ki a p65-nek a sejtmaghoz való transzlokációjának gátlásával, valamint az I κ B α degradálásának elfojtásával/szuppressziójával számos sejttípusban [48]. Az NF- κ B aktiválásának gátlása révén a kurkumin elfojtja a különféle sejttúlélési és sejtosztódást előmozdító gének expresszióját, köztük a Bcl-2-ét, a Bcl-xL-ét, a ciklin D1-ét, az interleukin (IL)-6-ét, a ciklooxygenáz 2 (COX-2)-ét, valamint a mátrix metalloproteinázét (MMP)-9, majd következésképpen feltartóztatja a sejtciklust, gátolja a sejtproliferációt és apoptózist vált ki [49].

Beazonosították, hogy jelentős áthallás és stimuláció történik a Notch és NF- κ B útvonalakon, amelyek egyaránt a sejtosztódás és túlélés fontos szabályozói, valamint kulcsfontosságú faktorai a rák kialakulásának [28]. A gének Notch családjában (Notch-1, -2, -3, -4) kódolja az egyszeri átmenetű transzmembrán sejtfelszíni receptorok egy csoportját, hogy azok aktiválódjanak, kölcsönösen együttműködve a saját ligandumainak (kötött atomcsoportjainak) egyik családjával [50, 51]. Az aktiválás hatására a Notch felhasad, ami létrehozza a sejtmagi transzkripciós társ-aktivátor sejtközi Notch (ICN)-t. A kibocsátott ICN áthelyeződik a sejtmagba, ahol transzkripciós társ-aktivátorként működik, megkötve a Hairless/LAG-1 (CSL)-nek, azaz a transzkripciós faktornak a CBF1/RBP-J κ /szuppresszorát.

Ez a kötési esemény tovább ösztönzi a társ-aktivátor megerősödését és transzkripciós aktiválódását a Notch célponti génekben, amelyek módosítják az olyan kulcsfontosságú folyamatokat, mint például a sejtnövekedés és fejlődés, különösen a vérből származó eseményeket a sejtekben és az immunrendszerben [50]. A kurkumin lefelé szabályozza a Notch-1 jelzéseit, ami azt eredményezi, hogy az NF- κ B inaktiválódik, ami hozzájárul a sejtnövekedés gátlásához és az apoptózishoz a hasnyálmirigyrákos sejtekben [28]. Továbbá a Notch-1 expressziójának az RNS interferenciája által történő lecsendesítése/elfojtása révén meggátolja az NF- κ B DNS megkötését és érzékennyé teszi a sejteket a kurkumin sejtnövekedés-gátló, sejtnövekedési és NF- κ B tevékenységére. Másrészt a Notch-1 túlzott expressziója csökkenti/tompítja a kurkumin által közvetített sejt növekedés-elfojtását, a sejthalált és az NF- κ B gátlását [28].

Az AP-1, amit legelőször úgy ismertek mint egy 12-*O*-tetradekanoilforbil-13-acetát (TPA) indukálható transzkripciós faktort, az egy másik transzkripciós faktor, amely szabályozza a sejtosztódásért, túlélésért, differenciálódásért, apoptózisért, sejtvándorlásért és átalakulásért felelős géneket [52]. Az AP-1 egy dimer vegyület, amely sok különféle fehérjéből tevődik össze, amelyek a c-Fos, c-Jun, ATF és Jun dimerizációs fehérjecsaládokhoz tartoznak [53]. Ezek az AP-1 faktorok képesek megkötni a TPA-válasz elemszekvenciát és fokozni tudják a célponti génexpressziót [54]. Az AP-1 komplex specifikus alegységének összetétele határozza meg a különféle sejt-válaszokat az AP-1 tevékenységre [55]. Például egér fibroblasztokban a c-Jun előmozdítja az S-fázis belépését és a sejtosztódást, míg a JunD negatívan szabályozza a sejtnövekedést [56]. Kimutatták, hogy a kurkumin gátolja az AP-1 aktiválódását, amit a tumor promóterek indukáltak közvetlen kölcsönhatással az AP-1 megkötésével, annak a DNS kötési

motívumai révén [57]. A kurkumin növeli a glutamát-cisztein ligáz (GCL) génexpresszióját, valamint egyéb II-es fázisú enzimekét, ami a megnövekedett JunD és c-Jun tartalomnak tudható be az AP-1 komplexekben, valamint a csökkent MafG/MafK-nak az EpRE komplexekben [58].

Amint a fentiekben említettük, a kurkumin képes aktiválni egyes transzkripciós faktorokat, úgy, mint az AhR-t, az ATF3-at, a CHOP-ot, az EpRE-t és az Nrf2-t. Az ATF3 indukálása hozzájárul ennek a vegyületnek az apoptózist előidéző hatásaihoz [32]. Az Nrf2-nek a kurkumin általi aktiválódása a homeoxigenáz-1 (HO-1) indukciójához kötődik, valamint az expresszió megnövekedéséhez, és az aldóz-reduktáz promóter tevékenységéhez [59, 60]. Emberi orális keratinocitákban a kurkumin az AhR sejtmagjának transzlokációját kezdeményezte, és a transzkripciósan aktív AhR-áril hidrokarbon receptor sejtmagi transzlokátor komplex kialakulását, ami számos AhR-szabályozású gén felfelé szabályozódásához vezetett [31]. A lehetséges karcinogén bioaktivátor CYP1A1, amely az AhR-ra fogékony gének egyike, összefüggésbe hozható a karcinogén anyagcserével. A kurkumin jelentősen megnövelte a CYP1A1 expresszióját és funkcióit, és ennélfogva meggátolta a dohányossal kapcsolatba hozható karcinogén BP-7, 8-diol CYP1A1 közvetítésű biológiai aktiválását, úgy az emberi laphámsejt karcinóma keratinocitáiban, mint a szájnyalvákahártya szöveteiben [31].

2.2. A növekedési faktorok és a fehérje kinázok

A növekedési faktorok és receptoraik kritikus szerepet játszanak a növekedés normális folyamataiban és a differenciálódásban. Ezeknek a molekuláknak a szabályozatlan expressziója abnormális növekedéshez és fejlődéshez vezethet, ami rosszindulatú elváltozásokat eredményezhet [61]. Ezen felül a növekedési faktorok megnövekedett expressziója, úgy, mint a növekedési faktor- α (TGF- α), olyan nem-rákos rendellenességekhez vezethet, mint például a pikkelysömör [62, 63]. A kurkuminról kimutatták, hogy módosítja ezeknek a növekedési faktoroknak az expresszióját és tevékenységét, ennélfogva sejtosztódás-ellenes, anti-invazív és antiangiogén hatásokat fejt ki (1. táblázat).

A bőr növekedési faktor receptora (EGFR; ErbB-1; HER1 embereknél) egy lényeges/egész plazma membrán fehérje kináz, amely egy ciszteinben gazdag sejtén kívüli ligand-megkötő domain-ből és egy hidrofób transzmembrán domain-ből, valamint egy sejtén belüli C-terminál frakkból/örvényvonalból tevődik össze, amely tirozin-kináz funkciót tartalmaz és számos tirozin ön-foszforilációs site-ot/oldalt [64, 65]. Ez a receptorok ErbB családjának a tagja, amely négy, közeli rokonságban álló receptor tirozin-kináznak az alcsaládjai: EGFR (ErbB-1), HER2/c-neu (ErbB-2), Her3 (ErbB-3) és Her4 (ErbB-4) [65]. Az EGFR aktiválása elsődlegesen a ligand-függő mechanizmusokon keresztül történik, de előfordulhat ligandtól nem-függő eseményeken keresztül is, továbbá receptor túl-expresszáldáson keresztül is [65]. Az EGFR és családjának tagjait számos különféle ligand serkenti, köztük a felhími növekedési faktor (EGF), a TGF- α , amfipregulin, bétacellulin, epigén, epiregulin, és a heparin, amelyek az EGF-szerű növekedési faktort kötik meg [65, 66]. Az a ligand, amelyik a receptornak a sejtén kívüli domain-jét köti meg, váltja ki a receptor homo- vagy heterodimereinek a kialakulását [67].

Ennek a receptor-dimer komplexnek a kialakulása serkenti a kulcsszerepű tirozin maradványainak ön- és/vagy kereszt-foszforilációját a C-terminál farokban, az SH-2 és foszfortirozin-megkötő domaint tartalmazó fehérjék útján [65]. Azt is kimutatták, hogy az EGFR transzlokálódni képes a sejtmaghoz, ahol transzkripciós faktorként tud tevékenykedni a

ciklin D1számára [65, 68], valamint a STAT3 [69] és az E2 ko-aktivátoraként [70]. A szabálytalan működésű EGFR jelzést mint sok ráktípus legfőbb hozzájáruló faktorát értelmezik, így például a mellrák [71], tüdő- [72], bél- [72], és fej/nyak-rák [72] esetében. Különösen az EGFR útvonal játszik kritikus szerepet a ráksejtek osztódásában, migrációjában, túlélésében és angiogenezisében, valamint inváziójában [67, 73].

Az EGFR-ről úgy számoltak be, mint a kurkumin lehetséges célpontjáról [74, 75]. A kurkumin leblokkolja az EGFR jelzést, azáltal, hogy meggátolja az EGFR tirozin foszforilációját és elfojtja az EGFR génexpresszióját, amelyet a PPAR- γ aktiválása közvetít [35]. A kurkumin jelentősen meggátolta a tüdő adenokarcinóma (mirigyes rák) PC-14 sejtosztódását és túlélését, valamint a hasnyálmirigy adenokarcinóma p34 sejtét, amit összefüggésbe hoztak a sejten kívüli receptor kináz (ERK) 1/2 foszforilációjának gátlásával, valamint a COX-2 és az EGFR fehérje expressziójának csökkenésével [76]. Ezen felül kimutatták a kurkuminról azt is, hogy gátolja a HER2/neu receptor tirozin-kináz tevékenységét, valamint hogy kimeríti/elfogyasztja magát a fehérjét is [77]. Mindent összevetve a HER2/neu és az EGFR tevékenysége képviselik az egyik olyan mechanizmust, amely révén a kurkumin elfojtja a mellráksejtek növekedését.

Az angiogenezis egy élettani folyamat, amelyben részt vesz az új véredények növekedése is, a már meglévő erekből. Rák esetén az angiogenezist általában kritikus lépésnek ítélik meg a tumor növekedése és az áttétek keletkezése szempontjából [78]. A daganatok által előidézett növekedési faktorok serkenthetik az érezet/érrendszer képződését. A kurkumin közvetlenül meg tudja gátolni az angiogenezist, és lefelé tudja szabályozni a különféle pro-angiogén növekedési faktorok növekedési faktorainak expresszióját is, mint például az ér-belhám növekedési faktorát (VEGF), a fibroblaszt növekedési faktorát (FGF) és az EGF-ét [79].

Az ösztrogén és annak α és β receptorai (ER α and ER β) jelentős szerepet játszanak a daganat keletkezésében és a mellrák előrehaladásában [80]. Mivel a legtöbb mellrák ezeket a funkcionális receptorokat expresszálja, az ER funkció modulálása ígéretes eszköznél tűnik a mellrák kontrollálása szempontjából. A kurkuminról kimutatták, hogy egyaránt gátolja az ER-pozitív MCF-7 és a T47D sejteket, valamint az ER-negatív MDA-MB231 sejteket, azt sugallva ezzel, hogy a kurkumin az ösztrogén receptorok expressziójától függetlenül is ki tudja fejteni a kemopreventív hatását [81].

Prosztatarák esetén az androgénekről úgy hiszik, hogy elemien fontosak a prosztatarák kifejlődésének mindegyik stádiumában [82]. Köztudott, hogy a ligand aktiválású androgén receptor (AR) serkentheti vagy elfojthatja az androgén szabályzású géneket. Viszont számos kísérlet sugallta azt, hogy az AR-t át lehet alakítani az androgén hiányában is [83-85]. A fehérjéknek egyes társ-faktorairól, mint pl. az AP-1-ről vagy az NF- κ B-ról úgy számoltak be, hogy azok kölcsönösen együttműködnek az AR-ral [86-88]. Az AP-1 és az AR interferenciájával foglalkozó egyik tanulmány azt sugallta, hogy a kölcsönös transzkripciós gátlás volt az oka az AR és az Ap-1 közötti közvetlen fehérje kölcsönhatásnak/együttműködésnek, míg egy másik újabb kísérlet azt mutatta ki, hogy az AR és az AP-1 közötti áthallás nagyban a cAMP-válasz elemkötő fehérje (CREB) expressziójától függött [86, 87]. A kurkuminnak a sejtnövekedésre, a jelátvitelre és átalakítási tevékenységre gyakorolt hatásait, úgy az androgén-függő, mint az attól független prosztatarák sejtvonalaira vonatkozóan kiértékelték [89]. Úgy tűnik, hogy a kurkuminnak mint rákellenes hatóanyagoknak igen jelentős ereje van az AR, valamint az AR-hez kapcsolódó társ-faktoroknak (AP-1, NF- κ B és CBP) a lefelé történő szabályozása révén [89].

A kemokin (C-X-C motif) receptor 4 (CXCR4)-et, amit fuzinnak is neveznek, egy alfa-kemokin receptor, amely specifikusan a kemokin (C-X-C motif) ligand (CXCL) 12 (sztrómás eredetű-faktor-1, SDF-1) számára adott. Kimutatták, hogy az CXCL12-CXCR4 tengelye részt vesz számos problémás betegségben, köztük a ráksejtek áttéteiben [90], a leukémiás sejtfajlásban [91] és az ízületi csúszban [92]. Éppen ezért a CXCR4-ről úgy gondolják, hogy az egyik legnagyobb terápiás célpont lehet a fent nevezett betegségek leküzdésében. Kimutatták, hogy a kurkumin meggátolja az emberi retina behámsejtjeinek elvándorlását a CXCR4 expressziójának az SDF-1 α által kiváltott lefelé történő szabályozása révén [93]. A follikuláris nyirokrákszektekben a kurkumin gátló hatást fejtett ki a CXCR4 expressziójára nézve is, ami azt sugallja, hogy a kurkuminnak erős hatása lehet a rák áttétképződés-ellenes kezelésében [94].

A kurkumin hatásait is láthatóan más fehérje kinázok gátlása révén fejt ki, köztük az ön-foszforiláció aktiválású fehérje-kinázé (AK) [18], a Ca²⁺-függő protein-kinázé (CDPK) [95], a FAK-é [16], az IL-1 receptorral összefüggő kinázé (IRAK) [96], a Janus kinázé (JAK) [25], a mitogén-aktiválású protein kinázoké (MAPKs) [97, 98], az emlős célponti rapamiciné (mTOR) [99, 100], a foszforiláz-kinázé (PhK) [18], a cisztolos protamin-kinázé (cPK) [18], a PKA-é [18], a PKB/Akt-é [101], a PKC-é [98], a pp60^{c-src} [18] és a lép tirozin-kinázé (Syk) [102] (1. táblázat). Mivel ezek a fehérje kinázok fontosak a sejtnövekedés szempontjából, a sejtosztódás, a túlélés, az elvándorlás és egyéb sejt-események szempontjából, ezeknek a funkcióknak a gátlása kétségtelenül a kurkumin egyik mechanizmusa. Az alábbiakban tovább röviden megvitatjuk a kurkumin hatását az mTOR-ra és a MAPKs-ra nézve.

Az mTOR egy 289 kDa szerin/treonin fehérje kináz a PI3K-hoz kötődő kináz család egyik tagja [103]. Az mTOR mint fő szabályozó vesz részt kulcsfontosságú sejtfolymatokban, köztük a sejtnövekedésben [104], a sejtosztódásban [105], a mozgékonyágban [106], a túlélésben [107], az autofágiában [108], a fehérjeszintézisben [103], és az RNS polimeráz I/II/III-közvetítésű transzkripcióban [109, 110]. Az mTOR úgy is működik, mint a sejt tápanyag/aminosav szintjeinek [104, 111, 112], a sejt energia státuszának [111], redox állapotának [113], valamint a mitogén stimulálásnak a központi érzékelője, különösen az inzulin, az IGF-1, and IGF-2 [114, 115] vonatkozásában/ezekből eredően. Az mTOR útvonal szabálytalan működését gyakran figyelik meg különféle emberi megbetegedésekben, mint például a rák vagy a cukorbetegség. Például az mTOR útvonal aktiválását figyelték meg laphámrák fajtákban [116], mirigyarákokban [117], bronchioloalveoláris rák (nem-kissejtes tüdőrák) [118], bélrák fajtákban [119], asztrocitómák (agydaganat) [120] és glioblasztómák (rosszindulatú agydaganat) esetében [121].

Ezek a felfedezések azt jelzik, hogy az mTOR-nak döntő szerepe van a daganatfejlődés jelzésében. Az mTOR úgy működik, mint két, egymástól különböző jelző együttes, vagyis mint mTOR komplex 1/2 (mTORC1/2). Ez a két komplexum az egyedülálló mTOR együttműködő fehérjéiből áll, amelyek meghatározzák az alsó réteg specifikumát. A rapamicin és tápanyag-érzékeny komplexum, az mTORC1 mTOR-ból, raptorból (az mTOR szabályozással kapcsolatos fehérjéje), mLST8 (amit G-fehérje β -alegység-szerű proteinnek is hívnak, G β L, az LST8-nak egy élesztő homológja), és két negatív szabályozóból, PRAS40 (prolinban gazdag Akt alréteg 40 kDa) és a DEPTOR-ból tevődik össze [122-125]. Az mTORC1 funkciója elsősorban a transláció kezdeményezésének szabályozásában közreműködik, és ez abban áll, hogy szabályozza a sejtnövekedést, a sejtosztódást, a túlélést, azáltal, hogy érzékeli a mitogént, az energiát és a tápanyag jelzéseket [126]. Az mTORC1 elsődlegesen a transláció kezdeményezésének szabályozásában működik, azáltal hogy jelzi a két fő célpontját, a p70-S6 kináz 1 (S6K1) és az eukariotikus faktor beindulását 4E (eIF4E) a

kötő fehérjét 1 (4E-BP1) [103, 104]. Az mTORC1-hez hasonlóan az mTORC2 szintén magában foglalja az mTOR-t és az mLST8-at, de a raptor helyett az mTORC2 két speciális alegységet, a riktort és az mSin1-et (emlős stressz-aktiválású fehérje kináz [SAPK]-kölsönható fehérjét 1) tartalmazza [114, 127]. Ezen felül a protor (protein által megfigyelt, riktoral), DEPTOR, PRR5 (prolinban gazdag protein 5) és hősokk fehérje 70 (HSP 70) más újabb komponensei az mTORC2-nek [125, 128-130]. Az mTORC2 szabályozza az aktin citoszkeletont, azáltal, hogy közvetíti/összekapcsolja a PKC α foszforilációs állapotát [127], valamint modulálja a sejt túlélését a növekedési faktoroknak adott válaszképpen, azáltal, hogy foszforilálja a lefelé ható effektorát, az Akt-ot a hidrofób motif oldalon, az S473-nál [131-133].

Számos kísérlet mutatta már ki, hogy a kurkumin meggátolta az mTOR útvonalát, valamint az S6K foszforilációját, meggátolva a sejtosztódást és az apoptózis kezdeményezését, valamint az autofágia beindulását [99, 100, 115, 134]. A mi kísérleteink kimutatták, hogy a kurkumin meggátolta az S6K1 és a 4E-BP1-nek az mTORC1 közvetítésű foszforilációját, valamint az Akt mTORC2 közvetítésű foszforilációját a ráksejtvonalaknak egy spektrumában, beleértve az Rh30 (rabdioszarkóma), DU145 (prostatatárak), MCF-7 (mellrák), HeLa (méhnyakrák), and HT-29 (vastagbélrák), azt sugallva, hogy a kurkuminnak az mTOR jelzésére gyakorolt gátlása nem sejt- vagy ráktípusfüggő [115]. Az Akt/mTOR/S6K jelző útvonalnak a kurkumin által történő gátlása összefüggésben állhat az autofágia indukciójával a rosszindulatú glióma sejtekben [100]. A legújabb kísérletek még tovább menve bebizonyították, hogy a kurkumin képes széjjelválasztani a raptort az mTOR-tól, ennél fogva meg tudja gátolni az mTORC1 tevékenységét [135].

A MAPKs szerin-treonin-specifikus fehérje kinázok, amelyek jelentős szerepet játszanak a sejten kívüli ingerek (mitogének vagy hormonok) átvitelében, valamint a különféle sejttevékenységek szabályozásában, úgy, mint a génexpresszió, a mitózis, a differenciálódás, a sejtosztódás és a sejt túlélés/apoptózis [136]. Korábbi kísérletek kimutatták, hogy a kurkumin képes volt meggátolni a c-jun N-terminál kináz (JNK) aktiválását, amit különféle agonista hatóanyag indukált, köztük a forbol 12-mirisztát 13-acetát (PMA) plusz az ionomicin, anizomicin, az UV-C, a gamma sugárzás, a TNF- α , és a nátrium-ortovanadát [137]. Az MDA-MB-468 típusú mellráksejtekben a kurkumin szintén meggátolta az anizomicin által kiváltott JNK aktiválását, továbbá az ERK1/2 -nek az EGF által kiváltott foszforilációját [138].

Mindazonáltal a kurkumin képes volt beindítani az apoptózist a ciszplatinnak ellenálló petefészekrák-sejtekben, részben a p38 MAPK aktiválásával [139]. Humán asztroglióma sejtvonalakban a kurkumin erősen elnyomta az ERK, a JNK, és a p38 MAP kináz foszforilációját, továbbá az MMP-9 enzimatis tevékenységét, valamint a fehérje expressziót [140]. A kísérlet azt is bebizonyította, hogy az AP-1 mindhárom MAPKs irányítása alatt állott, míg az NF- κ B-t csak két MAPKs irányította, a JNK és a p38, azt sugallva, hogy a kurkumin gátlása a PMA által kiváltott MMP-9 expressziójára a MAPKs elfojtása révén közvetítődött, valamint az NF- κ B és az AP-1 ezt követő gátlásának hatására [140]. A kurkuminnak a MAPKs-útvonalra gyakorolt gátló hatása feltárja az AP-1 és az NF- κ B elfojtásának egy lehetséges mechanizmusát, és ezek a mechanizmusok hozzájárulhatnak ennek a vegyületnek a lehetséges gyulladáscsökkentő és rákellenes hatásaihoz.

2.3. Gyulladások keltő citokinek

Súlyos gyulladások során vagy súlyos sérülést követően a gyulladások keltő citokinek túlzott szintézise és termelődése játszik szerepet, ezek közt a TNF- α , az IL-1 β és az IL-6 játsszák a főszerepet a lokális és az egész szervezetre kiterjedő gyulladásban, amivel súlyos kórélettani működési zavart vagy szervelégtelenséget váltanak ki [141]. A citokin gén- és a fehérje expresszió szoros irányítás alatt állnak a sejtek termelődésében, és ebben a szabályozásban a génextpresszió az egyik legfontosabb lépés. Ennélfogva az olyan gyulladások keltő citokin termelődés gátlása a transzkripciós faktorok szabályozása révén, mint az NF- κ B, lehetséges stratégiát jelentenek a gyulladásos válaszok irányításában [142, 143]. Számos kísérlet mutatta már ki, hogy a kurkumin képes módosítani a különféle gyulladások keltő citokinek termelődését, és ennélfogva meggátolni az erős gyulladásos tevékenységet [144-146].

A TNF- α jelentős szerepet játszik az immunsejtek szabályozásában és a szisztémás gyulladás (egész szervezetre kiterjedő gyulladás) kifejlődésében [147]. A TNF- α termelődésének szabálytalansága érintett egy sor gyulladásos megbetegedésben (mint például a reumatoid arthritis, a Crohn-betegség, a sclerosis multiplex, és a pikkelysömör), valamint a rák [148].

In vitro és *in vivo* kísérletek egyaránt kimutatták, hogy a kurkuminnak mélyszéges gátló hatása van a TNF- α termelődésére. A monocitákban és az alveoláris makrofágokban (falósejtekben) a kurkumin meggátolta a PMA- vagy a lipoliszacharid (LPS-) által kiváltott TNF- α -termelődést [145]. A diabéteszes patkányokban a kurkuminnal való tartós kezelés jelentősen csökkentette a szérum TNF- α szintjét, enyhítve ezzel a szellemi leépülést, az oxidatív stresszt és a gyulladást [149]. A CCl₄ patkány alanyokban a kurkumin megvédte a patkányok máját a CCl₄ által kiváltott károsodástól és a fibrogenézistől a májban és a vérsavóban, beleértve az interferon- γ (IFN- γ -t, a TNF- α -t és az IL-6-ot) [150]. Ezen felül a kurkumin módosító hatásokat mutatott ki a TNF- α által kiváltott jelzésben is. Singh et al. elsőként számoltak be arról, hogy a kurkumin lefelé szabályozhatja a NF- κ B-nak és az AP-1-nek a TNF- α által kiváltott aktiválását [48]. A belhámsejtekben a kurkuminos kezelés elfojtotta a TNF által kiváltott NF- κ B aktiválást, valamint az adhéziós molekulák expresszióját, és ennélfogva meggátolta a monociták rátapadását a belhámsejtekre [151].

Az interleukinok egy másik gyulladások keltő citokin csoport, amely jelentős szerepet játszik a gyulladásos válasz szabályozásában, valamint a jelző útvonalakban, úgy, mint az NF- κ B és a STATs, amelyek érintettek a tumor invázióban/terjeszkedésében és az angiogenezisben [152]. A TNF- α -val kezelt HaCaT sejtekben a kurkumin enyhítette az IL-1 β és az IL-6 expresszióját, azáltal, hogy gátolta az NF- κ B és a MAPK útvonalakat [153]. A konkavalin A-val (Con A), fitohemagglutinnal (PHA) és PMA-val serkentett emberi limfocitákban a kurkumin meggátolta az IL-2 szintézisét, és ezt a hatást, lehet, hogy az NF- κ B gátlása közvetítette [154]. Más kísérletek arról számoltak be, hogy a kurkumin gátolta az IL-5 [155], az IL-8 [156, 157], az IL-12 [158] és az IL-18 [159] expresszióját is. Ezen kívül a kurkumin gátló hatást fejtett ki az IL-12 által kiváltott STAT4 foszforilációjára nézve a humán T-sejtekben [158]. Humán mielómás sejtcsoportokban a kurkumin gátolta az IL-6 által indukált STAT3 foszforilációját és a rákövetkező STAT3 sejtmagi transzlokációját, valamint az IFN- γ által beindított STAT1 foszforilációját [160]. Egyéb gyulladások keltő citokinek, amelyeket a kurkumin szabályoz, magukban foglalják a CXCL1-et és a CXCL2-t [161], a monocita gyulladások keltő fehérje-1 alfa (MIP-1 α)-t [145], a monocita kemoattraktáns protein-1-et (MCP-1) [145, 162].

2.4. Enzimek

Sokféle olyan enzimről derült ki, amelyek közeli kapcsolatban állnak a gyulladással és a rákkal, hogy a kurkumin módosítani tudja őket. Ezek közé az enzimek közé tartozik a COX-2 is, amely nitrogén-oxid szintáz (iNOS), 5-LOX és foszfolipázok A2 (PLA2) által indukálhatók.

A COX-2, a COX-nak az egyik formája, mitogénekkal vagy gyulladás-ingerekkel szelektíven indukálható formája, ami prosztaglandinok felfokozott szintézisét eredményezi a gyulladt és a rákos szövetekben [163, 164]. Bizonyítékok egész sora mutatta ki, hogy a COX-2 túlexpresszáldódik az emberi ráktípusoknak egy egész sorában, mint például a bélrákban, a májrákban, a hasnyálmirigyrákban, a mellrákban, a tüdőrákban, a hólyagrákban, a bőrrákban, a gyomorrákban, a feji és nyaki rákokban [163]. A COX-2 -nek úgy a genetikai lefelé szabályozása, mint a COX-2 gyógyszeres gátlása védett a daganatok kifejlődésével szemben az állati alanyokban [165-168]. A kurkumin lefelé tudja szabályozni a COX-2 expresszáldását úgy *in vitro*, mint *in vivo* [169, 170]. A TPA-val kezelt egérbőrben a kurkuminos kezelés erőteljesen csökkentette a COX-2 fehérjének a daganat által kiváltott túlexpresszáldását, továbbá a TPA által serkentett NF- κ B aktiválódását [169]. Májsejti rák esetében a ráksejttel beoltott csupasz egerekben a kurkuminos kezelés csökkentette a tumor által kiváltott két angiogén biomarker, a COX-2 és a VEGF túlexpresszáldását, azt jelezve, hogy a kurkumin meg tudja gátolni a daganatos angiogenezist [171].

Emésztőrendszeri sejtvonalakban (SK-GT-4, SCC450, IEC-18 és HCA-7) a kurkumin elfojtotta a kenodeoxikolat- vagy a PMA által kiváltott COX-2 fehérje és az mRNS expresszióját [172]. Legújabban az AMP által aktivált protein kinázról (AMPK), az energia homeosztázis legfőbb szabályozójáról találták úgy, hogy ez az ERK1/2, p38 és a COX-2 szabályozójaként működik a ráksejtekben [173, 174]. Az AMPK-COX-2 kaszkád/fokozat szabályozása jelentős szerepet játszott a kurkumin gátló tevékenységében az adipocita differenciálódásban és a ráksejtek osztódásában [174]. A HT-29 vastagbélrák-sejtekben a kurkumin meggátolta az erős apoptózis hatást, ami az AKT foszforilációjának csökkenésével, valamint a COX-2 expressziójával és az AMPK foszforilációjának megnövekedésével járt együtt [173].

A HO-1 egy olyan enzim, ami katalizálja a hem lebontását biliverdinné, vassá és szénmonoxiddá [175]. A HO-1 részt vesz a tüdő [176], a máj [177] és a vese [178] gyulladással való válaszaiban, valamint az elvérzés miatti keringési elégtelenségre adott szisztémás válasz esetén [179]. Kimutatták, hogy a kurkumin meggátolja a glomeruláris fibrózist a HO-1 indukciója révén [180]. Fizikailag nézve a kurkuminnak a HO-1 indukciója összefüggött a reaktív oxigénfajták (ROS) keletkezésével, a p38 aktiválásával és a foszfatáz gátlással [181].

Az inozin monofoszfát dehidrogenáz (IMPDH) egy sebességkorlátozó enzim, amely átalakítja az inozin monofoszfátot xantozin-monofoszfáttá a *de novo* bioszintézisben [182]. A fokozott IMPDH enzim expresszió vagy annak tevékenysége összefüggésben áll a megnövekedett sejtosztódással és a rosszindulatú elváltozással [183, 184]. Éppen ezért az IMPDH az immunelfojtásnak, a rákellenes és vírusellenes szerekeknek egy vonzó célpontja. Egy legújabb kísérlet során úgy találták, hogy a kurkumin erősen meggátolta az IMPDH tevékenységét és csökkentette a sejt guanozin-trifoszfát (GTP) szintjét a HT-29 vastagbélráksejtekben [185].

Más fontos enzimek, amelyeket a kurkumin lefelé szabályoz, magukban foglalják az arilamin N-acetiltranszferázt [186], az ATPázt [187], a deszaturázt [188], a DNS polimerázt [15], a farnezil-protein transzferázt (FPTase) [189], az iNOS-t [140], az 5-LOX-ot [190], az MMP-t [191-193], a NAD(P)H dehidrogenáz kinint [194], az ornitin dekarboxilázt (ODC) [195, 196], a PLA2-t [190], a telomerázt [197, 198] és a xantin oxidázt (XO) [199, 200]. Ellenben azok az enzimek, amelyek felfelé szabályozódnak a kurkumintól, magukban foglalják a GCL-t [201], és az src homológias 2 domain-t tartalmazó tirozint [202] (1. táblázat). Mivel ezek az enzimek részt vesznek a sejtnövekedés, a sejtosztódás, a túlélés, az elvándorlás, az invázió és más élettani folyamatok szabályozásában, világos, hogy ezeknek a gátlása hozzájárul a kurkumin mechanizmusának részleges/helyenkénti tevékenységében.

2.5. Adhéziós molekulák

A sejt adhéziós molekulák (CAMs) olyan glikoproteinek, amelyek a sejt felszínén helyezkednek el, és akkor van rájuk szükség, amikor más sejtekhez kell kötődniük, vagy a sejten kívüli mátrixszal a folyamat során, amit sejt adhézióknak neveznek [203]. A különféle adhéziós molekulák sejt felszíni expressziója, úgy, mint az intercelluláris sejt adhéziós molekula-1 (ICAM-1), a vaszkuláris sejt adhéziós molekula-1 (VCAM-1), és a belhími leukocita adhéziós molekula-1 (ELAM-1) kritikus szerepet játszanak a gyulladásos és rosszindulatú daganatos betegségekben [204, 205]. Arról számoltak be, hogy az NF- κ B gátlása teljesen leblokkolta az ICAM-1, a VCAM-1 és az E-szelektinnek a TNF- α által kiváltott expresszióját, azt jelezve, hogy a CAMs expresszióját részben az NF- κ B szabályozza [206]. Emberi köldökzsinór- és belhámsejtekben (HUVEC) a kurkumin erősen meggátolta az ICAM-1-nek, VCAM-1-nek és az ELAM-1-nek a TNF- α által kiváltott expresszióját, részben az NF- κ B gátlásával, és végül leblokkolta a HUVEC adhézióját a monocitákhoz [151]. A legújabb kísérletek kimutatták azt is, hogy a kurkumin gátolja a VCAM-1 expresszióját az emberi bél mikrovaszkuláris belhámsejtjeiben az Akt, a p38 MAPK, és az NF- κ B elnyomása révén [207].

Az integrinek egy heterofil CAMs család, amelyek megkötik az immunoglobulin szupercsalád CAMs-t vagy extracelluláris mátrixot. Az elmúlt évtized során az integrinek működésére irányuló kísérletek kiderítették, hogy ezek a molekulák szabályoznak egy sor sejt folyamatot, köztük a sejthalált, a sejtosztódást, elvándorlást és differenciálódást [208]. Leírták, hogy a kurkuminnal kezelt B16F10 melanómasejtek nyolcszor kevesebb tüdőáttétet képeztek a C57BL6 egerekben [209]. Úgy tűnik, hogy ez összefügg a kurkumin által kiváltott gátlással, melyet az $\alpha 5\beta 1$ és az $\alpha 5\beta 3$ integrin receptorokra vált ki a B16F10 sejtekben, valamint hasonlóképpen a mátrix fehérjéknek az extracelluláris fehérjékhez való sejt kötődésére, többek közt a fibronectinre, a vitronektinre és a kollagén IV-re [209]. A legújabb kísérletek kimutatták a továbbiakban, hogy a kurkumin közvetlenül gátolja a $\beta 4$ integrin (Y1494) foszforilációját, és ennél fogva meggátolja az $\alpha 6\beta 4$ által közvetített mellráksejt mozgékonyt és invázióját [210].

2.6. Az apoptózissal kapcsolatos fehérjék

Az apoptózis vagy programozott sejthalál, amelyet úgy határoztak meg, mint a sejt öngyilkossági mechanizmusát, akkor következik be, amikor elegendő sejtkárosodás következik be, és ez elemien fontos a sejt homeosztázisának fejlődéséhez és fenntartásához az egyséjtű és a soksejtű szervezetekben [211]. Az apoptózis deregulálása (szabályzásmentesítése) rákhoz vezethet, autoimmun és degeneratív betegségekhez [212]. Éppen ezért fokozódó érdeklődés fókuszába került az apoptózis útvonalának megmagyarázása a betegség

etiologiája (kórokozó-kutatása) szempontjából, valamint azoknak a vegyületeknek a beazonosítása tekintetében, amelyek apoptózist képesek kiváltani. Kísérletek mutatták ki, hogy a kurkumin számos humán rákfajta sejtjeiben tud apoptózist indukálni, továbbá, hogy képes meggátolni a daganat kialakulását és a daganat fejlődését állatokban [213-216]. A kurkuminnak a kemopreventív hatása valószínűleg annak a képességének tudható be, hogy többféle útvonalon is be tudja indítani az apoptózist [139, 195, 217].

Egy kisebb spektrumú kísérlet jellemezte az apoptózis génjeit, amelyeket a kurkumin szabályoz a daganatos sejtekben [218]. Az eredmények azt mutatták, hogy a 214, apoptózisban érintett gén közül 104-nek változott meg az expressziója a kurkuminnal való kezelés hatására [218]. A kurkumin által felfelé szabályozott gének között voltak a HIAP1, CRAF1, TRAF6, CASP1, CASP2, CASP3, CASP4, HPRT, GADD45, MCL-1, NIP1, BCL2L2, TRAP3, GSTP1, DAXX, PIG11, UBC, PIG3, PCNA, CDC10, JNK1 és az RBP2. A lefelé szabályozott gének a következők voltak: TRAIL, TNFR, AP13, IGFBP3, SARP3, PKB, IGFBP, CASP7, CASP9, TNFSF6, TRICK2A, CAS, TRAIL-R2, RATS1, hTRIP, TNF β és a TNFRSF5 [218]. Az elmúlt évek során a kurkuminnak egyre több céltárgyát fedezték fel az apoptózis által érintett jelző útvonalakon.

A kurkumin úgy a PC-3, mint az LNCaP prosztataráksejtekben megemelte a pro-apoptózis fehérjék expressziós szintjét, mint pl. a Bax, Bim, Bak, Puma, Noxa és a halál receptorokét (TRAIL-R1/DR4 és TRAIL-R2/DR5), továbbá gátolta az anti-apoptózis fehérjék expresszióját, köztük a B-sejt limfóma protein 2 (Bcl-2-ét), a Bcl-XL-ét, az apoptózisgátló szurvivinét és az apoptózist gátló fehérjét (IAP) [219]. Emberi leukémiás U937 sejtekben a kurkumin lefelé szabályozta az apoptózist gátló Bcl-XL és IAP fehérjéket, citokróm c kibocsátást indukált, aktiválta a kaszpáz-3-at és a sejtközi Ca²⁺ felvétel serkentőjeként viselkedett a mitokondriumokba irányulóan az uniporter útvonalon [220]. Az akut humán mielogén leukémia L-60 sejtekben a kurkumin apoptózist váltott ki a mitokondriális útvonalon, bevonva a poli(ADP)-ribózt, a polimeráz (PARP) hasadást, a BID hasadást, a citokróm c kibocsátását, a kaszpáz-8/3 aktiválását [221]. A köpenysejtes limfóma és a myeloma multiplex sejtjeiben a kurkumin aktiválta a kaszpáz-7/9-et és PARP-hasadást váltott ki [222, 223]. Melanómasejtekben a kurkumin apoptózist indukált, ami a Fas-kezdeményezésű Fas-hoz kapcsolódó halál domain (FADD)/kaspáz-8-függő apoptózis útján halál receptorának aktiválásától függött, de független volt a p53 és a Bcl-2 családtól [224]. Mindent összevetve, több apoptózis jelző útvonal és apoptózissal kapcsolatos fehérje volt érintve a kurkumin által kiváltott apoptózisban. Mégis, a különféle apoptózis útvonal sejt-specifikumának és különféle apoptózis útjának közti áthallásnak betudhatóan a kurkumin pontos cselekvési módja még mindig további felderítésre vár.

2.7. Egyéb célpontok

Köztudott, hogy a p53 gén kritikus a sejtciklus kontrollja, a tumor-elfojtás és az apoptózis kiváltása szempontjából [225]. Az emberi ráktípusoknak több mint a fele tartalmazza a TP53 gén mutációját vagy törlését. Transzkripciós faktorként és tumor szuppresszorként a funkcionális p53 közvetlenül váltja ki az expressziót az olyan downstream génekből, mint a Bax és a p21^{WAF1}, ennél fogva meggátolja a DNS-sérült sejtek növekedését és apoptózist vált ki [226, 227]. Emberi neuroblasztóma esetén a kurkuminnal való kezelés csökkentette a sejtek életképességét és olyan sejtciklust indukált, amely feltartóztatta az apoptózist. Azt sugallták, hogy ezeket a hatásokat lehet, hogy a p53 funkcionális aktiválásán keresztül közvetítette a kurkumin, amit aztán a p21^{WAF1} és a Bax expresszió követett [228]. Ezen kívül számos kísérlet mutatta ki, hogy a p53 túlexpresszálódik a kurkumin által indukált apoptózis

folyamán különféle sejtvonalakban, mint pl. a gliómarák-, a prosztatata- és mellráksejtek [229-231].

Ám ezek a tanulmányok kimutatták a kurkuminnak a p53-ra gyakorolt lefelé szabályozását [232, 233]. Például a BKS-2 sejtekben egy még ki nem fejlett B-sejtes limfómában a kurkumin csökkentette a p53 expresszióját, valamint különféle szurvivin gének termékét, beleértve az Egr-1-et, a proto-onkogén c-myc-et és a transzmembrán apoptózisgátló fehérjét, a Bcl-XL-t [232]. Vastagbélrák-sejtekben a kurkumin szétszakította a p53 szerkezetét, amire annak a tumor szuppressziós funkcióihoz van szüksége, köztük a szerin foszforilációhoz, a DNS-hez való kötődéshez, a p53-ra fogékony gének transzaktiválásához, valamint a p53 által közvetített sejtciklus feltartóztatásához [233]. A kurkumin által lecsökkentett p53 tevékenység felfedezése megfigyelhető volt a normális timocitákban és a mieloid leukémiás sejtekben is, ahol a kurkumin a p53 lebomlását váltotta ki. Fizikailag tekintve, a kurkumin előmozdította az a NAD(P)H:kinon oxidoreduktáz 1 (NQO1)-p53 komplexek szétválasztását, azáltal, hogy elnyomta az NQO1, egy flavoenzim tevékenységét, amely megköti és stabilizálja a vad típusú p53-at [194]. Ezekkel az ellentmondásos beszámolókkal kapcsolatosan a kurkuminnak a p53 expressziójára gyakorolt hatásait illetően, valamint a különféle sejtek működése tekintetében, úgy számították, hogy specifikusan bizonyos típusú rákfajtákhoz kötődhet. A p53 által kiváltott apoptózis gátlásának betudhatóan egyes típusú sejtekben a kurkumin kezelés átadhat egy szerény karcinogén kockázatot. Éppen ezért ezeket az intelmeket mindig szem előtt kell tartani, mielőtt embereken próbálnák ki őket.

A P300/CREB-megkötő fehérje (CBP), amely egyike a tanulmányozott enzimeknek a hiszton acetiltranszferáz (HAT) családban, jelentős szerepet játszik a gének széles körének aktiválásában és egyéb sejt-eseményekben. A HATs hibás működése hozzájárul sokfajta betegséghez, köztük a rákhoz, a szív hipertrófiához és az asztmához [234, 235]. Ezek az enzimek éppen ezért újfajta, terápiásan releváns molekuláris célpontokat képviselnek a gyógyszerfejlesztésben [236]. A kurkumin egy szelektív HAT-gátló. Azt dokumentálták, hogy a kurkumin specifikusan elnyomta a P300/CBP tevékenységét, számos hatást eredményezve, köztük a gyulladással járó válaszok gyengülését humán tracehális simaizomsejtekben [237], a humán immunhiányos vírus sejtostódását gátolta [238] és elnyomta a B-sejtes limfóma Taji-sejtek szaporodását [239].

A többi, a kurkumin által érintett molekuláris célpont között szerepel a ciklin D1, a DNS-hasítási faktor 40-kd alegység [241], a HSP 70 [242], a több drognak ellenálló fehérje (MRP) [243], az urokináz típusú plazminogén aktivátor (uPA) [23] és a uPA receptor [23]. Mivel ezek a fehérjék is fontosak a sejtnövekedés, a sejtostódás, a túlélés, az sejt-elvándorlás, az invázió és a gyógyszer-rezisztencia szempontjából, továbbá számos egyéb sejtfunkció tekintetében, ezek céltárggyá tétele hozzájárul a kurkumin terápiás hatásaihoz.

3. Klinikai emberkísérletek

Az elmúlt évek során számos klinikai kísérletet folytattak le, célzottan a kurkumin farmakokinetikájára, biztonságosságára és hatékonyságára nézve embereken. Egyezően a kurkumin gyulladáscsökkentő és rákellenes tulajdonságaival és az egyre szaporodó *in vitro* és *in vivo* bizonyítékokkal erre vonatkozóan, beleértve a rheumatoid arthritist [244], a műtétek utáni gyulladásokat [245], az ismeretlen eredetű gyulladással járó orbitális áltumorokat [246], az Alzheimer-kórt, a myeloma multiplexet [247], a hasnyálmirigyrákot [247] és a vastagbélrákot [248]. Számos preklinikai és klinikai kísérlet eredményei mutatták már ki, hogy a kurkumint kiemelkedően jól tolerálják. A kurkumin még nagyobb adagokban sem tűnik mérgezőnek,

sem az emberek, sem az állatok számára [249, 250]. Egy I. fázisú, kurkuminnal végzett klinikai kísérletet folytattak le magas kockázatú vagy rákot megelőző állapotban lévő betegekkel, hólyag-, bőr-, méhnyak-, gyomor- vagy szájnyálkahártya megbetegedésekre vonatkozóan [249]. Amikor kurkumint adagoltak a pácienseknek egyetlen napi adagban szájon keresztül, 500-tól 8000 mg/nap 3 hónapon keresztül, a kezelést jól tolerálták [249]. Egy független, dózis-emeléses kísérlet során, amelyet kurkumakivonattal folytattak le 15 olyan páciens bevonásával, akik előrehaladott vastagbélrákban szenvedtek, a kurkumin-kivonatot 440 és 220 mg/nap adagban adagolták maximum 4 hónapon át, ami 36-180 mg kurkuminnak felel meg. Nem volt megfigyelhető a kísérlettel kapcsolatosan semmilyen mérgezettség, semmilyen adagban sem [251].

Habár a kurkumint jól tolerálják és egy sor jótékony hatása van, a kurkumin *in vivo* biológiai hozzáférhetősége igen gyenge, ami jelentős akadály lehet terápiás hatóanyagként való használata útjában [252]. Egy klinikai kísérlet során arról számoltak be, hogy a kurkumin szérumszintje kimutathatatlan volt, vagy igen alacsony, miután 2 g kurkuminport adtak be magában, éhgyomorral önkénteseknek [253]. Egy rákövetkező klinikai I. fázisú dózisemeléses kísérlet során, amit 15 olyan pácienssel folytattak le, akik előrehaladott makacs vastagbélrákban szenvedtek, standard kemoterápiásan, azt mutatta ki, hogy a napi 3,6 g szájon keresztül 4 hónapon át elfogyasztott kurkumin szedése után a drog és annak származékai a plazmában az észlelhetőség határán voltak a vizsgálatok során, ami azt mutatja, hogy a kurkumin rendszeres biológiai elérhetősége alacsony a szájon keresztüli fogyasztás után [254]. Ez a felfedezés egyező volt más adatokkal, amelyeket a preklinikai (állat) alanyokban mutattak ki [255-257] és emberekben [245, 249, 251, 253]. Sok, kurkuminnal folytatott farmakokinetikai kísérlet jelezte azt, hogy a kurkumin, úgy tűnik, hogy egy hosszú és összetett folyamat során szívódik fel az emésztőrendszerben [252].

A kurkumin mohó glükoronidáció alá kerül, és a kurkumin-szulfátok, valamint az anyagcsere során tetrahidrokurkuminná és hexahidrokurkuminná bomlik le, amiket a bél és a máj mikroszómáiban találtak, illetve cisztollá [252, 258]. Ezekre az adatokra alapozva azt sugallták, hogy kurkuminnak az alacsony biológiai elérhetősége a molekula hidrofób természetének, az alacsony felszívódásnak és az anyagcsere során a belekben, illetve a májban történő biológiai átalakulásnak tudható be [10]. Több megközelítéssel próbálták megjavítani a kurkumin biológiai hozzáférhetőségét. Ezek a megközelítések a következőket foglalják magukban: hatásfokozó szerek használata, mint például a piperiné, hogy el lehessen nyomni a glükoronidációt a májban [253], a liposzómás kurkumin használata [259], kurkumin nano-részecskék [260], kurkumin foszfolipid komplex használata [261], valamint a kurkumin strukturális analógiáinak használata [262].

Ezen kívül a kurkumint összefüggésbe hozták más olyan vivőanyagokkal, mint a ciklodextrin [263] és a foszfatidilkolin [264]. Shoba et al. arról számoltak be, hogy egy kurkuminnal és piperinnel (20 mg/kg) kombinált kezelés során magasabb szérumkoncentráció termelődött egy 0.25-1 h gyógyszeres utókezelésből, és a biológiai elérhetőséget 2000%-kal növelte meg [253]. Egy legújabb kísérlet, melyet azért folytattak le, hogy jellemezzék a kurkumin nano-részecskéit, azt mutatta, hogy a biológiailag lebontható kurkumin nano-részecskés formula, amely a poly-(laktid-ko-glikolid)-ra alapoztak (laktidból glikoliddá) (PLGA), és a stabilizálószer polietilén-glikol (PEG)-5000 fokozott sejtszintű felvételt mutatott, valamint megnövekedett *in vitro* bioaktivitást, magasabb szintű biológiai elérhetőséget *in vivo* és lényegesen hosszabb felezési időt, mint a kurkumin [260]. Egy másik kísérlet során kimutatták, hogy a kurkumin-foszfolipid komplex hatékonyan és hosszabb ideig fenntartotta a kurkumin koncentrációját a patkány szérumban és jobb májvédő hatásokat mutatott, mint a

szabad kurkumin ugyanabban az adagolásban [261]. De mégis kevés elérhető *in vivo* információ van azokról az újfajta kurkumin formuláknak a biztonságosságáról. Éppen ezért több kísérletre van szükség, amik ezeket a kérdéseket céloznák meg.

4. Következtetések

A kurkumint több ezer éven keresztül széleskörűen használták a Keleten gyógyhatású szerként gyulladáscsökkentő, rosszindulatú daganatos és más betegségek kezelésére. Az elmúlt években a kurkuminnak hatalmas terápiás gyógyhatását dokumentálták emberi megbetegedések ellen, beleértve a rákot, szív- és érrendszeri betegségeket, cukorbetegséget, arthritist, neurológiai betegségeket és a HIV-betegséget is. A PubMed szerint több mint 3000 kísérletet végeztek el kurkuminra. Ez a természetes termék módosítani tudja a többsejtes jelző útvonalakat, valamint számos molekuláris céltárgyra van hatással. Habár a kurkumin meglehetősen biztonságos emberi használatra, alacsony biológiai hozzáférhetősége korlátokat szabhat klinikai használatának. Különböző megközelítésekkel próbálták már vizsgálatoknak alávetni, hogy fokozni lehessen az új formulájú kurkumin hatékonyságát és biztonságosságát, valamint a kurkumin strukturális analógjait és a kurkumint egyéb, már létező terápiákkal kombinálva. Mindazonáltal az alacsony költségek, a farmakológiai biztonság, a bevált terápiás hatékonyság és a célpontosság sokoldalúsága, mégis egy ígéretes hatóanyaggá teszik a kurkumint különféle emberi betegségek megelőzésében és kezelésében. Ugyanakkor a kurkumin újraformulázása fokozott biológiai hozzáférhetőséggel nagy ígéretet hordoz magában a jövőre nézve.