

Annely Sootsi Tervisekool

Kurkum ja selle kasutamine haiguste ravis

Referaat

Kristina Mäemets-Allas

Kursus: Tartu7

Tartu 2015

Sisukord:

Sissejuhatus.....	3
Kurkumiini keemilised ja füüsikalised omadused.....	3
Kurkumiini kasutamine haiguste ravis.....	4
Kurkumiini ohutud annused ja toksikoloogia.....	6
Kokkuvõte.....	6
Kirjandus.....	7

Sissejuhatus.

Curcuma longa ehk harilik kollajuur ehk harilik kurkum on ingveriliste sugukonda kuuluv kollaste õite ja laiade lehtedega troopilises kliimas kasvav mitmeaastane rohttaim (1,2). Kurkumi geograafilise kasvukoht ja pinnase omadused võivad mõjutada taime kasvu, taimes sisalduvate toitainete osakaalu ja kvaliteeti (3,4). Kurkumi saamiseks taime risoom keedetakse, kuivatatakse ja jahvatatakse. Iraanis on kurkum oluline võrtsitaimena, Malaisias, Indias, Tais ja Polüneesias kasutatakse seda kollase värvi andmiseks karriroogadele ning lääneriikides värvi andmiseks sinepitele ja kastmetele (5). Kurkumit kasutatakse maitse ja värvi andmiseks riisi-, pasta-, liha- ja taimetoitudele ning salatitele.

Kurkumit on peamiselt Aasia riikides laialdaselt kasutatud mitmete haiguste raviks juba vähemalt 2500 aastat. Samuti on seda peetud oluliseks haiguste ennetamisel ja ravis Ajurveeda ja Hiina meditsiinis (5). Meditsiinilises kontekstis on kurkumi kõige tähtsam komponent oranžikas-kollast värvi ühend - kurkumiin, mis on kurkumi kõige aktiivsem komponent (6). Kurkumiini saadakse *Curcuma longa* mugulatest. Kurkumiin on polüfenoolne ühend, mille keemiline struktuur viitab anti-oksüdatiivsele, anti-mikroobsele, põletikuvastasele, anti-angiogeensele, anti-mutageensele ja vereliistakute agregeerumisvastasele toimele (1,6,7,8). Nende omaduste tõttu arvatakse kurkumiinil olevat kaitsev ja ennetav toime erinevate haiguste suhtes nagu näiteks vähk, autoimmuunhaigused, neuroloogilised, kopsu-, maksa- ja kardiovaskulaarsed haigused (1,9). Kuna viimasel ajal on polüfenoolsetele ainetele pööratud rohkem tähelepanu seoses degeneratiivsete haigustega, siis on kurkumiini kui polüfenoolse ühendi mõju uurimine tervisele väga oluline (10).

Kurkumiini keemilised ja füüsikalised omadused.

Kurkumiin defineeriti umbes 200 aastat tagasi Vogel'i ja Pelletier'i poolt kui substants, mis annab kollase värvuse. Puhastatud kurkumiini sai Vogel jr 1842 aastal. Kurkumiini segu sisaldab 69,4% süsivesikuid, 6,3% valku, 5,1% rasva, 3,5% mineraale ja 13% niiskust (1). 1953 tegi Srinivasan kromatograafia meetodiga kindlaks teiste komponentide olemasolu kuivatatud kurkumi juurtest valmistatud essentsis, mida nimetati kurkuminoidideks (modifitseeritud kurkum) (1,6,8). Kurkuminoidid koosnevad kurkumist (77%), demetoksükurkumiinist (DMC; 17%) ja bidemetoksükurkumiinist (3%) (11). Kuigi uuringud keskenduvad peamiselt kurkumiinile on kurkuminoidid samuti bioaktiivsed ühendid (12).

Kurkumiini keemiline nimetus on 1,7-bis-(4-hüdroksü-3-metoksüfenüül)-hepta-1,6-dieen-3,5-dioon või diferuloüülmetaan, keemiline valem on $C_{21}H_{20}O_6$ (6). Kurkumiin ei lahustu vees, mis on kas happelise või neutraalse pH-ga, küll aga lahustub atsetoonis, metanoolis, etanoolis (11,13). Kuna kurkumiin on tundlik valguse suhtes, siis on soovitatav kurkumiini sisaldavaid bioloogilisi proove hoida valguse eest kaitstult (1).

Kurkumiinil on organismis väga piiratud biosaadavus, kuna see ei imendu hästi, metaboliseerub kiiresti ja elimineeritakse organismist samuti väga kiiresti. Madal biosaadavus limiteerib oluliselt selle komponendi terapeutilisi efekte (14). Kurkumiini biosaadavuse suurendamiseks on välja töötatud mitmed uued meetodid. Näiteks kurkumiini kasutamine koos piperiiniga suurendas biosaadavust

inimestel ja rottidel, vähendades kurkumiini glükuronidatsiooni. (15). Samuti suurendab kurkumiini biosaadavust liposomaalse kurkumiini, kurkumiini nanopartiklite ja fosfolipiidsete komplekside kasutamine ning kurkumiini struktuurianaloogide kasutamine (12,14). DMC-I ja BDMC-I (kurkumiini looduslikud analoogid) on küll kurkumiiniga sarnane bioloogiline aktiivsus, kuid põletikuga seotud transkriptsioonifaktori NF- κ B allasurumine kurkumiini poolt on tugevam kui tema analoogidel. Selle põhjuseks võib olla metoksuühendite oluline roll fenüüli ringil (16).

Kurkumiinil on palju metaboliite nagu näiteks dihidrokurkumiin (DHC), tetrahidrokurkumiin (THC), oktahidrokurkumiin (OHC), heksahidrokurkumiin (HHC), kurkumiin glükuronid, kurkumiinsulfaat (1). Kurkumiini metaboliitidega läbiviidud uuringud on näidanud, et THC-I on anti-oksüdatiivne (17), põletikuvastane (18) ja vähivastane toime (19), HHC-I on vähivastane (20), anti-oksüdatiivne ja põletikuvastane toime (21) ning vereliistakute aggregeerumise vastane toime (22), OHC-I on põletikuvastane ja antioksüdatiivne toime (1,23).

Kurkumiini kasutamine haiguste ravis.

Muistsetel aegadel kasutas Ajurveeda meditsiinilises ravis Indias kurkumiini vigastuste, nahahaiguste, silmapõletike, põletuste ja akne raviks (24). Kurkumiini on tuhandeid aastaid kasutatud ka traditsioonilisemates ravimeetodites (nimetatud kui Jiawei-Xiaoyao Hiinas) düspepsia, stressi ja depressiooni ravis. 1900ndate keskel väideti, et kurkumiin on bioloogiliselt aktiivne anti-bakteriaalsete omadustega ühend ning seega efektiivne *Staphylococcus aureus*, *Salmonella paratyphi*, *Mycobacterium tuberculosis* ja *Trichophyton gypseum* tüüpide vastu. Viimased 30 aastat uurimusi on näidanud kurkumiini efektiivset terapeutilist toimet vähi, autoimmuunhaiguste, metaboolsete haiguste, neuroloogiliste haiguste, kardiovaskulaarsete haiguste, kopsuhaiguste, maksahaiguste ja teiste põletikuliste haiguste vastu (15,25).

Vähivastane toime. Kurkumiin võib olla efektiivne kasvaja arengu erinevates etappides, inhibeerides transformatsiooni, kasvaja tekkimist, arengut ja invasiooni, angiogeneesi ning metastaseerumist. Kurkumiini toime kasvajarakkudele avaldub erinevate signaaliradade kaudu. Uuringud näitavad, et kurkumiin surub vähirakkude kasvu alla rakkude proliferatsiooniga seotud signaaliradade (Bcl-2, Bcl-xL, cFLIP, XIAP, cIAP1), kaspasid aktiveerivast seotud signaaliraja (caspase-8, 3, 9), tuumor-supressor signaaliradade (p53, p21), surma-retseptorite signaaliraja (DR4, DR5) ja paljude teiste signaaliradade kaudu, mis sisaldavad proteiinkinaase (JNK, Akt and AMPK) (26). Nendest efektidest tingituna arvatakse, et kurkumiin on võimeline vähendama või ära hoidma mitmeid erinevaid kasvajatüüpe nagu näiteks plasmarakkude müeloom, kooloni-, pankrease-, rinna-, prostata, ja kopsukasvaja (14). Samuti on leitud, et kurkumiin suurendab kiiritusravi efektiivsust ja seega võib paranemine alata kiiremini, kui ravimite hulka kuulub ka kurkumiin (2).

Põletikuvastased ja anti-oksüdatiivsed toimed. Põletik muudab signaaliülekannet rakkudes, millega suurendatakse põletiku biomarkerite, lipiidide, peroksiidide ja vabade radikaalide hulka. Akuutne ja krooniline põletik omakorda on olulise tähtsusega kardiovaskulaarsete, neurodegeneratiivsete ja metaboolsete haiguste, rasvumise, 2. tüüpi diabeedi ja mõnede kasvajatüüpide tekkimisel (27,28).

Kurkumiin pidurdab põletikuliste rakkude proliferatsiooni, metastaaside teket ja angiogeneesi läbi erinevate märklaud-molekulide (7). Arvatakse, et kurkumiini antioksüdatiivsed ja põletikuvastased omadused on tingitud hüdroksüül- ja metoksügruppidest tema struktuuris. Kurkumiin on võimeline alla suruma põletikku soodustavaid interleukiine (IL-1, -2, -6, -8, -12), tsütokiine (*tumor necrosis factor-alpha* (TNF- α) ja monotsüüdi kemoatraktandi valk-1 (MCP-1)) blokeerides sellega JAK/STAT signaaliraja. Kurkumiin reguleerib põletikulist vastust pidurdades selliste ensüümide aktiivsust nagu indutseeritav lämmastikoksiidi süntaas (iNOS), tsüklooksügenaas-2 (COX-2), lipoksügenaas, ksantiini oksüdaas, mis omakorda võib inhibeerida tuuma NF-kB aktiivsust (29). Kurkumiin on efektiivne mitmete põletikuliste haiguste, nagu näiteks rasvumine, diabeet, kardiovaskulaarsed haigused, neuroloogilised haigused, põletikulised soolehaigused, ravis (1,6,7).

Neurodegeneratiivsed haigused. Vananemine on märkimisväärne risk neurodegeneratiivsete haiguste tekkeks. Kurkumiin võib toimida vananemise mehhanismidele, hoides ära muutused valkudes, mis tekivad vananedes. Kurkumiin võib aidata hoida valkude homeostaasi ja sellega ennetada vananemisega seotud haigusi (30). Kurkumiini peetakse potentsiaalseks närvisüsteemi kaitsvaks ühendiks peamiselt seetõttu, et tal on vabu hapnikuradikaale neutraliseeriv toime (31). Alzheimeri tõve ja Parkinsoni tõve ennetamisel on olulised kurkumiini antioksüdatiivsed omadused (32). Polüskleroos (*Multiple sclerosis*, MS) on krooniline põletikuline autoimmuunhaigus, mille käigus autoimmuunne põletik hävitab närvirakkude ümber oleva müeliinkihi. Kurkumiin inhibeerib autoimmuunhaigusi, reguleerides põletikulisi tsütokiine ja nendega seotud signaaliradasid (JAK-STAT, AP-1, NFkB). Th17 (T17 abistajarakud) rakud, mis toodavad põletikku soodustavaid tsütokiine (IL-17A, IL-17F, IL-21, IL-22), on oluline faktor MS patofüsioloogias. Kurkumiin takistab Th17 rakkude arengut ja diferentseerumist surudes alla IL-6, TGF- β , IL-1 β , IL-23 ja STAT3 fosforülatsiooni (33).

Nahahaigused. Kurkumiin võiks olla efektiivne selliste nahahaiguste nagu dermatiit, psoriaas ja skleroderma ravis. Psoriaas on krooniline nahahaigus, mida iseloomustab keratinotsüütide liigne proliferatsioon ja ebanormaalne diferentseerumine (1). Kurkumiin kaitseb nahka tehes kahjutuks vabu radikaale ja vähendades põletikku tuuma NFkB inhibitsiooni ja tsütokiinide kaudu (34). Hiirte peal läbi viidud katse näitas, et kurkumiin vähendas psoriaasi-sarnast põletikku IL-1 β ja IL-6 tsütokiinide vähendamise kaudu (35).

Allergia ja astma on põletikku soodustavad haigused, mida tekitavad põletikulised tsütokiinid (7). Yano et al. (2000) viitab kurkumiini anti-allergilisele aktiivsusele, sest see surub alla 48/80-indutseeritud histamiini vabanemise nuumrakkudest (36). Samuti on kurkumiini hüdroksüülgrupid vastutavad allergiliste reaktsioonide vähendamise eest, millel on positiivne toime astmale, avardades õhu liikumise teid organismis (7). Kurkumiin surub alla Th2-rakulise vastuse vähendades IgE antikehade ja tsütokiinide tootmist, võimaldades sellega vähem-põletikulist reaktsiooni (37).

Kurkumiini ohutud annused ja toksikoloogia.

FDA on kurkumiini kinnitanud kui „üldjoontes ohutu ühendi, millel ei ole toksilisi toimeid“. Vastavalt JECFA (*Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives*) ja EFSA (*European Food Safety Authority*) raportitele on kurkumiini ADI (*adequate daily intake*) väärtus on 0-3mg/kg (1,8,38,39). Kuni 12g kurkumiini päevas ei ole kahjulik. Mõned ohud, mida on seostatud kurkumiini manustamise ja mõnede ensüümide inhibeerimisega, ravimite metabolismiga, võimaliku DNA kahjustamisega ja raua kelatsiooniga (raskemetallide eemaldamine kehast) vajavad veel lähemat uurimist (14).

Kokkuvõte.

Kliiniliste, *in vivo* ja *in vitro* uuringute tulemused viitavad, et kurkumiin võib olla efektiivne paljude haiguste ennetamisel ja ravis, eriti vähiravis kuna ta mõjutab paljusid erinevaid märklaud-molekule. Ohutus, aktiivosakesed, interaktsioonid ja ravimi doseerimine on haiguste ravimisel väga olulised. Seetõttu, kuna kurkumiin on ohutu looduslik toode ja selle hind on madalam kui konventsionaalsetel ravimitel, võiks olla põhjust kaaluda kurkumiini kasutamist haiguste ennetamises ja ravis.

Kirjandus:

1. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, Aggarwal BB. Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnology advances*. 2014;32(6):1053-64.
2. Akpolat M, Kanter M, Uzal MC. Protective effects of curcumin against gamma radiation-induced ileal mucosal damage. *Arch Toxicol*. 2009;83:609-17.
3. Hayakawa H, Minaniya Y, Ito K, Yamamoto Y, Fukuda T. Difference of Curcumin Content in *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae) Caused by Hybridization with Other *Curcuma* Species. *American Journal of Plant Sciences*, Vol. 2 No. 2, 2011, pp. 111-119.
4. Hossain A, Ishimine Y. Growth, Yield and Quality of Turmeric (*Curcuma longa* L.) Cultivated on Dark-red Soil, Gray Soil and Red Soil in Okinawa, Japan. *Plant Prod. Sci*. 2005;8(4) 482-486.
5. Gupta SC, Kismali G, Aggarwal BB. Curcumin, a component of turmeric: from farm to pharmacy. *BioFactors* (Oxford, England). 2013a;39(1):2-13.
6. Deogade SC, Ghate S. Curcumin: therapeutic applications in systemic and oral health. *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research*. 2015; 6(4): 281-290.
7. Shehzad A, Rehman G, Lee YS. Curcumin in inflammatory diseases. *BioFactors* (Oxford, England). 2013;39(1):69-77.
8. Patil BS, Jayaprakasha GK, Chidambara Murthy KN, Vikram A. Bioactive compounds: historical perspectives, opportunities, and challenges. *Journal of agricultural and food chemistry*. 2009;57(18):8142-60.
9. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *The AAPS journal*. 2013b;15(1):195-218.
10. Sohrab G, Hosseinpour-Niazi S, Hejazi J, Yuzbashian E, Mirmiran P, Azizi F. Dietary polyphenols and metabolic syndrome among Iranian adults. *Intern. journal of food sciences and nutrition*. 2013;64(6):661-7.
11. Goel A, Jhurani S, Aggarwal BB. Multi-targeted therapy by curcumin: how spicy is it? *Molecular nutrition & food research*. 2008;52(9):1010-30.
12. Shehzad A, Wahid F, Lee YS. Curcumin in cancer chemoprevention: molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials. *Arch Pharm (Weinheim)*. 2010;343(9):489-99.
13. Jurenka JS. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of *Curcuma longa*: a review of preclinical and clinical research. *Alternative medicine review : a journal of clinical therapeutic*. 2009;14(2):141-53.
14. Devassy JG, Nwachukwu ID, Jones PJ. Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim. *Nutrition reviews*. 2015;73(3):155-65.
15. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *The international journal of biochemistry & cell biology*. 2009;41(1):40-59.
16. Sandur SK, Ahn KS, Ichikawa H, Sethi G, Shishodia S, Newman RA, et al. Zylflamend, a polyherbal preparation, inhibits invasion, suppresses osteoclastogenesis, and potentiates apoptosis through down-regulation of NF-kappa B activation and NF-kappa B-regulated gene products. *Nutrition and cancer*. 2007;57(1):78-87.
17. Murugan P, Pari L. Effect of tetrahydrocurcumin on plasma antioxidants in streptozotocin-nicotinamide experimental diabetes. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*. 2006;17(4):231-44.
18. Su JY, Tan LR, Lai P, Liang HC, Qin Z, Ye MR, et al. Experimental study on anti-inflammatory activity of a TCM recipe consisting of the supercritical fluid CO₂ extract of *Chrysanthemum indicum*, Patchouli Oil and Zedoary Turmeric Oil in vivo. *Journal of ethnopharmacology*. 2012;141(2):608-14.
19. Wu JC, Lai CS, Badmaev V, Nagabhushanam K, Ho CT, Pan MH. Tetrahydrocurcumin, a major metabolite of curcumin, induced autophagic cell death through coordinative modulation of PI3K/Akt-mTOR and MAPK signaling pathways in human leukemia HL-60 cells. *Molecular nutrition & food research*. 2011;55(11):1646-54.
20. Srimuangwong K, Tocharus C, Yoysungnoen Chintana P, Suksamrarn A, Tocharus J. Hexahydrocurcumin enhances inhibitory effect of 5-fluorouracil on HT-29 human colon cancer cells. *World journal of gastroenterology*. 2012;18(19):2383-9.
21. Wang Y, Yu C, Pan Y, Yang X, Huang Y, Feng Z, et al. A novel synthetic mono-carbonyl analogue of curcumin, A13, exhibits anti-inflammatory effects in vivo by inhibition of inflammatory mediators. *Inflammation*. 2012;35(2):594-604.
22. Dong HP, Yang RC, Chunag IC, Huang LJ, Li HT, Chen HL, et al. Inhibitory effect of hexahydrocurcumin on human platelet aggregation. *Natural product communications*. 2012;7(7):883-4.
23. Somporn P, Phisalaphong C, Nakornchai S, Unchern S, Morales NP. Comparative antioxidant activities of curcumin and its demethoxy and hydrogenated derivatives. *Biological & pharmaceutical bulletin*. 2007;30(1):74-8.

24. Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cellular and molecular life sciences* : CMLS. 2008;65(11):1631-52.
25. Kannappan R, Gupta SC, Kim JH, Reuter S, Aggarwal BB. Neuroprotection by spice-derived nutraceuticals: you are what you eat! *Molecular neurobiology*. 2011;44(2):142-59.
26. Ravindran J, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin and cancer cells: how many ways can curry kill tumor cells selectively? *The AAPS journal*. 2009;11(3):495-510.
27. Medzhitov R. Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*. 2008;454(7203):428-35.
28. Dantzer R, Capuron L, Irwin MR, Miller AH, Ollat H, Perry VH, et al. Identification and treatment of symptoms associated with inflammation in medically ill patients. *Psychoneuroendocrinology*. 2008;33(1):18-29.
29. Biswas SK, Rahman I. Environmental toxicity, redox signaling and lung inflammation: the role of glutathione. *Molecular aspects of medicine*. 2009;30(1-2):60-76.
30. Monroy A, Lithgow G J, Alavez S. Curcumin and neurodegenerative diseases. *Biofactors*. 2013; 39(1): 122–132.
31. Nabiuni M, Nazari Z, Abdolhamid Angaji S, Safayi Nejad Z. Neuroprotective Effects Of Curcumin. *Australian Journal of Basic and Applied Sciences*. 2011;5(9): 2224-2240.
32. Smith DG, Cappai R, Barnham KJ. The redox chemistry of the Alzheimer's disease amyloid beta peptide. *Biochimica et biophysica acta*. 2007;1768(8):1976-90.
33. Tegenge MA, Rajbhandari L, Shrestha S, Mithal A, Hosmane S, Venkatesan A. Curcumin protects axons from degeneration in the setting of local neuroinflammation. *Experimental neurology*. 2014;253:102-10.
34. Thangapazham RL, Sharma A, Maheshwari RK. Beneficial role of curcumin in skin diseases. *Advances in experimental medicine and biology*. 2007;595:343-57.
35. Sun J, Zhao Y, Hu J. Curcumin inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation by inhibiting IL-1beta and IL-6 production in mice. *PLoS one*. 2013;8(6):e67078.
36. Yano S, Terai M, Shimizu KL, Futagami Y, Sekine T, Takamoto K, Saito K, Ueno K, Watanabe K. Antiallergic activity of *Curcuma longa*. (II). Features of inhibitory actions on histamine release from mast cells. *Nat Med*. 2000;54:325–329.
37. Viswanath K P, Christy B S. Immunomodulatory effects of curcumin in allergy. *Molecular nutrition & food research*. 2008; 52(9): 1031-9.
38. http://www.efsa.europa.eu/sites/default/files/corporate_publications/files/ar2014.pdf
39. ftp://ftp.fao.org/es/esn/jecfa/addendum_12.pdf