Właściwości przeciwnowotworowe kurkuminy

Mirosław Malec

Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego

Adres do korespondencji: Mirosław Malec, Katedra i Zakład Farmacji Klinicznej i Biofarmacji, Uniwersytet Medyczny im. K. Marcinkowskiego, ul. Św. Marii Magdaleny 14, 61-861 Poznań, e-mail: miroslawmalec90@gmail.com

Wstęp

Rak jest przyczyną prawie 1/5 zgonów na świecie. W samych Stanach Zjednoczonych w 2016 r. zdiagnozowano prawie 1,7 miliona przypadków raka, spośród których ponad 550 tys. osób zmarło. Na całym świecie rośnie zachorowalność na nowotwory, które są główną przyczyną zgonów [1]. W Polsce rocznie rak zabija blisko 100 tysięcy osób, z czego około 94 tysiące umiera w wyniku nowotworów złośliwych [2]. Rak należy do grupy chorób, które wywołane są nagromadzeniem kolejnych zmian genetycznych i epigenetycznych prowadzących do oporności na apoptozę, niekontrolowanej proliferacji komórek, indukcji przerzutów, angiogenezy i dysfunkcji układu odpornościowego. W ciągu ostatnich lat nastąpił ogromny postęp w leczeniu raka, m.in. chirurgia, terapia hormonalna, chemo- i radioterapia. Rodzaj leczenia zależy przede wszystkim od lokalizacji i rodzaju nowotworu, a także od przebiegu choroby i stanu zdrowia pacjenta [3, 4].

W chemioterapii wykorzystuje się jeden lub więcej leków cytotoksycznych (środki chemioterapeutyczne). Określenie „środki terapeutyczne” obejmuje wiele leków, które można podzielić na kilka kategorii. Skuteczność chemioterapii zależy przede wszystkim od stadium i rodzaju raka [5]. Niestety, bardzo istotne ograniczenie skuteczności tego typu leczenia występuje z powodu lekooporności. Ogólnie rzecz biorąc, lekooporność na chemioterapeutyki zasadniczo dzieli się na dwie kategorie: wewnętrzną i nabytą. W przypadku lekooporności wewnętrznej czynniki sprzyjające oporności tworzone są w mikrośrodowisku nowotworu. Oporność nabyta rozwija się podczas leczenia nowotworów podatnych na mutacje spowodowane głównie przez bodźce środowiskowe [6]. Wraz z pojawieniem się nowoczesnych technik proteomicznych, biochemicznych i genomicznych powiązanych

Anticancer properties of curcumin • Curcumin is a substance obtained from the root of the *Curcuma longa* plant; it is the main ingredient of the curry spice commonly used in Asian cuisine. Curcumin, which has been playing an essential role in traditional Indian and Chinese medicines for thousands of years, has been the focus of scientific research for several years, especially in the field of cancer treatment. Laboratory tests have yielded some favorable results, in particular about the antioxidant, anti-inflammatory and anticancer properties of curcumin. As a result, there is considerable interest in the development of adjuvant chemotherapy to increase current treatments, which may reduce side effects and toxicity without compromising therapeutic efficacy. Curcumin is one such potential substance, and this work provides an overview of current in vitro and in vivo data confirming its therapeutic activity in various types of cancer, as well as some of the challenges associated with curcumin as an adjuvant chemotherapeutic agent.

Keywords: curcumin, turmeric, cancer, natural medicine.

© Farm Pol, 2019, 75(8): 431–436

z bioinformatyką możliwe jest obecnie zidentyfikowanie genów, które biorą udział w powstawaniu oporności na leki. Niedawno zauważono, że proces nabywania oporności na leki dodatkowo przyspieszony jest w obecności nowotworowych komórek macierzystych [7].

Pomimo iż głównym celem chemioterapii jest zabijanie komórek nowotworowych, to wpływa ona również na prawidłowe, zdrowe komórki powodując poważne skutki uboczne, które z kolei wywołują dysfunkcję wielu narządów. Najczęstsze działania niepożądane chemioterapii to np. zmęczenie, nudności, ból i infekcje [8]. Ostatnie badania sugerują, że połączeniu „adiuwantów” z chemioterapią może zmniejszyć nie tylko szkodliwe skutki uboczne, ale także oporność na leki oraz zwiększyć skuteczność leczenia nowotworów złośliwych [9]. Takimi związkami pochodzącymi ze świata roślin mogą być kurkumina, flawonoidy

i związki fenolowe. Związki te wpływają i modulują wiele różnorodnych procesów biochemicznych i kilka szlaków zaangażowanych w karcinogenezę. Ponadto, mogą one również działać jako modyfikatory odpowiedzi biologicznej, wspierając funkcje układu immunologicznego i chroniąc żywe komórki przed uszkodzeniem przez wolne rodniki. W przeciwieństwie do środków chemioterapeutycznych, nie mają szkodliwego wpływu na normalne, żywe komórki. Z ogromnej liczby przeprowadzonych dotąd badań naukowych wynika, że kurkumina może hamować wzrost komórek nowotworowych. Dodatkowo może zmniejszać angiogenezę, a więc zapobiegać rozwojowi unaczynienia komórek nowotworowych. Kurkumina hamuje namnażanie się komórek nowotworowych przez indukcję apoptozy, czyli programowanej śmierci komórki. Jest również jednym z najsilniejszych przeciwutleniaczy, zatem ma zdolność zwalczania wolnych rodników. Wielu naukowców podkreśla potencjał kurkuminy zarówno w leczeniu, jak i profilaktyce różnych nowotworów. W niniejszej pracy przedstawione zostało działanie kurkuminy w połączeniu ze znanymi lekami przeciwnowotworowymi w różnych typach raka [10, 11].

Kurkumina

Kurkumina jest żółtą przyprawą otrzymywaną z kłączy ostryżu długiego (*Curcuma longa*), powszechnie znaną jako kurkuma. Jest to roślina wieloletnia o krótkich łodygach, która rośnie do wysokości ok. 100 cm. Kurkuma występuje naturalnie na całym subkontynencie indyjskim oraz w krajach tropikalnych Azji Południowo-Wschodniej [12]. Stosowana była w medycynie ajurwedyjskiej, którą praktykuje się od 5000 lat, jako „ziołowa aspiryna” i „ziołowy kortyzon” w celu złagodzenia stanów zapalnych, a także w leczeniu chorób zakaźnych i autoimmunologicznych. Frakcja *C. longa* o żółtym zabarwieniu zawiera kurkuminoide, które są chemicznie powiązane z głównym składnikiem kurkuminy, czyli diferuloilometanem [13].

Kurkumina ma dużą skuteczność jako adiuwant w chemioterapii nowotworowej. Jest ona nietoksyczna i zwiększa skuteczność chemioterapeutyków poprzez hamowanie funkcji transportera ABC (*ATP-binding cassette transporter*) oraz zwiększa dostępność biologiczną tych leków. Kurkumina jest używana jako przeciwutleniacz od czasów starożytnych. Niedawno wykazano, że kurkumina hamuje wzrost guza poprzez hamowanie progresji cyklu komórkowego lub przez wywoływanie apoptozy. Hamuje ona proces angiogenezy, ekspresję białek antyapoptotycznych, szlaków sygnalizacji przeżycia wielu komórek i ich wzajemnej komunikacji oraz moduluje odpowiedź immunologiczną [14].

Kurkumina indukuje inicjację zatrzymania cyklu komórkowego fazy G2/M zarówno zależnego, jak i niezależnego od białka p53 [3]. Tym samym następuje ograniczenie proliferacji komórek i progresji nowotworu. Dlatego kurkumina jest stosowana samodzielnie lub w połączeniu z innymi lekami w celu zwalczania różnych typów nowotworów, takich jak szpiczaki mnogie, rak trzustki, rak płuca, sutka, prostaty i jelita grubego oraz rak płaskonabłonkowy głowy i szyi [15, 16].

Żadne ze znanych metod leczenia, czy to radioterapia, chemioterapia, czy chirurgia nie są w 100% skuteczne w leczeniu raka. Dlatego badania koncentrują się głównie na terapiach skojarzonych.

Kurkumina w leczeniu raka piersi

Zarówno w krajach rozwiniętych, jak i w krajach rozwijających się rak piersi został uznany za najczęstszy rodzaj nowotworu. W 2016 r. prawie 246 660 przypadków raka piersi zostało zarejestrowanych w samych Stanach Zjednoczonych. Główną jego przyczyną jest zidentyfikowana mutacja w genach BRCA1 i BRCA2. U kobiet z mutacją BRCA1 obserwuje się ryzyko wystąpienia raka piersi w ciągu życia sięgające 55–65%. Dla kobiet z mutacją BRCA2 ryzyko to wynosi 45% [17].

Doksorubicyna, antybiotyk antracyklinowy, jest powszechnie stosowana jako środek chemioterapeutyczny do leczenia nowotworów o szerokim spektrum działania (m.in. w terapii raka sutka). Wykazuje ona toksyczne działanie na komórki nowotworowe poprzez interkalację z DNA. Następuje to przez zakłócenie naprawy uszkodzonego DNA za pośrednictwem topoizomerazy II oraz poprzez uwalnianie reaktywnych form tlenu, które prowadzą do stresu oksydacyjnego i programowanej śmierci komórki. Istnieje jednak wiele ograniczeń stosowania tego leku, m.in. kardiotoksyczność. W badaniu przeprowadzonym przez Chen i wsp. kurkumina w połączeniu z doksorubicyną była wysoce skuteczna w uwrażliwianiu komórek rakowych, które są odporne na doksorubicynę. Skutkowało to zmniejszeniem przeżywalności komórek nowotworowych. Wykazano również, że kurkumina indukuje immuno-, hepato- i kardioprotekcyjne właściwości doksorubicyny [18, 19].

Kang i wsp. wykazali, że u myszy leczenie raka piersi paklitaksemem w połączeniu z kurkumina wykazało wyraźne działanie hamujące wzrost nowotworu poprzez indukowaną apoptozę oraz obniżoną ekspresję metaloproteazy-9. Co ciekawe, Zhan i wsp. stwierdzili zahamowaną indukowaną paklitaksemem sygnalizację EGFR w liniach komórkowych ludzkiego raka sutka wraz z indukcją apoptozy, po jednoczesnym podawaniu kurkuminy i paklitakselu [20].

Badania przedkliniczne na komórkach raka sutka MCF-7 wykazały, że jednoczesne stosowanie kurkuminy i tamoksyfenu synergistycznie hamuje przeżycie komórek MCF-7 odpornych na tamoksyfen. Badanie to wykazało, że kurkumina może uwrażliwiać komórki odporne i potencjalnie odwracać oporność na leki [21].

Serasanambati i wsp. zaobserwowali, że 20 μ M kurkuminy o 80% wzmacniało przeciwnowotworowe działanie gemcytabiny na komórki raka sutka MCF-7 i MDA-MB-231 przez hamowanie indukowanej gemcytabiną aktywacji NF- κ B, wywołanie apoptozy i zmniejszanie proliferacji komórek [22].

Kurkumina w leczeniu raka jelita grubego

Rak jelita grubego jest trzecim najczęściej występującym typem nowotworu na świecie, który rozwija się w okrężnicy lub odbytnicy [23]. W jego leczeniu stosuje się antymetabolity, takie jak kapecytabina, 5-FU, floksurydyna i gemcytabina, które zakłócając syntezę DNA, powodują zapoczątkowanie apoptozy i apoptotyczną śmierć komórek. 5-FU jest przekształcany w monofosforan fluorodeoksyurydyny wewnątrz komórek, który nieodwracalnie hamuje syntezę tymidylanową (TS). W zwiększonej ekspresji TS zaobserwowano oporność na 5-FU. Jednoczesne stosowanie kurkuminy i 5-FU powoduje indukcję białek proapoptotycznych i w przypadku chemoopornych komórek raka jelita grubego doprowadza do ich apoptozy. Eksperymenty przeprowadzone na nowotworach jelit u myszy C57BL/6J-Min/+ (Min/+) wykazały, że kurkumina jest zdolna do regulacji funkcji immunologicznej zależnej od limfocytów [24–26].

Rak żołądka rozwija się na wyściółce żołądka. Najczęstszą jego przyczyną, która stanowi ponad 60% przypadków, jest zakażenie bakterią *Helicobacter pylori*. Jest on piątym najczęściej występującym rakiem i powoduje 9% zgonów na całym świecie. 5-FU lub 5-FU plus oksaliplatyna (FOLFOX) są uważane za standardową terapię nowotworów żołądka w stadium II i III. Leczenie to nie eliminuje wszystkich komórek nowotworowych, co prowadzi do nawrotu raka. Patel i wsp. badali wpływ kurkuminy na chemioterapię wykorzystującą FOLFOX w celu ukierunkowania na komórki odporne na leczenie. Badania te dowodzą, że w oporności FOLFOX, w liniach komórkowych raka żołądka i jelita grubego, pośredniczy znacząca aktywacja IGF-1R i umiarkowany wzrost EGFR i v-erb-b2 homolog onkogenu wirusowej białaczki erytroblastów 2 (HER-2), homolog onkogenu mysiego grasiczaka v-AKT (1AKT), COX-2 i cykliny-D1. Dodatek kurkuminy zmniejszył przeżycie komórek opornych

na FOLFOX poprzez hamowanie wspomnianych genów [27, 28].

Kurkumina w leczeniu białaczki i chłoniaka

Białaczką nazywamy grupę nowotworów związaną z patologią w układzie krwiotwórczym. Istotą białaczki jest niecelowy rozrost określonego typu komórek układu białokrwinkowego (szpiku kostnego lub węzłów chłonnych) z późniejszym przenikaniem do krwi nie tylko komórek dojrzałych, ale i komórek młodszych. Nie jest znana jednoznaczna odpowiedź dlaczego dochodzi do rozrostu białaczkowego powodującego nowotwór krwi. Mówi się jednak o czterech grupach czynników:

- predyspozycja genetyczna – skłonność i podatność osobnicza,
- czynniki natury zakaźnej – najprawdopodobniej wirusowej,
- czynniki fizyczne, chemiczne lub biologiczne wyzwalające proces rozrostowy,
- upośledzenie czynności układu odpornościowego [29].

To one sprawiają, że u danej osoby może wystąpić białaczka. Czynniki te mogą aktywować od lat obecne we krwi wirusy, które powodują rozrost patologicznych komórek. Rozrost, którego nie potrafi pokonać obrona immunologiczna organizmu. Wyróżnia się cztery typy białaczki: ostrą białaczkę limfoblastyczną, ostrą białaczkę szpikową (AML), przewlekłą białaczkę limfocytową (CLL) i przewlekłą białaczkę szpikową (CML) – wraz z niektórymi mniej powszechnymi typami. Białaczka jest najczęstszym rodzajem raka u dzieci. Jednak AML i CLL występują najczęściej u dorosłych, stanowiąc prawie 90% wszystkich białaczek diagnozowanych u dorosłych. Metotreksat (MTX) stosowany w leczeniu białaczki wywołuje wiele poważnych efektów toksycznych, powodowanych przez wiele czynników, m.in upośledzony wychwyt, zmiana docelowych enzymów i zwiększone pule komórkowe kwasu foliowego, ograniczając w ten sposób jego stosowanie w komórkach białaczkowych [30]. Upośledzony wychwyt transblonowy MTX jest uważany za najczęstszą przyczynę oporności na lek. Wykazano, że kurkumina zwiększa wychwyt MTX i kwasu foliowego w komórkach KG-1 poprzez zwiększanie poziomu receptora β -mRNA. Ponadto, kurkumina znacząco zwiększyła aktywność cytotoksyczną MTX. Co ciekawe, ostatnie badania wykazały, że podwójny lek (kurkumina + doksorubicyna) podawany w pojedynczym preparacie hamował rozwój oporności na lek przez osłabianie stopniowej ekspresji mRNA MDR1 i Bcl-2 w komórkach K562, przedłużając w ten sposób działanie doksorubicyny wewnątrz

komórek. Kurkumina hamuje wzrost raka i apoptozę w białaczce limfocytów T, poprzez zależne od dawki obniżenie fosforylacji JAK i STAT. Wykazano również, że kurkumina wywołuje dysfunkcję telomerazy II w liniach komórkowych TK-10 i UACC-62, powodując w ten sposób uszkodzenie DNA i inicjując proces apoptozy. Kurkumina podawana przez 4 godziny w ostrej białaczce zwiększa poziom tlenu azotu i hamuje cytokiny Th1 w komórkach NK, co prowadzi do zmniejszenia liczby komórek nowotworowych [18, 31, 32].

W innym badaniu wykazano, że doustne podawanie kurkuminy (50–200 mg/kg) u nagich myszy hamuje rozwój komórek chłoniaka (SGC7901). Kurkumina hamuje wzrost komórek chłoniaka B zarówno *in vitro*, jak i *in vivo* poprzez obniżenie poziomu aktywacji AKT i aktywności kinazy tyrozynowej [33, 34].

Kurkumina w leczeniu raka płuc

Rak płuc to jeden z najczęstszych i najgorzej rokujących nowotworów złośliwych. Wywołują go m.in. substancje toksyczne, w tym dym tytoniowy, zanieczyszczone powietrze, a także bierne palenie. Do pierwszych objawów zalicza się duszność, kaszel oraz płucie krwią. Nowotwór płuc nazywa się chorobą cywilizacyjną. Dwa podstawowe typy raka płuc to drobnokomórkowy i niedrobnokomórkowy rak płuca. Rak płuca jest chorobą ludzi po czterdziestce, ze szczytem zachorowań w siódmej dekadzie życia. Na świecie i w Polsce jest najczęstszym nowotworem złośliwym u mężczyzn; kobiety częściej zapadają na raka piersi i raka jelita grubego, jednak wraz z rosnącą liczbą uzależnionych od nikotyny kobiet, zwłaszcza młodych, wzrasta też wśród nich zachorowalność na ten typ nowotworu [35].

Leczenie obejmuje chirurgię, radioterapię i chemioterapię lekami takimi jak: karboplatyna, dokсорubicyna, gemcytabina, paklitaksel, winorelbina, topotekan i irynotekan. Jednakże stosowanie dokсорubicyny często wiąże się z ograniczeniem wchłaniania leku. Aby poprawić stabilność i powoli dostarczać dokсорubicynę do pożądanego miejsca działania, Wang i wsp. opracowali micelle MPEG-PCL zawierające kurkuminę i dokсорubicynę (Cur-Dox/MPEG-PCL), które poprawiły odpowiedź przeciwnowotworową w modelu raka płuca. Wykazano również, że kurkumina obniża aktywność NAT i aktywację STAT1, hamując w ten sposób wzrost nowotworu i indukując apoptozę w komórkach H1299 i A549. Pozytywne stosowanie kurkuminy jako adiuwantu w chemioterapii jest dodatkowo potwierdzone przez fakt, że nie tylko zmniejsza inwazyjne właściwości komórek CL1-5, ale także hamuje właściwości proliferacyjne komórek NCI-H460 i -H520 [36, 37].

Kurkumina w leczeniu raka szyjki macicy

Szyjka macicy stanowi dolny odcinek narządu płciowego żeńskiego. Pełni istotną rolę jako aparat podtrzymujący ciężarną macicę oraz w mechanizmie porodu. Składa się z części pochwowej i części brzusznej. Zbudowana jest z tkanki łącznej i mięśniowej, jej część pochwowa pokryta jest wielowarstwowym nabłonkiem płaskim, natomiast wnętrze kanału wyściela nabłonek jednowarstwowo-gruczołowy. Spośród nowotworów zlokalizowanych w obrębie szyjki macicy najczęstszym jest rak z komórek nabłonka. Rak szyjki macicy jest obecnie trzecim pod względem częstości zachorowań nowotworem u kobiet na świecie. Polska należy do krajów o średniej zachorowalności na ten nowotwór. Ma jednak jeden z najwyższych wskaźników zachorowalności i umieralności w Europie [38]. Szczyt zachorowalności na tego raka w Polsce przypada na 6. dekadę życia. Ostatnie lata wskazują na wzrost liczby zachorowań u kobiet młodszych (od 35. do 44. r.ż.). W Polsce notujemy również jeden z najniższych w Europie odsetek przeżyć 5-letnich, będący miarą wyleczalności tego raka. Odsetek ten wynosił 48,3% przy średniej europejskiej 62,1%. Wyleczalność zależy przede wszystkim od stopnia zaawansowania raka szyjki macicy w chwili rozpoznania, typu budowy mikroskopowej, stopnia dojrzałości nowotworu, głębokości zajęcia tkanek macicy i obecności przerzutów do węzłów chłonnych. W ostatnich 40 latach w Polsce nastąpił systematyczny, powolny spadek zachorowalności i umieralności z powodu tego raka [39]. Leczenie zwykle obejmuje kombinację leków chemioterapeutycznych, takich jak topotekan, cisplatyna i paklitaksel. Sukces terapii paklitaksellem jest ograniczony ze względu na związane z tym neuro- i miotoksyczne działanie oraz rozwój oporności na lek. Bava i wsp. badali synergistyczne działanie kurkuminy i paklitakselu i stwierdzili, że kurkumina hamuje pobudzoną przez taksol aktywację NF- κ B i fosforylację serynowo/treoninowej kinazy AKT w komórkach raka szyjki macicy. Stwierdzono także, że kurkumina zmniejsza szkodliwe skutki uboczne taksolu. Badania przeprowadzone przez Bava i wsp. sugerują, że kurkumina działa jako silny chemosensybilizator w terapii paklitaksellem [38, 40].

Kurkumina w leczeniu raka jamy ustnej

Rak jamy ustnej jest to nieprawidłowy i nieprzerwany wzrost chorych komórek nabłonka umiejscowiony w jamie ustnej. Struktury jamy ustnej obejmują ruchomą część języka

(2/3 przednie), dno jamy ustnej, błonę śluzową policzka oraz wyrostki, w których umieszczone są zęby. Rak jamy ustnej należy do często występujących nowotworów narządów głowy i szyi. Dwukrotnie częściej chorują mężczyźni. Narastająca zachorowalność dotyczy osób po 50. roku życia, aczkolwiek nierzadkie są przypadki zachorowań w młodszych grupach wiekowych. Na całym świecie w 2013 r. na raka jamy ustnej zmarło 135 000 osób [41].

Badania wykazały, że kurkumina działa synergistycznie z 3-galusanem epigallokatechiny, który jest blokerem fazy G2 i powoduje zahamowanie wzrostu w liniach komórkowych raka jamy ustnej *in vitro*. Wykazano również, że podczas leczenia kurkumina wzrasta ekspresja i funkcja cytochromu P450 (CYP) 1A1 i CYP1B1 w liniach komórkowych SCC-25. Niedawne badania wykazały, że kurkumina podawana do tych linii komórkowych była w stanie hamować indukowaną przez tytoń aktywność NF-κB i ekspresję COX-2, powodując w ten sposób apoptozę komórek złośliwych. Eksperyment *in vitro* na SCC-25 wykazał, że kurkumina ma działanie uwrażliwiające komórki raka jamy ustnej na radioterapię [42, 43].

Badanie kliniczne fazy I przeprowadzone u pacjentów z rakiem jamy ustnej, którym podawano kurkuminę w dawce 0,5–12 g/dzień przez 3 miesiące wykazało poprawę histologiczną zmian przedrakowych u 29% pacjentów [44].

Kurkumina w terapii: wyzwania w przyszłości

Kurkumina cechuje się szerokim spektrum działania nie tylko na poziomie komórki, ale też całego organizmu. Jej aktywność biologiczna jest bardzo różnorodna. Ma zdolność oddziaływania na różne biocząsteczki: receptory, cytokiny, czynniki transkrypcyjne, czynniki wzrostu czy enzymy, np. kinazy. Z uwagi na aktywność antyoksydacyjną, antybakteryjną, przeciwzapalną, przeciwwirusową czy przeciwrzybiczą znajduje zastosowanie w leczeniu licznych chorób, takich jak: astma, cukrzyca, miażdżyca, artretyzm, choroby neurodegeneracyjne. Wysoka aktywność antyoksydacyjna kurkuminy jest porównywalna z przeciwutleniającym działaniem witaminy C czy witaminy E, stąd ma znaczny udział w hamowaniu rozwoju wielu chorób. Te wszystkie właściwości kurkuminy powodują postrzeganie jej jako środka zapobiegającego powstawaniu raka, a także jako leku przeciwnowotworowego. Liczne badania na całym świecie potwierdziły rolę kurkuminy w zwalczaniu raka u różnych zwierząt. Wymagane jest jednak przeprowadzenie dalszych badań na ludziach w celu potwierdzenia jej skuteczności [45].

Proces opracowywania leków jest niezwykle kosztowny, pełen przeszkód. Opracowanie leku opartego na kurkuminie nie jest łatwe i znajduje się ono nadal we wczesnych stadiach. Wiele badań klinicznych obecnie koncentruje się na stosowaniu kurkuminy jako adiuwantu lub jako środka terapeutycznego w zapobieganiu i leczeniu raka. Liczne badania przeprowadzone na całym świecie nie tylko wskazują na ogromny potencjał kurkuminy w leczeniu raka, ale także pokazują, że w niedalekiej przyszłości kurkumina może być kluczową bronią w niekończącej się wojnie z rakiem [46].

Otrzymano: 2019.08.20 · Zaakceptowano: 2019.08.26

Piśmiennictwo

1. Tapper EB, Parikh ND. Mortality due to cirrhosis and liver cancer in the United States, 1999–2016: observational study. *BMJ* 2018; 362:k2817.
2. Strona główna KRN. [Internet] <http://onkologia.org.pl>. Dostęp: 5.05.2019.
3. Nakano K, Vousden KH. PUMA, a novel proapoptotic gene, is induced by p53. *Mol Cell*. 2001; 7(3): 683–694.
4. Hanahan D, Weinberg RA. The hallmarks of cancer. *Cell* 2000; 100(1): 57–70.
5. Nurgali K, Jagoe RT, Abalo R. Editorial: Adverse Effects of Cancer Chemotherapy: Anything New to Improve Tolerance and Reduce Sequelae? *Front Pharmacol* [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5874321/>. Dostęp: 5.05.2019.
6. Anderson PO. Cancer Chemotherapy. *Breastfeed Med*. 2016; 11(4): 164–165.
7. Arruebo M, Vilaboa N, Sáez-Gutiérrez B, Lambea J, Tres A, Valladares M, et al. Assessment of the Evolution of Cancer Treatment Therapies. *Cancers (Basel)* 2011; 3(3): 3279–3330.
8. DeVita VT, Chu E. A history of cancer chemotherapy. *Cancer Res*. 2008; 68(21):8643–8653.
9. Swain SM. Chemotherapy: updates and new perspectives. *Oncologist*. 2011; 16 Suppl 1: 30–39.
10. Huang C-Y, Ju D-T, Chang C-F, Muralidhar Reddy P, Velmurugan BK. A review on the effects of current chemotherapy drugs and natural agents in treating non-small cell lung cancer. *Biomedicine (Taipei)* 2017; 7(4): 23.
11. Sa G, Das T. Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death. *Cell Div*. 2008; 3: 14.
12. Daily JW, Yang M, Park S. Efficacy of Turmeric Extracts and Curcumin for Alleviating the Symptoms of Joint Arthritis: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Clinical Trials. *J Med Food*. 2016; 19(8): 717–729.
13. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its Effects on Human Health. *Foods* [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC5664031/>. Dostęp: 5.05.2019.
14. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic Roles of Curcumin: Lessons Learned from Clinical Trials. *AAPS J* 2012; 15(1): 195–218.
15. Ravindran J, Prasad S, Aggarwal BB. Curcumin and Cancer Cells: How Many Ways Can Curry Kill Tumor Cells Selectively? *AAPS J* 2009; 11(3): 495–510.
16. Hamzehzadeh L, Atkin SL, Majeed M, Butler AE, Sahebkar A. The versatile role of curcumin in cancer prevention and treatment: A focus on PI3K/AKT pathway. *J Cell Physiol*. 2018; 233(10): 6530–6537.
17. Das T, Sa G, Saha B, Das K. Multifocal signal modulation therapy of cancer: ancient weapon, modern targets. *Mol Cell Biochem*. 2010; 336(1–2): 85–95.
18. Chen W-C, Lai Y-A, Lin Y-C, Ma J-W, Huang L-F, Yang N-S, i in. Curcumin suppresses doxorubicin-induced epithelial-mesenchymal transition via the inhibition of TGF-β and PI3K/AKT signaling pathways in triple-negative breast cancer cells. *J Agric Food Chem*. 2013; 61(48): 11817–11824.
19. Thorn CF, Oshiro C, Marsh S, Hernandez-Boussard T, McLeod H, Klein TE, i in. Doxorubicin pathways: pharmacodynamics and adverse effects. *Pharmacogenet Genomics*. 2011; 21(7): 440–446.
20. Zhan Y, Chen Y, Liu R, Zhang H, Zhang Y. Potentiation of paclitaxel activity by curcumin in human breast cancer cell by modulating

- apoptosis and inhibiting EGFR signaling. *Arch Pharm Res.* 2014; 37(8): 1086–1095.
21. Gasperi MD, Cavazos D, deGraffenried L. Curcumin Modulates Tamoxifen Response in Resistant Breast Cancer Cells. *Cancer Res.* 2009; 69(24 Supplement): 3098.
 22. Serasanambati M, Chilakapati SR, Manikonda PK, Kanala JR, Chilakapati DR. Anticancer effects of brucine and gemcitabine combination in MCF-7 human breast cancer cells. *Nat Prod Res.* 2015; 29(5): 484–490.
 23. Chauhan DP. Chemotherapeutic potential of curcumin for colorectal cancer. *Curr Pharm Des.* 2002; 8(19): 1695–1706.
 24. Toden S, Okugawa Y, Jascur T, Wodarz D, Komarova NL, Buhrmann C, i in. Curcumin mediates chemosensitization to 5-fluorouracil through miRNA-induced suppression of epithelial-to-mesenchymal transition in chemoresistant colorectal cancer. *Carcinogenesis* 2015; 36(3): 355–367.
 25. Shakibaei M, Buhrmann C, Kraehe P, Shayan P, Lueders C, Goel A. Curcumin chemosensitizes 5-fluorouracil resistant MMR-deficient human colon cancer cells in high density cultures. *PLoS ONE.* 2014; 9(1): e85397.
 26. Park J, Contea CN. Anti-carcinogenic properties of curcumin on colorectal cancer. *World J Gastrointest Oncol.* 2010; 2(4): 169–176.
 27. Patel BB, Gupta D, Elliott AA, Sengupta V, Yu Y, Majumdar APN. Curcumin targets FOLFOX-surviving colon cancer cells via inhibition of EGFRs and IGF-1R. *Anticancer Res.* 2010; 30(2): 319–325.
 28. Anand P, Sundaram C, Jhurani S, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin and cancer: an „old-age” disease with an „age-old” solution. *Cancer Lett.* 2008; 267(1): 133–164.
 29. Davis AS, Viera AJ, Mead MD. Leukemia: an overview for primary care. *Am Fam Physician.* 2014; 89(9): 731–738.
 30. Zachariae H. Methotrexate side-effects. *Br J Dermatol.* 1990; 122 Suppl 36: 127–133.
 31. Hossain DMS, Panda AK, Chakrabarty S, Bhattacharjee P, Kajal K, Mohanty S, i in. MEK inhibition prevents tumour-shed transforming growth factor- β -induced T-regulatory cell augmentation in tumour milieu. *Immunology* 2015; 144(4): 561–573.
 32. Dhanasekaran S, Biswal BK, Sumantran VN, Verma RS. Augmented sensitivity to methotrexate by curcumin induced overexpression of folate receptor in KG-1 cells. *Biochimie* 2013; 95(8): 1567–1573.
 33. Gururajan M, Dasu T, Shahidain S, Jennings CD, Robertson DA, Rangnekar VM, et al. Spleen tyrosine kinase (Syk), a novel target of curcumin, is required for B lymphoma growth. *J Immunol.* 2007; 178(1): 111–121.
 34. Wu Y, Chen Y, Xu J, Lu L. Anticancer activities of curcumin on human Burkitt's lymphoma. *Zhonghua Zhong Liu Za Zhi.* 2002; 24(4): 348–352.
 35. Zappa C, Mousa SA. Non-small cell lung cancer: current treatment and future advances. *Transl Lung Cancer Res.* 2016; 5(3): 288–300.
 36. Lemjabbar-Alaoui H, Hassan O, Yang Y-W, Buchanan P. Lung cancer: biology and treatment options. *Biochim Biophys Acta* 2015; 1856(2): 189–210.
 37. Lee J, Im Y-H, Jung HH, Kim JH, Park JO, Kim K, i in. Curcumin inhibits interferon- α induced NF- κ B and COX-2 in human A549 non-small cell lung cancer cells. *Biochem Biophys Res Commun.* 2005; 334(2): 313–338.
 38. Cohen PA, Jhingran A, Oaknin A, Denny L. Cervical cancer. *Lancet* 2019; 393(10167): 169–182.
 39. Denny L, Herrero R, Levin C, Kim JJ. Cervical Cancer. W: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, redaktorzy. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)* [Internet]. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank; 2015. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343648>. Dostęp: 12.06.2019.
 40. Zaman MS, Chauhan N, Yallapu MM, Gara RK, Maher DM, Kumari S, i in. Curcumin Nanoformulation for Cervical Cancer Treatment. *Sci Rep* [Internet]. <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4738284/>. Dostęp: 12 czerwca 2019.
 41. Sankaranarayanan R, Ramadas K, Amarasinghe H, Subramanian S, Johnson N. Oral Cancer: Prevention, Early Detection, and Treatment. W: Gelband H, Jha P, Sankaranarayanan R, Horton S, redaktorzy. *Cancer: Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 3)* [Internet]. Washington (DC): The International Bank for Reconstruction and Development / The World Bank. <http://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK343649/>. Dostęp: 12.06.2019].
 42. Zhen L, Fan D, Yi X, Cao X, Chen D, Wang L. Curcumin inhibits oral squamous cell carcinoma proliferation and invasion via EGFR signaling pathways. *Int J Clin Exp Pathol.* 2014; 7(10): 6438–6446.
 43. Rinaldi AL, Morse MA, Fields HW, Rothas DA, Pei P, Rodrigo KA, i in. Curcumin activates the aryl hydrocarbon receptor yet significantly inhibits (-)-benzo(a)pyrene-7R-trans-7,8-dihydrodiol bioactivation in oral squamous cell carcinoma cells and oral mucosa. *Cancer Res.* 2002; 62(19): 5451–5456.
 44. Lee H-M, Patel V, Shyur L-F, Lee W-L. Copper supplementation amplifies the anti-tumor effect of curcumin in oral cancer cells. *Phytomedicine* 2016; 23(12): 1535–1544.
 45. Shehzad A, Wahid F, Lee YS. Curcumin in cancer chemoprevention: molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials. *Arch Pharm (Weinheim)* 2010; 343(9): 489–499.
 46. Hesari A, Azizian M, Sheikh A, Nesaie A, Sanaei S, Mahinparvar N, et al. Chemopreventive and therapeutic potential of curcumin in esophageal cancer: Current and future status. *Int J Cancer.* 2019; 144(6): 1215–1226.