

KURKUMIN - BIOLOŠKI UČINCI, BIORASPOLOŽIVOST I FORMULACIJE

Bezak, Sara

Master's thesis / Diplomski rad

2023

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Rijeka, Faculty of Health Studies / Sveučilište u Rijeci, Fakultet zdravstvenih studija u Rijeci**

Permanent link / Trajna poveznica: <https://um.nsk.hr/um:nbn:hr:184:242379>

Rights / Prava: [In copyright](#)/[Zaštićeno autorskim pravom.](#)

Download date / Datum preuzimanja: **2024-07-22**

Repository / Repozitorij:

[Repository of the University of Rijeka, Faculty of Health Studies - FHSRI Repository](#)



SVEUČILIŠTE U RIJECI
FAKULTET ZDRAVSTVENIH STUDIJA
SVEUČILIŠNI DIPLOMSKI STUDIJ KLINIČKI NUTRICIONIZAM

Sara Bezak

KURKUMIN – BIOLOŠKI UČINCI, BIORASPOLOŽIVOST I FORMULACIJE

Diplomski rad

Rijeka, 2023.

UNIVERSITY OF RIJEKA
FACULTY OF HEALTH STUDIES
GRADUATE UNIVERSITY STUDY OF CLINICAL NUTRITION

Sara Bezak

CURCUMIN – BIOLOGICAL EFFECTS, BIOAVAILABILITY AND
FORMULATIONS

Master thesis

Rijeka, 2023.

Mentor rada: Prof. dr. sc. Sandra Kraljević Pavelić

Diplomski rad obranjen je dana _____ na Fakultetu zdravstvenih studija Sveučilišta u Rijeci, pred povjerenstvom u sastavu:

1. Doc. dr. sc. Željko Jovanović
2. Prof. dr. sc. Sanja Klobučar
3. Prof. dr. sc. Sandra Kraljević Pavelić

ZAHVALA

...Mojoj mentorici, prof. dr. sc. Sandri Kraljević Pavelić, na podršci i motivaciji, uz Vas niti jedan cilj nije nedostižan

...Prof. dr. sc. Danieli Malnar, bez vaše podrške i poticaja ne bih se niti upustila na ovo akademsko putovanje

...Prof. dr. sc. Greti Krešić, dr. sc. Nikolini Liović, izv. prof. dr. sc. Sandri Pavičić Žeželj i dr. sc. Ivici Vrdoljaku, izašli ste mi u susret i pokazali razumijevanje kada mi je bilo najteže i najpotrebnije

...Mom suprugu Borisu, mojoj mami Nadi i Alenki i Željku, na strpljenju, razumijevanju i nesebičnoj pomoći, bez vas bi ovo bilo neostvarivo

...Luki i Lei – kada bih sve trebala ponoviti, uz vas bih to vrlo rado učinila

I na kraju, mojoj kćeri, Viktoriji – iz mene si izvukla ono najbolje. Sve što radim, radi tebe ima smisao. Ovaj rad posvećujem tebi.

Izvješće o provedenoj provjeri izvornosti studentskog rada

Opći podaci o studentu:

Sastavnica	Fakultet zdravstvenih studija, Sveučilište u Rijeci
Studij	Sveučilišni diplomski studij: Klinički nutricionizam
Vrsta studentskog rada	Diplomski rad
Ime i prezime studenta	Sara Bezak
JMBAG	0009049744

Podatci o radu studenta:

Naslov rada	
Ime i prezime mentora	Prof. dr. sc. Sandra Kraljević Pavelić
Datum predaje rada	30.6.2023.
Identifikacijski br. podneska	2124689798
Datum provjere rada	30.6.2023.
Ime datoteke	Diplomski_rad_30_6_2023_final.docx
Veličina datoteke	3.24M
Broj znakova	212,200
Broj riječi	33,147
Broj stranica	120

Podudarnost studentskog rada:

Podudarnost (%)	7% (bez literaturnih navoda)
-----------------	------------------------------

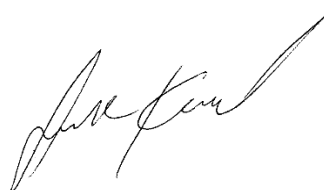
Izjava mentora o izvornosti studentskog rada

Mišljenje mentora	Rad udovoljava kriteriju originalnosti
Datum izdavanja mišljenja	30.6.2023.
Rad zadovoljava uvjete izvornosti	<input checked="" type="checkbox"/>
Rad ne zadovoljava uvjete izvornosti	<input type="checkbox"/>
Obrazloženje mentora (po potrebi dodati zasebno)	

Datum

30.6.2023.

Potpis mentora



SADRŽAJ:

POPIS KRATICA

SAŽETAK I KLJUČNE RIJEČI

SUMMARY AND KEY WORDS

1. UVOD.....	1
2. CILJEVI I HIPOTEZE	3
3. METODE.....	4
3.1. Rezultati pretraživanja literature	5
4. RAZRADA TEME I REZULTATI	8
4.1 KURKUMA	8
4.2. KURKUMIN.....	9
4.2.1. Kemijska svojstva, ekstrakcija i detekcija kurkumina	10
4.3.BIORASPOLOŽIVOST KURKUMINA.....	12
4.3.1. Farmakokinetika i metabolizam kurkumina.....	14
4.3.2. Kurkumin i crijevna mikrobiota	16
4.3.2.1. Utjecaj crijevne mikrobiote na kurkumin.....	18
4.3.2.2.Utjecaj kurkumina na crijevnu mikrobiotu.....	19
4.3.3. Interakcije kurkumina s lijekovima, doziranje, toksičnost i nuspojave .	23
4.3.3.1. Doziranje kurkumina i dopuštene količine u hrani	23
4.3.3.2. Sigurnost primjene kurkumina, nuspojave i kontraindikacije .	24
4.3.3.3. Interakcije kurkumina s konvencionalnim lijekovima	25
4.4. BIOLOŠKI UČINCI KURKUMINA	26
4.4.1. Antioksidativni učinci kurkumina	26
4.4.2. Protuupalni i imunomodulatorni učinci kurkumina..	31
4.4.3. Antitumorski učinci kurkumina.....	39
4.4.4. Kurkumin kao epigenetski modulator kod karcinoma	45
4.4.4.1. Metilacija DNK i karcinom	46

4.4.4.2. Histoni i karcinom	47
4.4.4.3. Epigenetski mehanizmi djelovanja kurkumina	49
4.4.5. Ostali biološki učinci kurkumina	51
5. FORMULACIJE KURKUMINA	58
6. DISKUSIJA	65
7. ZAKLJUČAK	74
LITERATURA	77
PRILOZI	105
ŽIVOTOPIS	107

POPIS KRATICA

5mC – 5 metilcitozin

ABL - *engl. Abelson murine leukemia viral oncogene homologue*, homolog virusnog onkogenog mišje leukemije Abelson

ALP – alkalna fosfataza

ALT – alanin aminotransferaza

AP-1 – aktivatorski protein 1

ApoAI - apolipoprotein A1

ApoE - apolipoprotein E

APPL1 - *engl. Adaptor Protein, Phosphotyrosine Interacting With PH Domain And Leucine Zipper 1*, adaptorski protein

ASK1 - *engl. apoptosis signal-regulating kinase 1*, kinaza 1 koja regulira signal apoptoze

AST – aspartat aminotransferaza

ATM – ataksija-teleangiektazija mutirani gen

AXL kinaza - receptor tirozin protein kinaze neidentificiranog djelovanja

BMI - *engl. body mass index*, indeks tjelesne mase

BRCA1 - *engl. Breast Cancer 1*

CDC - kurkumin u kompleksu s hidroksialkilom supstituiranim γ -ciklodekstrinom

Chk2 - *engl. checkpoint kinase 2*, kinaza kontrolne točke 2

CMP - *engl. chromatin-modifying proteins*, proteini koji modificiraju kromatin

COX - ciklooksigenaza

CpG – citozinski ostaci koji prethode gvaninu

CRP – C-reaktivni protein

DKK-3 - Dickkopf-srodni protein 3

DNK – deoksiribonukleinska kiselina

DNMT – DNK metiltransferaza

EFSA - *engl. European Food Safety Authority*, Europska agencija za sigurnost hrane

EGFR - *engl. epidermal growth factor receptor*, receptor epidermalnog faktora rasta

ERK - *engl. extracellular signal-regulated kinase*, kinaza regulirana izvanstaničnim signalom

FDA - *engl. U.S. Food and Drug Administration*, Američka agencija za hranu i lijekove

FGFR - *engl. fibroblast growth factor receptor*, receptor faktora rasta fibroblasta

FLS - *engl. fibroblast-like synoviocytes*, sinovicitni slični fibroblastima

GBA - *engl. gut – brain axis*, os crijeva – mozak – mikroflora

GBM – *glioblastom multiforme*

G-CSF - *engl. granulocyte colony stimulating factor*, čimbenik stimulacije kolonije granulocita

GCT – gigantocelularni tumor

GP120 – glikoprotein 120

GRAS - *engl. Generally Recognized as Safe*, općenito priznati kao sigurni

GSTP1 - glutation S – transferaza P

H3K4me3 - trimetilirani histon 3 lizin 4

HAT - histon acetiltransferaza

HbA_{1c} – glikozilirani hemoglobin

HDAC – histon deacetilaza

HDACi - inhibitori histon deacetilaze

HDM – histon demetilaza

HGFR - *engl. hepatocyte growth factor receptor*, receptor faktora rasta hepatocita

HIV - *engl. human immunodeficiency virus*, virus humane imunodeficijencije

HMS – hematopoetske matične stanice

HMT – histon metiltransferaza

HO-1 – hemeoksigenaza-1

HPLC - *engl. high performance liquid chromatography*, tekućinska kromatografija visoke učinkovitosti

HSV - *lat. herpes simplex virus*, virus herpesa

IFN γ – interferon gama

IGF - *engl. insulin-like growth factor*, inzulinu-sličan faktor rasta

IL - interleukin

iNOS – inducibilna sintaza dušikovog oksida

IP-10 - *engl. interferon gamma-induced protein-10*, interferonom gama-inducirani protein-10

JAK – Janus kinaza

JNK - c-Jun N-terminalna kinaza

K_{ATP} - kalijev kanal osjetljiv na adenzin trifosfat

LOX - lipooksigenaza

LPS - lipopolisaharid

MAPK – mitogenom aktivirana protein kinaza

MCF-7 - *engl. Michigan Cancer Foundation-7*, ljudske stanice raka dojke

MCP-1 - *engl. monocyte chemoattractant protein-1*, monocitni kemotaktički protein-1

MDA - malondialdehid

MDSC - *engl. myeloid derived suppressor cells*, mijeloidne supresorske stanice

MIP-1 α - *engl. monocyte inflammatory protein-1*, monocitni upalni protein-1

miRNK - *engl. microribonucleic acid*, mikro ribonukleinska kiselina

MMP – matrične metaloproteinaze

MMP – potencijal mitohondrijske membrane

MMP-9 – matriks metaloproteinaza-9

MOF - *engl. metal-organic frameworks*, metalni organski okviri

MPO - mijeloperoksidaza

mRNA - *engl. messenger ribonucleic acid*, glasnička ribonukleinska kiselina

mTOR - *engl. mammalian target of rapamycin*, ciljna molekula rapamicina u sisavca

NADH – nikotinamid adenin dinukleotid

NADPH - nikotinamid adenin dinukleotid fosfat

ND - nanodisk

NF- κ B – nuklearni faktor kapa B

NK - *engl. natural killer cells*, stanice prirodne ubojice

NO – dušikov oksid

Nrf2 - *engl. nuclear factor erythroid 2-related factor 2*

PARP - poli(adenozin difosfat (ADP)-riboza) polimeraza

PD-1 - *programmed cell death 1*, programiran stanična smrt 1

PDGFR - *engl. platelet-derived growth factor receptor*, receptor trombocitnog faktora rasta

PD-L1 - *engl. programmed death ligand 1*, ligand programirane stanične smrti 1

PGE2 - prostaglandin E2

PI3K - fosfoinozimid-3-kinaza

PKB (Akt) - serin/treonin protein kinaza B

PPAR γ - proliferatorom peroksisoma aktiviran receptor gama

RA – reumatoidni artritis

RANTES - *engl. regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*

RASSF1A - *engl. Ras Association Domain Family 1A*

ROS - *engl. reactive oxygen species*, reaktivne vrste kisika

RSV – respiratorni sincicijski virus

SCFA - *engl. short chain fatty acid*, kratkolančane masne kiseline

SOD – superoksid dismutaza

SRC kinaza - protoonkogeno tirozin protein kinaza

STAT3 - *engl. signal transducer and activator of transcription 3*, transduktor signala i aktivator transkripcije 3

TGF α - *engl. transforming growth factor α* , transformirajući faktor rasta α

TGF- β - *engl. transforming growth factor beta*, transformirajući faktor rasta beta

TK – tirozin kinaze

TLR – toll-like receptori

TNF - *engl. tumor necrosis factor*, faktor nekroze tumora

Treg – regulatorne T stanice

TSG – *engl. tumor suppressor gene*, tumor supresorski gen

UV - *engl. ultra violet*, ultraljubičasto svjetlo

VEGF - *engl. vascular endothelial growth factor*, faktor rasta vaskularnog endotela

VEGFR - *engl. vascular epidermal growth factor receptor*, receptor vaskularnog epidermalnog faktora rasta

ZIF - *engl. zeolitic imidazolate frameworks*, zeolitski imidazolatni okviri

ZK – zeolit klinoptilolit

SAŽETAK

Kurkumin je lipofilni polifenol podrijetlom iz biljke *Curcuma longa* te se smatra njezinom najvažnijom bioaktivnom komponentom. Iako tradicionalno ljekovito sredstvo u istočnjačkoj medicini, tek je zadnjih nekoliko desetljeća zaokupio pažnju znanstvenika diljem svijeta radi svojih iznimnih bioloških učinaka. Kurkumin ima pleiotropno djelovanje te djeluje na mnoge molekularne i signalne puteve ljudskog organizma. Kurkumin tako djeluje antioksidativno, protuupalno, imunomodulatorno, antitumorski, neuroprotektivno, antiviralno, antimikrobno i hepatoprotektivno, a pripisuju mu se i brojni drugi biološki učinci. Iako dokazani *in vitro*, mehanizmi djelovanja kurkumina u ljudskom organizmu nisu još uvijek u potpunosti razjašnjeni, stoga je jedna od novijih hipoteza da bi u njegovom biološkom učinku ulogu mogla imati i interakcija kurkumina s crijevnom mikrobiotom.

Iako ovaj nutraceutik temeljem rezultata brojnih *in vitro* i *in vivo* studija ima vrlo velik terapijski potencijal, radi svoje lipofilne prirode gotovo je netopljiv u vodi i ima vrlo nisku bioraspoloživost, posebice kada se primjenjuje oralnim putem. U novije vrijeme, naponi znanosti su, osim rasvjetljavanja točnih mehanizama djelovanja kurkumina, usmjereni i na povećanje njegove bioraspoloživosti, a velik napredak na tom polju ostvaren je napretkom nanotehnologije i njezinom implementacijom u biomedicinske znanosti. Danas se, osim bioloških učinaka, a posebno antitumorskog učinka, istražuju i različite formulacije kurkumina, kako bi se poboljšala bioraspoloživost kurkumina ali i kako bi se njegovi biološki učinci pojačali bez prevelikog povećanja doze.

Svrha ovog preglednog rada je prikazati kratak pregled recentnih znanstvenih istraživanja i novih spoznaja na temu kurkumina, njegove bioraspoloživosti i dostupnih formulacija te pružiti znanstveno potkrijepljene dokaze o njegovim biološkim utjecajima i dobrobitima za ljudsko zdravlje.

Ključne riječi: antitumorski učinak, biološki učinci, bioraspoloživost, crijevna mikrobiota, formulacije, kurkumin, nanočestice

SUMMARY

Curcumin is a lipophilic polyphenol derived from the plant *Curcuma longa* and is considered its most important bioactive component. Although a traditional healing agent in Eastern medicine, only in the last few decades it has captured the attention of scientists around the world due to its exceptional biological effects. Curcumin has a pleiotropic effect and has the ability to act on many molecular and signaling pathways of the human organism. Curcumin acts as an antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, antitumor, neuroprotective, antiviral, antimicrobial and hepatoprotective agent, and numerous other biological effects are attributed to it. Although proven *in vitro*, the curcumin's mechanisms of action in the human body have not yet been fully explained, therefore one of the newer hypotheses is that the interaction of curcumin with the gut microbiota could play an important role in its biological effect.

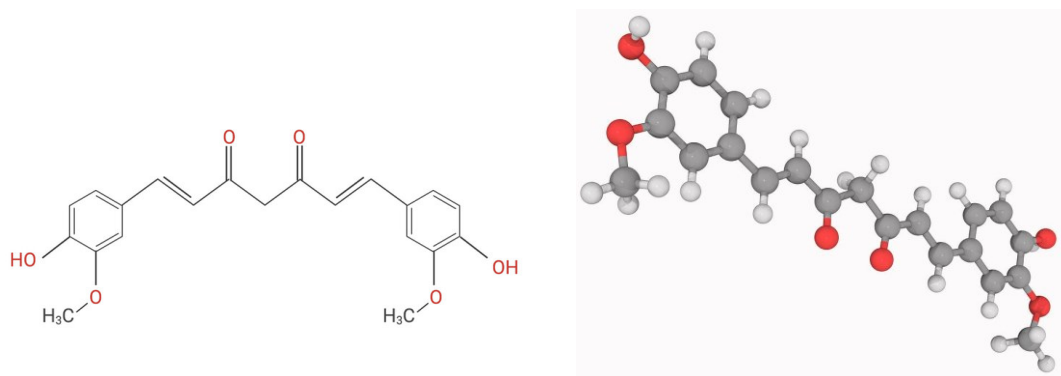
Although this nutraceutical has a very high therapeutic potential based on the results of numerous *in vitro* and *in vivo* studies, due to its lipophilic nature it is almost insoluble in water and has very low bioavailability, especially when administered orally. Recently, the efforts of science, in addition to elucidating the exact mechanisms of action of curcumin, have also been focused on increasing its bioavailability, and great progress in this field was achieved with the discovery of nanotechnology and its implementation in biomedical sciences. Today, in addition to the biological effects, and especially the antitumor effect, different formulations of curcumin are being researched, in order to improve the bioavailability of curcumin but also to enhance its biological effects without excessive dose increase.

The purpose of this review is to provide a brief overview of recent scientific research and new knowledge about curcumin, its bioavailability and available formulations and to provide scientifically supported evidence of its biological effects and benefits for human health.

Keywords: antitumor effect, bioavailability, biological effects, curcumin, formulations, gut microbiota, nanoparticles

1. UVOD

Kurkumin je pleiotropna molekula, odnosno fitokemikalija širokog spektra biološkog djelovanja dobivena ekstrakcijom iz rizoma biljke kurkuma (*lat. Curcuma longa*) (1,2). Kurkumin uz demetoksikurkumin i bisdemetoksikurkumin pripada skupini dobro istraženih bioaktivnih polifenolnih spojeva kurkume, koji nose zajednički naziv kurkuminoidi (3). U ukupnom sadržaju polifenola u kurkumi, sadržaj kurkumina iznosi oko 80% dok demetoksikurkumina ima oko 12%, a ostatak čini bisdemetoksikurkumin (komercijalno dostupni pripravci kurkuminoida i njihovih kompleksa sadrže slične omjere). Fenolni diketon kurkumin daje žutu boju, a sastoji se od kurkumina I (94%), kurkumina II (6%) i kurkumina III (0,3%) (4). Kurkumin su prvi izolirali Vogel i Pelletier 1815. godine iz rizoma *C. longae*, a godine 1842. Vogel ml. je prvi put pročistio kurkumin. Nakon nekoliko desetljeća, Milobedzka i sur. (1910.) opisuju strukturu kurkumina kao diferuloilmetan ili 1,7-bis (4-hidroksi-3-metoksifenil)-1, 6-heptadienen-3, 5-dion. Kurkumin ima dva tautomerna oblika, odnosno keto i enolnu formu. I kod neutralnog i kiselog pH, keto oblik je dominantan, međutim, enolni tautomer je isključivo prisutan u alkalnim uvjetima (3). Smatra se da je upravo kemijska struktura kurkumina odgovorna za njegove biološke učinke (5).



Slika 1. Strukturalna formula (lijevo) i model (desno) molekule kurkumina. Kurkumin je simetrična molekula kemijske formule C₂₁H₂₀O₆. U svojoj strukturi ima dva aromatska prstena koji sadrže *o*-metoksi fenolne skupine, povezane poveznicom od sedam ugljika koja se sastoji od α , β -nezasićene β -diketonske jedinice. Preuzeto iz (6) i s: <https://images.fineartamerica.com/images-medium-large-5/1-curcumin-molecule-laguna-designscience-photo-library.jpg>

Niz *in vitro* i *in vivo* eksperimenata pokazao je da kurkumin ima različite farmakološke učinke koji uključuju regulaciju imuniteta, antioksidativni učinak, inhibiciju upale, antitumorski učinak, antikoagulacijski učinak i uklanjanje slobodnih radikala. Ove studije

sugeriraju da kurkumin može imati regulatornu ulogu mijenjanjem aktivnosti enzima, receptora i povezanih transkripcijskih faktora (2,3,7–9). Antitumorski učinak kurkumina je zaokupio pažnju znanstvenika te se od svih bioloških učinaka upravo taj najviše istražuje. Kurkumin može utjecati na rast tumora djelujući na više signalnih puteva poremećenih u malignim stanicama. Na primjer, utječe na signalne puteve koji imaju ulogu u preživljenju stanica i supresiji tumora te puteve aktivacije kaspaza i protein kinaza (4,10–12). Također, smanjuje prijenos signala i proteine aktivacijske transkripcije koji su bitni za rast, diferencijaciju i preživljenje tumorskih stanica (3,10).

Iako su mnogi pozitivni učinci kurkumina dokazani u znanstvenoj literaturi, jedan od glavnih problema uzimanja kurkumina oralnim putem je njegova slaba bioraspoloživost, koja je prvenstveno posljedica slabe apsorpcije te brzog metabolizma i eliminacije kurkumina iz tijela. Upravo zbog potencijala ovog nutraceutika u liječenju brojnih bolesti, intenzivno se traga za mogućnostima povećanja njegove bioraspoloživosti. Povećanje bioraspoloživosti za sada se provodi tako da se kurkumin primjenjuje u kompleksu s nekom od supstanci koje blokiraju njegov metabolizam ili pomoću različitih formulacija kao što je to na primjer nanoenkapsulacija (8,13).

S obzirom na to da je danas prevalencija osoba oboljelih od karcinoma poprimila razmjere epidemije, nužno je kontinuirano nadograđivanje znanja i istraživanje novih načina prevencije i liječenja, kako karcinoma tako i ostalih zaraznih i nezaraznih bolesti. Kada govorimo o liječenju malignih oboljenja, visokocitotoksični neselektivni spojevi kao i ciljani pametni lijekovi usmjereni su na pojedinačne molekularne mete te često imaju velik broj nuspojava (14), ne doprinose značajnom povećanju preživljenja pacijenata osobito onih s dijagnosticiranim višim stadijima bolesti i metastatskim oblikom bolesti te su vrlo skupi (15–17). U današnje vrijeme, nameće se važnost otkrivanja i primjene neškodljivih, jeftinih i lako dostupnih dodataka prehrani ili nutraceutika sa širim spektrom molekularnih meta koji bi mogli imati svoju ulogu u prevenciji i liječenju bolesti (1). Ovaj pregledni rad moći će se koristiti kao osnova za dizajniranje ciljanih, eksperimentalnih istraživanja novih formulacija koje bi mogle doprinijeti povećanju bioraspoloživosti kurkumina uz istodobno povećanje njegovih pozitivnih bioloških učinaka *in vivo*.

2. CILJEVI I HIPOTEZE

S obzirom na velik broj provedenih istraživanja te velik broj objavljenih radova o biološkim učincima, bioraspoloživosti i formulacijama kurkumina, cilj ovog rada je sumirati najnovije spoznaje na pregledan i lako razumljiv način te utvrditi postojeće mogućnosti, osobito u području nanotehnologija, za povećanje bioraspoloživosti i razvoja novih medicinskih proizvoda.

Ciljevi ovog rada su (1) prikazati biološke učinke kurkumina u skladu s novim spoznajama o molekularnim metama djelovanja s naglaskom na antitumorske učinke, (2) prikazati recentne znanstvene spoznaje o bioraspoloživosti kurkumina u kontekstu novih spoznaja interakcija s mikrobiomom i drugim bioaktivnim spojevima u probavnom sustavu te (3) prikazati i kritički diskutirati trenutno dostupne formulacije kurkumina i predložiti mogućnosti za pripremu novih vrsta formulacija.

Glavna hipoteza ovog rada je kako recentne znanstvene spoznaje donose nove informacije o (1) biološkim učincima kurkumina i njegovim molekularnim metama djelovanja, (2) njegovoj biološkoj raspoloživosti u kontekstu interakcija s ostalim bioaktivnim spojevima u probavnom sustavu i mikrobioma, i (3) mogućnostima za izradu novih formulacija, osobito onih temeljenim na nanotehnologiji, koje mogu povećati mogućnosti korištenja kurkumina u prevenciji ili potpori terapiji različitih oboljenja povećanjem biološke raspoloživosti i novim spoznajama o načinu djelovanja *in vivo*.

3. METODE

Pretraživanjem PubMed/MEDLINE izdvojene su relevantne recentne studije, na engleskom jeziku, objavljene unatrag 10 godina (vremensko razdoblje od 2013. do 2023.), a koje su provedene *in vitro* te *in vivo* (na životinjskim modelima i s ljudima). Za pretragu baze podataka korišteni su Booleovi operatori (and, or i not) i MeSH termini odnosno sljedeći set ključnih riječi na engleskom jeziku (uključujući njihove izvedenice): *absorption, antiinflammatory, antioxidant activity, antitumor activity, antioxidants, bioavailability, biological effect, chemistry, chronic wound, clinoptilolite, curcuma, curcuma plant, curcumin, dosage, drug carrier, epigenetics, excretion, formulations, genetics, genome, gut microbiota, immunological effect, immunomodulation, integrative medicine, interactions, medical device, metabolism, metabolite, microbiome, microporous and mesoporous materials, molecular target, nanocarrier, nanoformulation, neuroprotection, osteoporosis, pharmacodynamics, pharmacokinetics, signalling pathway, toxicity, traditional medicine, wound healing, zeolite*.

U analizu su uključeni radovi koji su objavljeni unatrag 10 godina te radovi koji sadrže ključne riječi, odnosno pružaju podatke i rezultate vezane uz istraživanja bioloških učinaka čistog kurkumina te preparata na bazi čistog kurkumina. Također, analizirani su radovi u kojima je tema kurkumina, bioraspoloživosti, bioloških učinaka i/ili učinkovitosti te formulacija razrađena kao primarna te opažajna i eksperimentalna istraživanja provedena *in vivo* na životinjskim modelima ili s ljudima, te *in vitro* na linijama živih stanica.

Iz analize su isključeni radovi poput pisma uredniku, uvodnika i sve ostale kategorije koje nemaju eksperimentalnu pozadinu kao i istraživanja u kojima kurkumin nije istražen kao zaseban kemijski spoj već su istraživane mješavine spojeva s kurkuminom poput primjerice mješavina kao sastojaka hrane ili kao kombinirani proizvodi. Iz analize su također isključeni radovi zaštićeni pretplatom, a za koje nije odobreno korištenje rada od strane autora zaduženog za korespondenciju, radi nedostupnosti takvih radova te radovi koji nisu odgovarali ostalim ključnim kriterijima.

Nakon pretrage baze podataka prema ključnim riječima relevantnim za pojedina poglavlja, zabilježen je broj ukupno pronađenih radova. Radovi koji su na temelju čitanja naslova a potom sažetka i cjelovitog teksta uvršteni u analizu pohranjeni su na računalu i uvedeni u program Mendeley, radi kvalitetnije organizacije referenci i navođenja bibliografije prilikom izrade rada.

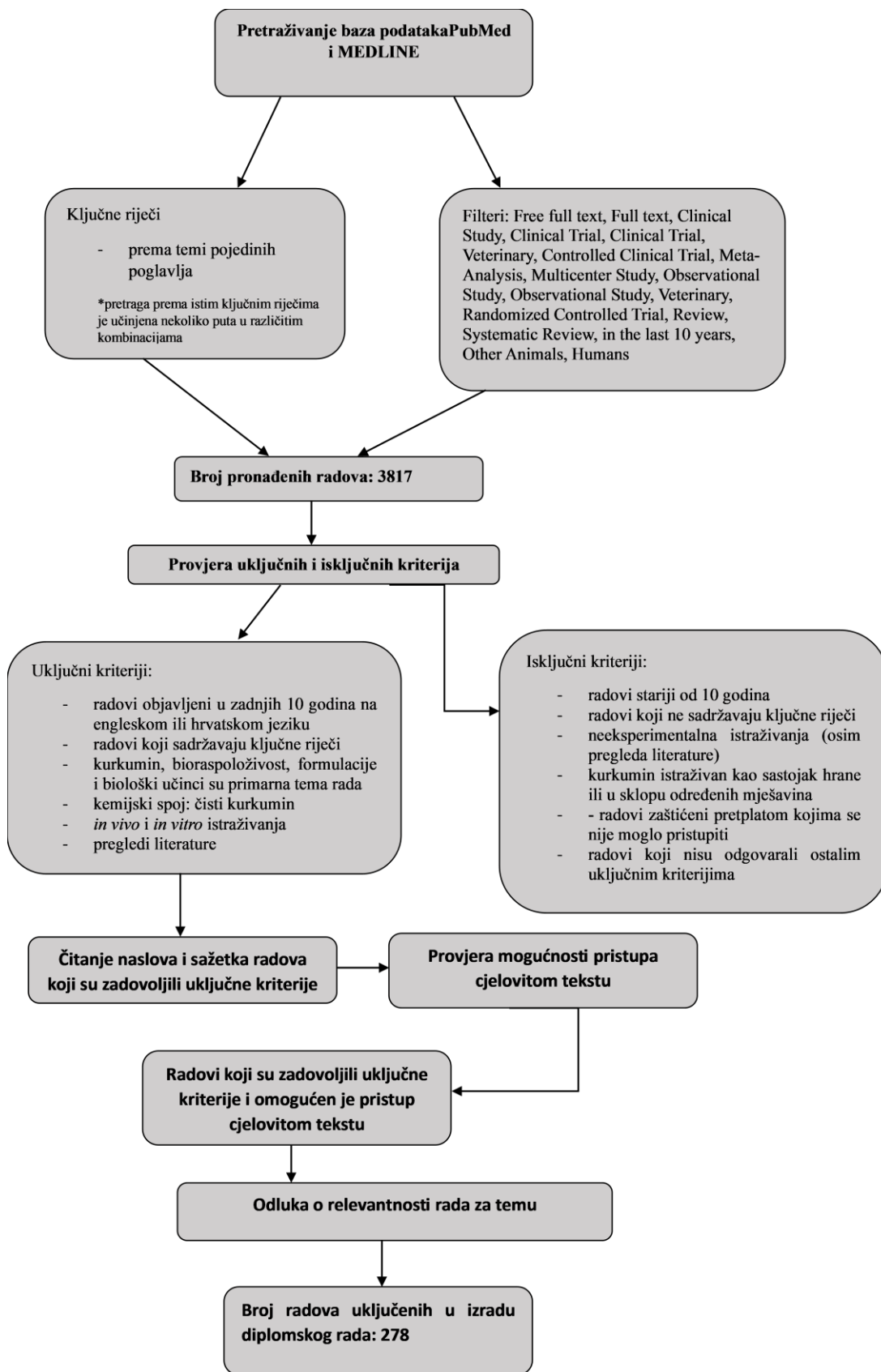
Nakon analize odabranih radova, spoznaje o biološkim učincima, bioraspoloživosti i formulacijama sumirane su na pregledan način u obliku teksta i tablica i uspoređene s postavljenim hipotezama. Na kraju rada, kritički su raspravljani rezultati dobiveni analizom pregledanih radova te su predložene potencijalne nove formulacije kurkumina koje bi mogle doprinijeti povećanju njegove bioraspoloživosti i biološkim učincima.

Za uvodni dio rada, opis kurkumina, njegovog podrijetla te opća saznanja o biološkim učincima i formulacijama, uz opažajna i eksperimentalna istraživanja korišteni su, uz ostale gore navedene, i pregledni radovi.

3.1. Rezultati pretraživanja literature

Za potrebe izrade rada pretraživana je baza podataka PubMed/MEDLINE prema ključnim riječima navedenim u prethodnom poglavlju. Korišteni su sljedeći filteri: *full text, free full text, clinical study, clinical trial, meta – analysis, randomized controlled trial, review, systematic review, in the last 10 years, humans, other animals, english*. Nakon pretrage baze podataka prema ključnim riječima, njihovim kombinacijama i izvedenicama, a prema temi pojedinih poglavlja, pronađeno je ukupno 3817 publikacija. Reference navedene u pronađenim radovima također su bile ručno pretražene kako bi se identificirale druge relevantne studije te je tako pronađeno dodatnih 165 publikacija. Nakon čitanja naslova, potom sažetaka te provjere uključnih kriterija i relevantnosti za temu rada, u analizu je uključeno 278 publikacija, uz 6 publikacija koje su korištene kao pomoć u definiranju određenih pojmova. Jedan rad je, iako relevantan za temu, isključen radi primanja financijske potpore od strane duhanske industrije, što nije bilo u skladu s politikom časopisa (u kojem je rad objavljen) o financiranju od strane duhanskih kompanija.

Pronađeni radovi podijeljeni su u nekoliko skupina – pregledni radovi, *in vitro* studije, *in vivo* studije (na životinjskim modelima i s ljudima) i kombinirane *in vivo* i *in vitro* studije te druge vrste publikacija, kao što je niže u tablici prikazano (Tablica 1.). Shematski način pretraživanja po koracima također je niže prikazan (Slika 2.).



Slika 2. Shematski prikaz pretraživanja literature

Tablica 1. Prikaz pronađenih radova prema vrsti publikacije

Vrsta publikacije	Referenca
Pregledni rad	(1–10), (11–14), (16–20), (22), (24), (26–28), (30), (31), (33–36), (38–41), (44–49), (52–54), (56–75), (78), (80), (83), (88), (90–92), (96–105), (107–113), (115), (121–123), (125,126), (133,134), (136–138), (142–144), (146), (148,149), (153,154), (161–170), (172–180), (183–191), (194), (197,198), (200), (208), (212), (216,217), (225–228), (230), (233–239), (241), (245–252), (259), (261–264), (267), (270), (276)
<i>In vitro</i> istraživanje	(32), (37), (43), (77), (79), (106), (114), (120), (127), (131), (140), (147), (151), (155,156), (159,160), (182), (192,193), (199), (219), (231,232), (240), (242–244), (254), (259), (260), (266), (268,269), (277, 278)
<i>In vivo</i> istraživanje (na životinjskim modelima)	(21), (81), (82), (84–86), (93), (117–119), (129,130), (139), (195,196), (202), (207), (209,210), (214,215)
<i>In vivo</i> istraživanje (s ljudima)	(15), (25), (29), (51), (55), (87), (135), (141), (145), (201), (203–206), (211), (220–224), (275)
Kombinirano <i>in vivo</i> i <i>in vitro</i> istraživanje	(50), (116), (124), (128), (132), (150), (152), (157,158), (181), (213), (218), (229),(253–258), (265), (271–273)
Ostale publikacije korištene u izradi rada (knjige, priručnici)	(42), (89), (94), (95), (171), (274)

4. RAZRADA TEME I REZULTATI

4.1. KURKUMA

Kurkuma (*lat. Curcuma longa*) je višegodišnja zeljasta, gomoljasta biljka bijelo-žutih cvjetova koja pripada rodu *Curcuma*, najraširenijem i najvažnijem predstavniku obitelji *Zingiberaceae* (đumbirovke). Ima aromatične, cilindrične rizome žuto-narančaste boje, duguljaste, zakrivljene šiljaste listove te doseže do 1 metar visine. Potječe iz tropskih i suptropskih područja, točnije iz Indije a trenutno se uzgaja i u nekoliko drugih dijelova svijeta, uključujući jugoistočnu Aziju, Kinu, Sjevernu Australiju i Latinsku Ameriku. Kurkuma sadrži brojne bioaktivne spojeve odnosno fitokemikalije poput eteričnih ulja i fenolnih spojeva koji posjeduju ljekovita svojstva i već se tisućama godina koristi kao ljekovita biljka. Znanost je tek nedavno prepoznala ljekovit potencijal kurkume te je počela podržavati tradicionalne tvrdnje da, uz izniman prehrambeni profil, kurkuma sadrži i spojeve koji imaju ljekovita svojstva (18–23).



Slika 3. Kurkuma. (A) *Curcuma longa* s cilindričnim rizomima. (B) Duguljasti, šiljasti listovi, koji rastu iz rizoma. (C) i (D) Cvjetovi *Curcuma longae*. (E) Cilindrični žuto – narančasti rizom (24).

U tradicionalnoj istočnjačkoj kuhinji, kurkuma je uobičajeni začin koji se koristi u pripremi curryja i ostalih jela, prvenstveno zbog svojeg okusa i intenzivno žute boje. Osim što se upotrebljava u prehrambene svrhe, kurkuma se koristila i kao prirodno bojilo, repelent za

insekte te kao antimikrobno sredstvo. U Ayurvedskoj medicini, kurkuma ima primjenu kao pomoć u zacjeljivanju rana, kod respiratornih (astma, kašalj, bronhitis) i jetrenih problema, probavnih tegoba, žutice te dermatoloških oboljenja (3,4,19). Vodeni ekstrakti kurkume imaju antioksidativno i protuupalno djelovanje, potiču zacjeljivanje rana na rožnici, pokazuju antidepresivno djelovanje te imaju antitumorsko djelovanje (25).

Gledajući s nutricionističkog stajališta, kurkuma ima vrlo bogat nutritivni profil. Sadrži ugljikohidrate, vlakna, određene proteine i lipide (bez kolesterola), vitamin C, piridoksin, magnezij, fosfor, kalij i kalcij. Kemijski sastav kurkume sastoji se od približno 70% ugljikohidrata, 13% vlage, 6% proteina, 6% eteričnih ulja (felandren, sabinen, cineol, borneol, zingiberen i seskviterpeni), 5% masti, 3% minerala (kalij, kalcij, fosfor), željezo i natrij), 3-5% kurkuminoida i vitamina u tragovima (B1, B2, C i niacin) (3). Do danas je izolirano i prepoznato 719 sastojaka iz 32 vrste kurkume, uključujući terpenoide, flavonoide, derivate fenilpropena, alkaloida, difenilalkanoide, steroide i druge spojeve (4).

Učinci kurkume na zdravlje u vidu protuupalnih, antioksidativnih, antitumorskih, antihiperlipidemičkih i antimikrobnih učinaka najviše se vezuju uz žuti lipofilni polifenolni spoj ekstrahiran iz rizoma *Curcuma longa* 1815. godine – kurkumin (12,20,26,27).

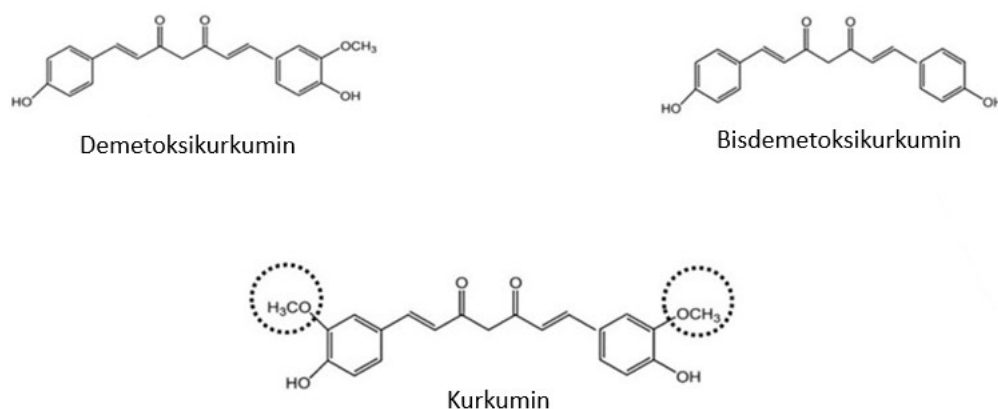
4.2. KURKUMIN

Kurkumin je glavna bioaktivna komponenta kurkume koja ima učinke na više staničnih meta i posjeduje brojne biološke učinke, kao što su to na primjer antioksidativni, protuupalni, antitumorski, imunomodulatorni, neuroprotektivni, hepatoprotektivni, antiproliferativni, antifungalni, antiviralni, antibakterijski i drugi. U Ayurvedskoj i tradicionalnoj medicini, kurkuma se koristi kao prirodni antiseptik, analgetik, dezinficijens i protuupalni lijek te se često koristi i u liječenju kožnih i probavnih problema (28,29). Iako je predmet interesa znanosti već više od dva stoljeća, kurkumin i njegovi biološki učinci počeli su se intenzivno istraživati nakon što su 1990. godine Aggarwal i suradnici objavili studiju o potencijalnim antitumorskim učincima kurkumina (30).

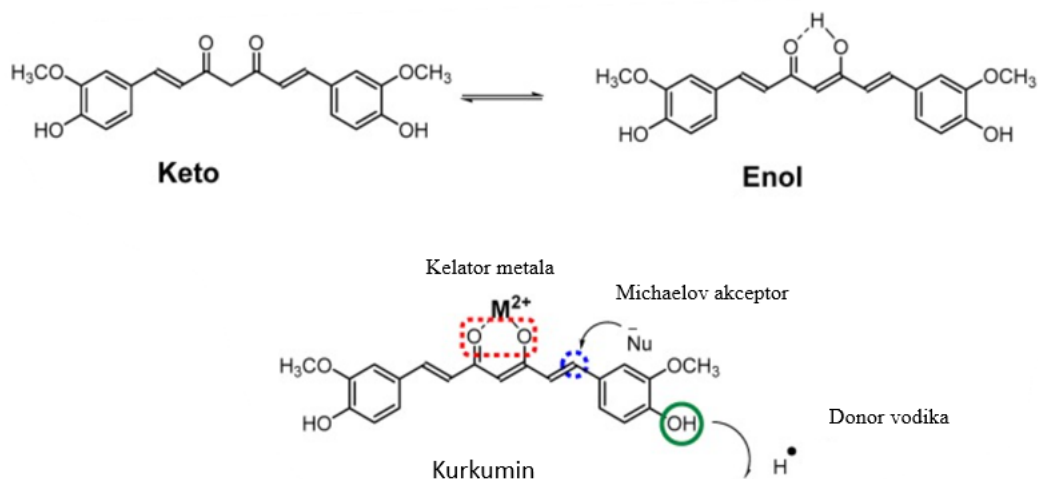
Kurkumin, demetoksikurkumin, bisdemetoksikurkumin i ciklokurkumin pripadaju bioaktivnim polifenolnim spojevima kurkume te nose zajednički naziv kurkuminoidi (3,31,32). Od ukupnih polifenola u kurkumi, sadržaj kurkumina se kreće oko 80% dok demetoksikurkumina ima oko 12%, a ostatak čini bisdemetoksikurkumin (28,33). Fenolni diketon kurkumin ima ulogu kao žuti pigment, a sastoji se od kurkumina I (94%), kurkumina II (6%) i kurkumina III (0,3%) (4).

4.2.1. Kemijska svojstva, ekstrakcija i detekcija kurkumina

Kurkumin je iz rizoma kurkume prvi put izoliran 1815. godine (Vogel i Pelletier) a 1910. godine Milobedzka i sur. opisuju njegovu strukturu kao diferuloilmetan ili 1,7-bis(4-hidroksi-3-metoksifenil)-1,6-heptadienen-3,5-dion (3). Molekula kurkumina je simetrična te u svojoj strukturi ima dva aromatska prstena koji sadrže o-metoksi fenolne skupine povezane s poveznicom od sedam atoma ugljika sastavljene od α -, β – nezasićene – β – diketonske jedinice (30,34). Diketonska skupina kurkumina pokazuje keto-enolni tautomerizam, odnosno, kurkumin može, ovisno o okolini u kojoj se nalazi, postojati u dva oblika – keto i enolnoj formi. Kod neutralnog kiselog pH dominantan je keto oblik, međutim, enolni tautomer je isključivo prisutan u alkalnim uvjetima te ima sposobnost keliranja metalnih iona (3,30,35).



Slika 4. Kemijska struktura kurkuminoida. Metoksi skupine kurkumina označene su isprekidanom linijom (35).



Slika 5. Keto – enolna tautomerija kurkumina i mjesta kemijske reaktivnosti u kurkuminu koja doprinose njegovoj aktivnosti i bioraspoloživosti (3).

Kurkuminoidi se iz rizoma kurkume mogu izdvojiti konvencionalnim metodama (ekstrakcija metodom po Soxhletu i maceracija) te suvremenim metodama kao što su ekstrakcija mikrovalovima, ekstrakcija ultrazvukom, ekstrakcija uz pomoć enzima, ekstrakcija fluidom pod pritiskom i ekstrakcija superkričnim tekućinama. Istraživanja su pokazala da je aceton najučinkovitije ekstrakcijsko otapalo. Nakon ekstrakcije, organska otapala se uklanjaju iz ekstrakta isparavanjem na vakuumskom isparivaču (36). Iz ekstrakta, odnosno mješavine kurkuminoida, kurkumin se može odvojiti kromatografski, a kao metoda za detekciju i kvantifikaciju kurkumina uglavnom se koristi tekućinska kromatografija visoke učinkovitosti (*engl. high performance liquid chromatography, HPLC*) (30).

U različitim biološkim učincima kurkumina, tri reaktivne funkcionalne skupine (jedna diketonska i dvije fenolne) te reakcije doniranja atoma vodika biokemijska su podloga za promjenu bioloških procesa - keto-enski ostatak djeluje kao Michaelov akceptor, -dikarbonil kao kelator metala i fenolni hidroksil kao donor vodika, odnosno antioksidans (30,37). Radi svojih kemijskih svojstava kurkumin nije topljiv u vodi – aromatske skupine kurkumina uvjetuju njegovu hidrofobnost te je ovaj spoj dobro topljiv u polarnim otapalima poput metanola, etanola, acetona, kloroforma, etil acetata i dimetil sulfoksida i njegova je bioraspoloživost stoga relativno niska, a uz netopljivost u vodi, niskoj bioraspoloživosti kurkumina pridonose brz metabolizam kurkumina i brza eliminacija (36,38–40).

Kurkumin je osjetljiv na vidljivo i UV (*engl. ultra violet*) svjetlo, odnosno, fotoreaktivan je (najistaknutiji produkti fotodegradacije su vanilin i ferulinska kiselina) i

relativno kemijski nestabilan, a njegova razgradnja odvija se na dva načina – solvolizom (nukleofilnom supstitucijom ili eliminacijom molekulama otapala) i oksidativnom degradacijom. Također, ima loš farmakokinetički profil, odnosno, slabo se apsorbira i distribuira te se vrlo brzo metabolizira (33,41). Iako su kliničke studije provedene s ljudima pokazale da je kurkumin siguran i pri visokim dozama, terapijski učinak kurkumina je zbog njegovih kemijskih svojstava ograničen (42). Terapijski potencijal uglavnom ograničavaju loš farmakokinetički profil i niska bioraspoloživost te kratko vrijeme poluživota u gastrointestinalnom sustavu. Također, kurkumin je u fiziološkim uvjetima relativno nestabilan (poluvrijeme života pri 37°C i neutralnom pH iznosi 10 minuta) (3,33).

Kurkumin je vrlo hidrofobna tvar koju karakterizira slaba topljivost u vodi (0,6 µg/mL). Topljivost ovog polifenolnog spoja povećava se u alkalnim uvjetima zbog deprotonacije i ionizacije fenolnih funkcionalnih skupina u kurkuminu, rezultirajući produktima alkalne hidrolize poput vanilina, ferulaldehida, ferulinske kiseline i feruloilmetana. U kiselim uvjetima kurkumin ima minimalnu topljivost ali visoku stabilnost, dok je u neutralnim uvjetima također slabo topljiv (43–45). U vodenoj otopini kurkumin ima slabu stabilnost te se razgrađuje na način ovisan o pH – poluživot kurkumina pri pH od 3 do 6,5 iznosi oko 100 do 200 minuta dok se pri pH od 7,2 do 8,0 rapidno smanjuje i iznosi svega 1 do 9 minuta (45).

4.3. BIORASPOLOŽIVOST KURKUMINA

Uz polifenole, pa tako i kurkumin, veže se paradoks niske bioraspoloživosti ali visoke bioaktivnosti – unatoč niskoj bioraspoloživosti prilikom oralne aplikacije, mnoge studije dokazale su biološke učinke polifenola (46). Bioraspoloživost se definira kao udio (ne)hranjive tvari koji nakon ingestije i apsorpcije postaje dostupan ljudskom tijelu za fiziološke funkcije i/ili skladištenje (47). Unatoč brojnim zdravstvenim dobrobitima koje se pripisuju kurkuminu, jedan od ograničavajućih faktora njegovog terapijskog potencijala je upravo njegova niska bioraspoloživost (38,39,48).

Uz nisku bioraspoloživost, kurkumin zbog svoje hidrofobne prirode ima i nisku biodostupnost – za dobru biodostupnost spojeva koji su primijenjeni oralnim putem ključna je topljivost u gastrointestinalnim tekućinama, što dalje omogućuje apsorpciju u epitel

gastrointestinalnog sustava i transport u sistemsku cirkulaciju (45). S druge strane, lipofilna priroda kurkumina te njegova hidrofobna svojstva omogućavaju mu difundiranje kroz stanične membrane u endoplazmatski retikulum, mitohondrije i jezgru te prolazak kroz krvno – moždanu barijeru (7,49).

Radi potencijala ovog nutraceutika u liječenju brojnih bolesti, intenzivno se traga za načinom povećanja njegove bioraspoloživosti. Jedan od načina je simultano uzimanje kurkumina s nekom od supstanci koja blokira njegov metabolički put, kao što je na primjer piperin (glavna aktivna komponenta crnog papra). Piperin može povećati bioraspoloživost kurkumina za 2000%, stoga bi rješenje za slabu bioraspoloživost kurkumina moglo biti stvaranje kompleksa kurkumin-piperin (13). Piperin povećava bioraspoloživost kurkumina tako da smanjuje stopu metabolizma kurkumina u crijevima i jetri, odnosno povećava zadržavanje kurkumina u crijevima kroz regulaciju dinamike membranskih lipida dok u jetri reducira metabolizam prvog prolaska kurkumina. Pri visokim dozama, kurkumin uzrokuje gastrointestinalne poremećaje dok piperin može izazvati respiratornu paralizu te edeme urinarnog i gastrointestinalnog sustava, stoga prednost ovog kompleksa leži u redukciji terapijske doze piperina i kurkumina, uz očuvanje intenziteta njihovog biološkog učinka (50).

Jedna od metoda jačanja biološke i farmakološke aktivnosti kurkumina je i nanoenkapsulacija. Tijekom posljednjih godina razvijene su mnoge formulacije kurkumina kako bi se povećala njegova bioraspoloživost i topljivost te kako bi se zaštitio od inaktivacije hidrolizom. Najkorisnije nanoformulacije kurkumina su one u kombinaciji s liposomima, polimerima, nanočesticama zlata, magnetskim nanočesticama, čvrstim lipidnim nanočesticama, konjugatima, ciklodekstrinima, čvrstim disperzijama, micelama, nanosferama, nanogelovima i nanodiskovima. Svaka od ovih nanoformulacija ima svoje prednosti. Na primjer, liposomima se može kontrolirati otpuštanje lijekova s optimalnim molekulskim omjerom, nanočestice zlata pokazale su učinak na modelima stanica raka prostate i debelog crijeva zbog svojih optičkih, katalitičkih i netoksičnih svojstava, dok su magnetske nanočestice s kurkumom, dobar nosač lijekova kada se radi o antitumorskim lijekovima zbog njihove visoke biokompatibilnosti te niskih troškova proizvodnje (8).

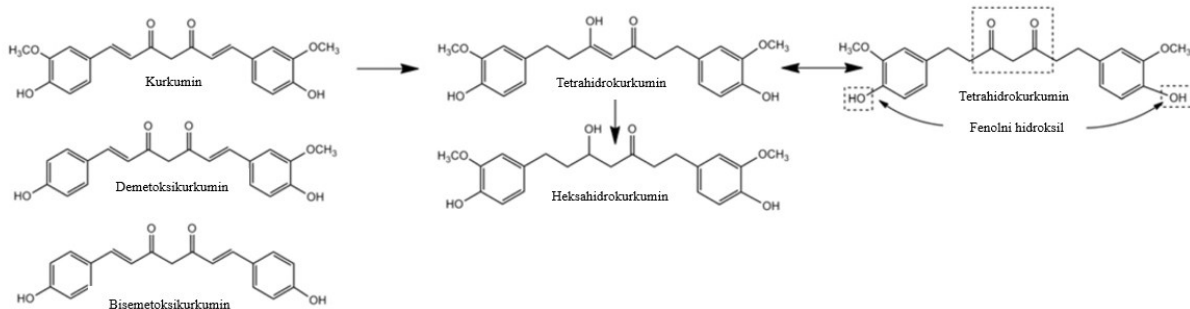
4.3.1. Farmakokinetika i metabolizam kurkumina

Zbog kemijskih svojstava kurkumina, oralna aplikacija rezultira smanjenom apsorpcijom, a molekula se brzo metabolizira u gastrointestinalnom sustavu, odnosno, u jetri i crijevima – kurkumin prolazi faze I i II biotransformacije, a dvostruke veze se reduciraju uz pomoć enzima reduktaza u hepatocitima i enterocitima (48,51). Nakon oralne aplikacije kurkumina, veliki dio je izlučuje putem fecesa dok se mali dio apsorbira u crijevima (najvećim dijelom se apsorpcija odvija u tankom crijevu), nakon čega slijedi brz metabolizam kurkumina u plazmi i jetri (52).

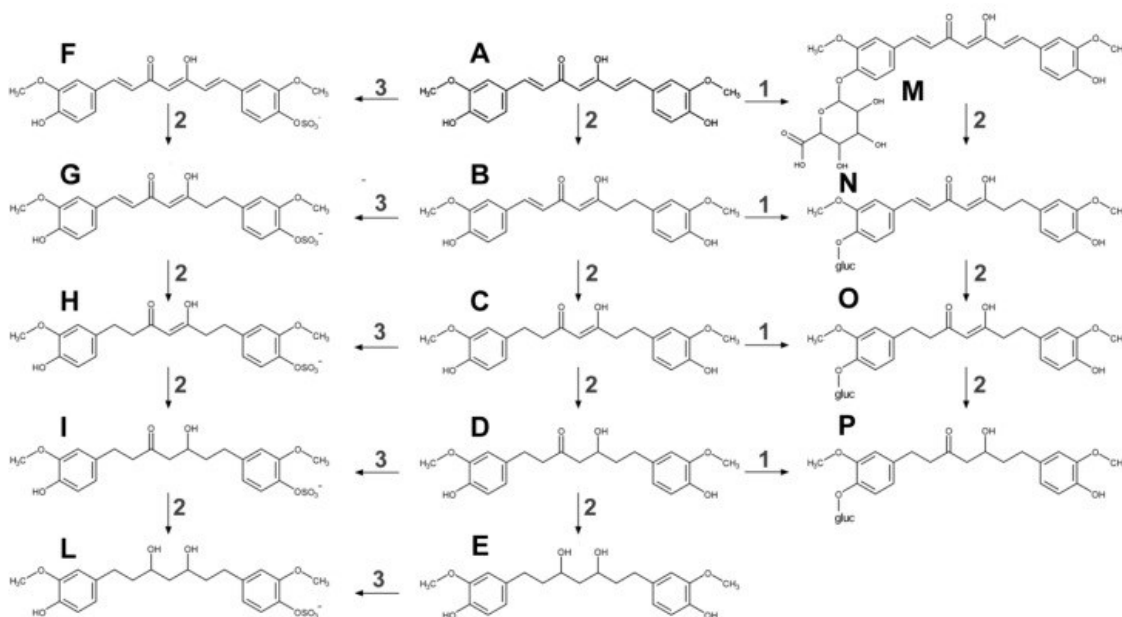
Metabolizam kurkumina odvija se reakcijama redukcije (faza I) i konjugacije (faza II). Nakon oralne aplikacije, kurkumin se biološki reducira uz pomoć enzima kao što su reduktaza ovisna o nikotinamid adenin dinukleotid fosfatu (NADPH), alkohol dehidrogenazi i neidentificiranim mikrosomalnim enzimom te se formiraju tetrahidrokurkumin, heksahidrokurkumin, oktahidrokurkumin i heksahidrokurkumin u štakora, miševa i ljudi *in vivo*. Faza I metabolizma glavna je transformacija kurkuminoida u ljudi. Potom se kurkumin podvrgava konjugaciji te se formiraju kurkumin glukuronid i kurkumin sulfat - konjugacija se prvenstveno događa na fenolnom kisiku kurkumina putem enzimskih reakcija (izoenzimi ljudske fenol sulfotransferaze i UDP-glukuronoziltransferaza) (3,39,41,48).

U fiziološkim uvjetima, kurkumin je podložan degradaciji a kao rezultat nastaju i druge tvari poput ferulnog aldehida i ferulinske kiseline, vanilina i feruloil metana (34) dok se s druge strane veliki dio oralno administriranog kurkumina eliminira iz tijela u nemetaboliziranom obliku (53). Kurkumin je podložan i autooksidaciji te se biciklopentadion, koji je produkt ovog procesa, pokazao kao najobilniji produkt razgradnje kurkumina pri fiziološkom pH (45).

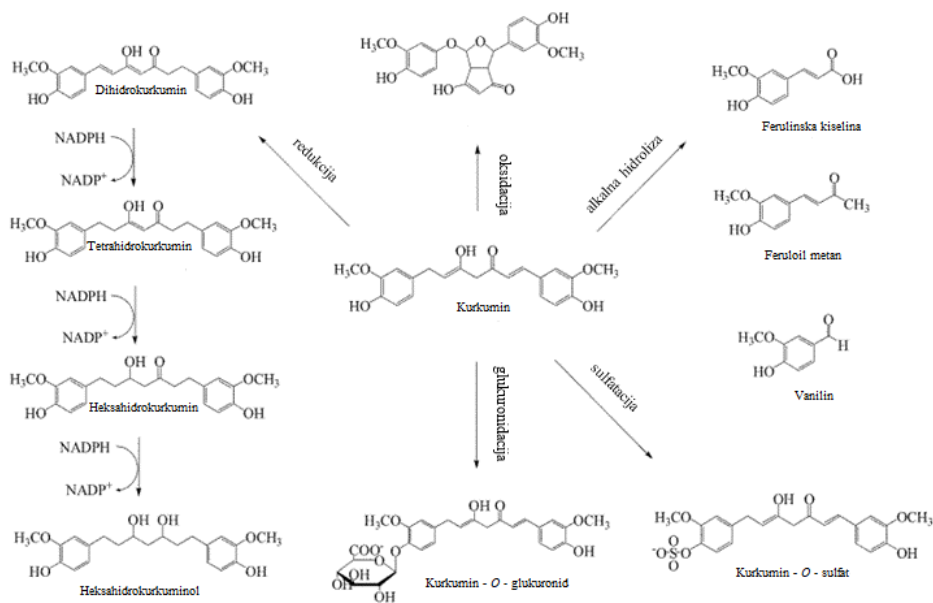
Kada dospiju u cirkulaciju, kurkumin i njegovi metaboliti vežu se za proteine plazme, uglavnom za albumin (41). Rezultati istraživanja provedenih na životinjskim modelima, pokazala su da se kurkumin distribuira u krvi, mozgu, debelom crijevu, srcu, plućima, mišićnom tkivu, slezeni, jetri i bubrezima eksperimentalnih životinja (45,54).



Slika 6. Kemijske strukture kurkuminoida i metabolizam kurkumina. Prvi produkt metabolizma kurkumina je tetrahidrokurkumin a potom heksahidrokurkumin. Tetrahidrokurkumin posjeduje keto – enolnu strukturu te pokazuje keto – enolni tautomerizam, odnosno, postoji u dva oblika. Glukuronidacijom kurkumina nastaju glavni fenolni i manji alkoholni glukuronidi, dok heksahidrokurkumin, glavni redukcijski metabolit kurkumina, tvori samo fenolni glukuronid. Demetoksikurkumin podjednako tvori fenolne i alkoholne glukuronide, dok bisdemetoksikurkumin prvenstveno tvori alkoholni glukuronid. Također je poznato da su kurkuminoidi ekstenzivno sulfatirani (55).



Slika 7. Metabolizam kurkumina *in vivo*, faze I i II biotransformacije. Kurkumin (A) u nekoliko reakcija redukcije kataliziranih enzimima reduktazama (2) nastaje dihidrokurkumin (B), tetrahidrokurkumin (C), heksahidrokurkumin (D) i oktahidrokurkumin (E). Konjugacija kurkumina s glukuronskom kiselinom odvija se pomoću enzima glukuronoziltransferaze (1) a sa sulfatom uz pomoć sulfotransferaze (3). U fazi II nastaju sljedeći metaboliti: kurkumin glukuronid (M), dihidrokurkumin glukuronid (N), tetrahidrokurkumin glukuronid (O), heksahidrokurkumin glukuronid (P), kurkumin sulfat (F), dihidrokurkumin sulfat (G), tetrahidrokurkumin sulfat (H), heksahidrokurkumin sulfat (I) i oktahidrokurkumin sulfat (L). U strukturama (N), (O) i (P) „gluc“ označava glukuronsku kiselinu (56).



Slika 8. Važne metaboličke i nemetaboličke transformacije kurkumina (36).

Za metabolizam kurkumina djelomično je zaslužna i crijevna mikrobiota, pa je tako utvrđeno da *Escherichia coli* ima ulogu u redukcijском putu kurkumina do dihidrokurkumina i tetrahydrokurkumina pomoću NADPH ovisne reduktaze dok bakterije iz roda *Blautia* provode demetilaciju kurkumina u demetilkurkumin i bis – demetilkurkumin (56).

4.3.2. Kurkumin i crijevna mikrobiota

Mikrobiota je naziv za zajednicu mikroorganizama, koja se sastoji od bakterija, arheja i gljivica te virusa i protozoa. Crijevna mikrobiota ljudi nije iznimka a čini je gusto naseljeni ekosustav u kojem dominiraju bakterije – smatra se da prosječna odrasla osoba posjeduje približno 10^{14} bakterijskih stanica u usporedbi s ljudskim stanicama (57–59). Crijevni mikrobiom uključuje navedene mikroorganizme, njihov genom te čimbenike okoliša određenog staništa (59).

Oblikovanje crijevne mikrobiote započinje rođenjem, iako neki autori sugeriraju da kolonizacija započinje već *in utero* (60,61). Crijevna mikrobiota središnji je regulator metabolizma domaćina te su njezin sastav i funkcija veoma dinamični i podložni različitim utjecajima, kao što su to na primjer prehrambene navike i način života (62). Osim

programiranja metabolizma, crijevna mikrobiota ima središnju ulogu u programiranju imunološke funkcije domaćina, s trenutnim ali i dugoročnim utjecajima na zdravlje (63).

Promjene sastava i funkcije crijevne mikrobiote mogu utjecati na promjene imunoloških reakcija domaćina te imaju utjecaj na probavu, metabolizam i crijevnu propusnost (60). Funkcije crijevne mikrobiote, osim imunološke funkcije, u organizmu domaćina uključuju i ekstrakciju hranjivih sastojaka, sudjelovanje u metabolizmu lipida, produkciju kratkolančanih masnih kiselina (*engl. short chain fatty acid, SCFA*), proizvodnju vitamina, transformaciju fitokemikalija iz hrane i metabolizam ksenobiotika (64–66). Zdravu crijevnu mikrobiotu odlikuje visoka brojnost bakterija iz rodova *Lactobacillus* i *Bifidobacterium*, koje sprječavaju adheziju patogena na crijevnu sluznicu po principu kompeticije te potiču razvoj imunoloških stanica dok produkcijom SCFA osiguravaju dodatni izvor energije za domaćina i smanjuju luminalni pH crijeva, tako ga čineći nepoželjnim staništem za patogene bakterije (65,67).

Polifenoli imaju izravan utjecaj na crijevnu mikrobiotu i mogu djelovati kao prebiotici (stimulirajući učinak na bakterije) ili imaju izravan antimikrobni učinak. Genom nekih članova crijevne mikrobiote kodira niz enzima koji su uključeni u metabolizam polifenola a njihove metaboličke funkcije doprinose bioraspoloživosti i bioaktivnosti polifenolnih spojeva (68,69).

Crijevna disbioza povezuje se s poremećajem homeostaze ljudskog organizma a može imati i ulogu u razvoju kroničnih nezaraznih bolesti poput karcinoma, neuroloških i neurodegenerativnih bolesti, dijabetesa, autoimunih bolesti, pretilosti i ostalih (70). Novija su istraživanja usmjerena na istraživanje potencijala kurkumina u liječenju karcinoma, neuroloških i neurodegenerativnih bolesti s kojima se također vezuje i crijevna disbioza, stoga je crijevna mikrobiota predložena kao moguća terapijska meta. Hipoteza ovih istraživanja je da kurkumin i njegovi metaboliti imaju regulatornu ulogu u crijevnoj mikrobioti, a smatra se da je njegov učinak neizravno povezan s mozgom putem osi crijeva – mozak – mikroflora (*engl. gut – brain axis, GBA*). Kurkumin i njegovi metaboliti mogu imati pozitivan učinak na crijevnu disbiozu, dok s druge strane, enzimske modifikacije kurkumina od strane bakterija mogu tvoriti farmakološki aktivnije metabolite (71). S druge strane, Zhu i suradnici sugeriraju da su, iako posjeduju biološke učinke, metaboliti kurkumina znatno manje biološki aktivni u odnosu na kurkumin (72), stoga su nužna daljnja istraživanja kako bi se utvrdila točna razina biološke aktivnosti metabolita kurkumina koje proizvode crijevne bakterije.

Interakcija između kurkumina i crijevne mikrobiote je dvosmjerna te uključuje metabolizam i enzimske modifikacije kurkumina od strane bakterija i utjecaj kurkumina na mikrobnii sastav, raznolikost i bogatstvo crijevne mikrobiote (71,73).

4.3.2.1. Utjecaj crijevne mikrobiote na kurkumin

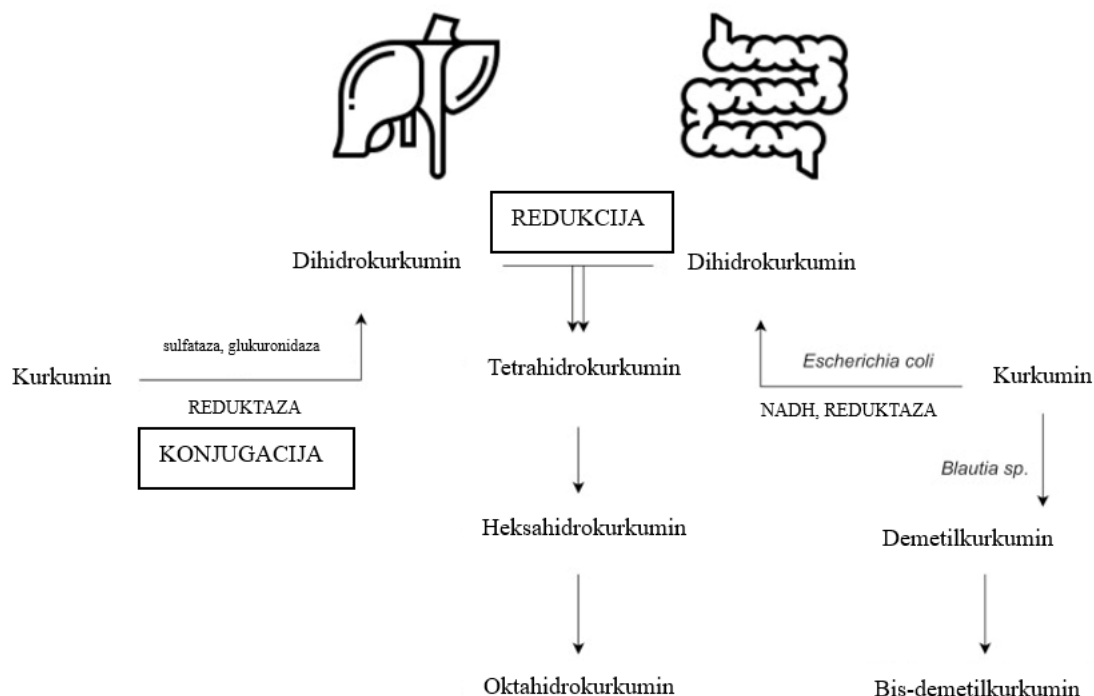
Kada govorimo o polifenolima podrijetlom iz hrane, samo se 5 do 10 % polifenola apsorbira dok ostatak (90 do 95%) dospijeva u debelo crijevo i u interakciji s crijevnom mikrobiotom ispoljava svoje prebiotičke i antimikrobne učinke. Zdravstvene dobrobiti polifenola se stoga pripisuju metabolitima koje crijevna mikrobiota proizvodi njihovom transformacijom, stoga bi ovo moglo objasniti biološke učinke kurkumina (49,70).

Kao što je prethodno opisano, metabolizam kurkumina odvija se u jetri i crijevima, posredovan enzimima koji se nalaze u citosolu hepatocita i enterocita, a uključuje alkoholne dehidrogenaze (74). Osim jetre i crijeva, ulogu u transformaciji kurkumina ima i crijevna mikrobiota, odnosno njezini enzimi, stoga utjecaj kurkumina na pojedinca uvjetuje i individualni sastav mikrobiote (75).

U transformaciju kurkumina uključene su bakterije iz roda *Blautia*, *Escherichia coli* (putem kurkumin/dihidrokurkumin reduktaze), *Escherichia fergusonii*, bakterije iz rodova *Bifidobacterium* i *Lactobacillus*, *Pichia anomala*, *Bacillus megaterium* i druge (56,75,76). Lou i suradnici su 2015. godine objavili studiju u kojoj su naglasili važnu ulogu crijevne mikrobiote u metabolizmu kurkumina. Identificirali su ukupno 23 metabolita koji su nastali kao produkt procesa redukcije, acetilacije, demetoksilacije, hidroksilacije i metilacije kurkumina (77). Crijevna mikrobiota također može dekonjugirati metabolite faze II biotransformacije (glukuronid i sulfat *O*-konjugirane metabolite) i pretvoriti ih u aktivne metabolite faze I (75,78).

Metaboliti kurkumina koji nastaju kao produkt bakterijske transformacije različitim metaboličkim putevima također ispoljavaju biološke učinke, neovisno o polaznoj molekuli kurkumina (79). Tako na primjer, uz antioksidativne, protuupalne i neuroprotektivne učinke koje kurkumin ima u neurološkim i neurodegenerativnim bolestima, metaboliti kurkumina koje proizvode bakterije, odnosno tetrahidrokurkumin, također iskazuju neuroprotektivne učinke. Kod traumatske ozljede mozga, tetrahidrokurkumin reducira oksidativni stres i broj

apoptotičkih neurona te aktivira autofagiju, dok kod Parkinsonove bolesti (istraživanje provedeno na životinjskom modelu) podiže razine dopamina i inhibira aktivnost monoamino oksidaze (75).



Slika 9. Metabolizam kurkumina i alternativni metabolizam kurkumina pomoću crijevne mikrobiote. NADH – nikotinamid adenin dinukleotid (78).

4.3.2.2. Utjecaj kurkumina na crijevnu mikrobiotu

Učinci kurkumina na gastrointestinalni sustav ispitivani su uglavnom *in vitro* i na životinjskim modelima, no postoji i nekoliko kliničkih studija provedenih s ljudima (Tablica 2.). Ispitivan je potencijalni terapijski učinak na jetrene bolesti i bolesti gastrointestinalnog trakta poput Chronove bolesti, sindroma iritabilnog crijeva, bakterijskih i parazitskih bolesti a većina studija se fokusirala na hepatoprotektivni učinak kurkumina. Ipak, postoje istraživanja na životinjskim modelima čiji su rezultati pokazali da kurkumin ima utjecaj na sastav i raznolikost crijevne mikrobiote ispitivanih životinja (66,80).

U studiji na životinjskim modelima uloge kurkumina u modulaciji mikrobiote debelog crijeva tijekom kolitisa i prevenciji kolorektalnog karcinoma, rezultati su pokazali da je primjena kurkumina povećala preživljenje, smanjila omjer težine/dužine debelog crijeva te je eliminirala rizik od tumora. Također, u ovoj studiji je kurkumin povećao raznolikost bakterijskih vrsta, spriječio smanjenje alfa raznolikosti povezane sa starenjem te je povećao relativnu brojnost bakterija iz roda *Lactobacillus* i smanjio brojnost bakterija iz reda *Coriobacterales* (81).

S druge strane, u studiji na životinjskim modelima objavljenoj 2017. godine, Shen i suradnici izvijestili su o tendenciji smanjenja mikrobne raznolikosti i bogatstva nakon aplikacije kurkumina putem sonde u dozi od 100 mg/kg tijekom 15 dana. Rezultati su u skupini koja je primala kurkumin pokazali značajno smanjenje broja bakterija iz obitelji *Prevotellaceae* te značajno povećanje broja bakterija iz obitelji *Bacteroidaceae* i *Rikenellaceae* (82).

Osim što pridonosi značajnom smanjenju patogenih bakterija poput bakterija iz obitelji *Rikenellaceae*, *Prevotellaceae* i *Enterobacteriaceae* kurkumin pokazuje sposobnost značajnog povećanja brojnosti korisnih bakterija poput bakterija iz rodova *Bacteroides* i *Lactobacillus* te bakterija koje proizvode butirat i tako iskazuje pozitivan učinak na crijevnu mikrobiotu odnosno na zdravlje crijeva (83).

Rezultati istraživanja provedenog na životinjskim modelima pokazali su također da kurkumin posjeduje protektivne metaboličke učinke kod pretilosti uzrokovane prehranom bogatom mastima. U ovom istraživanju, miševi su podijeljeni u dvije skupine – jedna skupina je primala hranu bogatu mastima dok je druga skupina također hranjena na isti način ali uz suplementaciju kurkuminom (doza ekvivalentna 2 g/dan za odraslu osobu od 60kg), u trajanju od 14 tjedana. Rezultati su pokazali da je kurkumin reducirao upalu adipoznog tkiva i modulirao crijevnu mikrobiotu, uzrokujući značajno povećanje relativne brojnosti bakterija iz rodova *Lactococcus*, *Parasutterella* i *Turicibacter* (84).

Još jedno istraživanje provedeno na životinjskim modelima pokazalo je da kurkumin posredstvom modifikacije sastava crijevne mikrobiote ima pozitivan učinak na oporavak crijeva od disbioze u pretilih miševa. U ovom istraživanju, Li i suradnici su pokazali da kurkumin (u koncentraciji od 0,2%) mijenja sastav crijevne mikrobiote u smislu smanjenja omjera bakterija iz koljena *Firmicutes* i *Bacteroides* i smanjenja broja bakterija iz roda *Desulfovibrio*. Istovremeno, kurkumin je doveo do povećanja broja bakterija iz roda *Akkermansia* te do povećanja broja bakterija koje proizvode SCFA, poput bakterija iz rodova

Alloprevotella, *Parabacteroides*, *Bacteroides* i *Alistipes*. Autori sugeriraju da je kurkumin reducira masnu masu, steatozu jetre i inzulinsku rezistenciju, što povezuju s modulacijom crijevne mikrobiote i metabolitima (85).

Povećanje tjelesne težine, odnosno pretilost ili prekomjerna tjelesna težina česta su pojava kod žena u menopauzi i životinjskim modelima u kojima je menopauza inducirana ovarijektomijom. Istraživanja sugeriraju da pretilost, pa tako i pretilost u menopauzi, može biti rezultat promjene crijevne mikrobiote. U istraživanju na životinjskom modelu koje su proveli Zhang i sur., rezultati su pokazali da je nedostatak estrogena (kao rezultat ovarijektomije) imao utjecaj na promjene sastava, distribucije i raznolikosti crijevne mikrobiote, a da primjena kurkumina može djelomično preokrenuti ove promjene, u smislu veće bioraznolikosti i varijabilnosti. Također, u skupini štakora koja je primala kurkumin zamijećeni su inhibitorni učinci kurkumina na povećanje tjelesne težine (86).

Dvostruko slijepa, placebom kontrolirana randomizirana pilot studija s ljudima, koja je uključivala zdrave dobrovoljce ispitivala je učinke kurkumina (u kompleksu s piperinom) na raznolikost crijevne mikrobiote. U odnosu na broj bakterijskih vrsta detektiranih u placebo skupini, skupina koja je primala kurkumin imala je povećanje od 69%, odnosno, kurkumin je povećao raznolikost crijevne mikrobiote. Zamijećeno je uniformno povećanje bakterija iz rodova *Bacteroides*, *Enterobacter*, *Enterococcus*, *Clostridium*, *Citrobacter*, *Klebsiella*, *Cronobacter*, *Parabacteroides* i *Pseudomonas*. Također, zamijećeno je smanjenje većine vrsta bakterija iz roda *Ruminococcus* i nekoliko vrsta bakterija iz roda *Blautia*, što je vrlo zanimljivo, jer bakterije iz roda *Blautia* u ljudskom organizmu imaju iznimno važnu ulogu u bakterijskom metabolizmu kurkumina (87).

Osim utjecaja na modulaciju sastava crijevne mikrobiote, istraživanja na životinjskim modelima pokazala su da kurkumin sudjeluje u očuvanju integriteta crijevne sluznice. Poremećaj funkcije crijevne barijere, odnosno, povećanje crijevne propusnosti dovodi do povećanja cirkulirajućeg bakterijskog lipopolisaharida (LPS) koji je uzročno povezan s razvojem metaboličkih, kroničnih upalnih i nekoliko neuroloških bolesti te s razvojem karcinoma. Ghosh i suradnici izvijestili su da je značajna redukcija razine cirkulirajućeg LPS-a u ovisnosti o kurkuminu posljedica njegove povoljne modulacije različitih slojeva crijevne barijere i sugeriraju da bi utjecaj kurkumina na integritet crijevne sluznice mogao predstavljati novi mehanizam pozitivnih bioloških učinaka kurkumina (88). U Tablici 2. sumarno su prikazani rezultati nekih istraživanja učinaka kurkumina na crijevnu mikrobiotu.

Tablica 2. Učinci kurkumina na crijevnu mikrobiotu

<i>Istraživačko pitanje</i>	<i>Model</i>	<i>Doza/trajanje suplementacije</i>	<i>Rezultati</i>	<i>Referenca</i>
<i>Modulacija crijevne mikrobiote kod kolitisa i prevencija kolorektalnog karcinoma</i>	Životinjski	Doza: 8 mg/kg/dan – 162 mg/kg/dan Trajanje 20 tjedana	Kurkumin je spriječio mortalitet i poboljšao dobivanje na težini, reducirao hiperplaziju mukoze u kroničnom kolitisu, reducirao makroskopske lezije te eliminirao rizik od razvoja karcinoma. Povećao je relativnu brojnost bakterija iz roda <i>Lactobacillus</i> i smanjio brojnost bakterija iz roda <i>Coriobacterales</i>	(81)
<i>Regulatorni učinci oralnog kurkumina na crijevnu mikrobiotu</i>	Životinjski	Doza: 100 mg/kg tjelesne težine Trajanje: 15 dana	Značajno smanjenje broja bakterija iz obitelji <i>Prevotellaceae</i> te značajno povećanje broja bakterija iz obitelji <i>Bacteroidaceae</i> i <i>Rikenellaceae</i>	(82)
<i>Metabolički učinci kurkumina kod prehrane bogate mastima</i>	Životinjski	Doza: ekvivalentna 2g/dan za odraslu osobu od 60 kg Trajanje: 14 tjedana	Reducirana upala adipoznog tkiva i modulacija crijevne mikrobiote, značajno povećanje relativne brojnosti bakterija iz rodova <i>Lactococcus</i> , <i>Parasutterella</i> i <i>Turicibacter</i>	(84)
<i>Učinak kurkumina na crijevnu disbiozu kod pretilosti</i>	Životinjski	Doza: koncentracija 0,2% Trajanje: 10 tjedana	Pozitivan učinak na oporavak od crijevne disbioze, smanjenje omjera <i>Firmicutes/Bacteroides</i> , smanjenje broja bakterija iz roda <i>Desulfovibrio</i> , povećanje broja bakterija iz rodova <i>Akkermansia</i> , <i>Alloprevotella</i> , <i>Parabacteroides</i> , <i>Bacteroides</i> i <i>Alistipes</i> . Redukcija masne mase, steatoze jetre i inzulinske rezistencije	(85)
<i>Učinak kurkumina na raznolikost crijevne mikrobiote u menopauzi</i>	Životinjski	Doza: 100 mg/kg tjelesne težine Trajanje: 12 tjedana	Kurkumin je smanjio brojnost bakterija iz roda <i>Anaerotruncus</i> te brojnost <i>Helicobacter pylori</i> u crijevima štakora. Promjene u brojnosti bakterija iz rodova: <i>Anaerotruncus</i> , <i>Pseudomonas</i> , <i>Exiguobacterium</i> , <i>Papillibacter</i> , <i>Serratia</i> , <i>Shewanella</i> , i <i>Helicobacter</i> Kurkumin ima inhibitorni učinak na povećanje tjelesne težine. Kurkumin može preokrenuti menopauzom inducirane promjene u crijevnoj mikrobioti.	(86)
<i>Utjecaj kurkumina na raznolikost crijevne mikrobiote</i>	Ljudi	Doza: 6000 mg kurkumina + 7,5 mg piperina dnevno Trajanje: 8 tjedana	Kurkumin je značajno povećao mikrobnu raznolikost. Povećanje bakterija iz rodova: <i>Bacteroides</i> , <i>Enterobacter</i> , <i>Enterococcus</i> , <i>Clostridium</i> , <i>Citrobacter</i> , <i>Klebsiella</i> , <i>Cronobacter</i> , <i>Parabacteroides</i> i <i>Pseudomonas</i> Smanjenje bakterija iz rodova: <i>Ruminococcus</i> i <i>Blautia</i>	(87)

4.3.3. Interakcije kurkumina s lijekovima, doziranje, toksičnost i nuspojave

4.3.3.1. Doziranje kurkumina i dopuštene količine u hrani

Američka agencija za hranu i lijekove (*engl. U.S. Food and Drug Administration – FDA*) odobrila je kurkuminoide kao "općenito priznate kao sigurne" (*engl. Generally Recognized as Safe - GRAS*), dok su klinička ispitivanja pokazala dobru podnošljivost i sigurnosne profile, čak i pri dozama između 4000 i 8000 mg/ dan i dozama do 12000 mg/dan 95%-tne koncentracije tri kurkuminoida: kurkumina, bisdemetoksikurkumina i demetoksikurkumina (13). S druge strane, metabolizam kurkumina može se razlikovati od osobe do osobe radi raznolikosti crijevne mikrobiote, stoga postoje određenja ograničenja u određivanju odgovarajuće terapijske doze kurkumina (4).

Europska agencija za sigurnost hrane (*engl. European Food Safety Authority, EFSA*) te stručno povjerenstvo Ujedinjenih naroda i Svjetske zdravstvene organizacije za prehrambene aditive temeljem pregleda dostupne znanstvene literature smatraju unos kurkumina od 0 do 3 mg/kg/dan sigurnim i dopuštenim (13,54). Kurkumin je kao aditiv u hrani registriran pod brojem E100 te je prema dokumentu koji je EFSA objavila 2014. godine maksimalna dopuštena količina kurkumina u hrani kao aditiva od 20 do 500 mg/kg hrane (89).

Prema Hegeru i sur., u studijama provedenim s ljudima, pri jednokratnoj aplikaciji oralne doze kurkumina od 500 do 8000 mg, kurkumin nije detektiran u serumu nakon 1, 2 i 4 sata od primjene. Kod samo jedne od tri osobe koje su primile oralnu dozu od 10 000 mg razine kurkumina u serumu dosegle su vrijednosti od 66 nmol/L (nakon 1h), 91 nmol/L (nakon 2h) te 121 nmol/L (nakon 4h). Nakon oralne primjene doze od 12 000 mg, kod jedne od tri osobe detektirane su vrijednosti kurkumina u serumu od 81 nmol/L (nakon 1h), 156 nmol/L (nakon 2h) i 139 nmol/L (nakon 4h). U dvije od tri osobe u skupinama koje su primale visoke oralne doze kurkumina, kurkumin u serumu nije bio detektiran. U ostalim farmakokinetičkim studijama dokazano je da nakon oralne aplikacije kurkumina u dozi od 8000 mg, koncentracije kurkumina u serumu dosežu vrhunac nakon 1 do 2h te iznose $1,77 \pm 1,87 \mu\text{mol/L}$ (56,90).

Studije provedene na ljudima sugeriraju da kurkumin ne ispoljava toksične učinke te da je siguran za oralnu primjenu kod ljudi u dozi od 6 g/dan tijekom 4-7 tjedana. Oralna primjena

od 2x500 mg/dan bioraspložive formulacije kurkumina u trajanju od 30 dana također se smatra sigurnom za primjenu kod ljudi (91).

4.3.3.2. Sigurnost primjene kurkumina, nuspojave i kontraindikacije

Sigurnost kurkumina se, s obzirom na njegov potencijal u liječenju mnogih bolesti, intenzivno istražuje. Istraživanja provedena na životinjskim modelima nisu pokazali veće toksične učinke kao ni mutagene ili genotoksične učinke u gravidnih životinja, iako neki autori navode da ipak postoje određeni štetni učinci kurkumina na razvoj embrija u ranoj fazi trudnoće, u ovisnosti o dozi (7,92,93). Pretjerana konzumacija kurkume u trudnoći može potaknuti kontrakciju maternice te može spriječiti apsorpciju željeza i odgoditi zgrušavanje krvi, stoga je treba primjenjivati umjereno i s oprezom. *C. longa* i kurkumin uzrokovali su značajan porast jetrene glutation S-transferaze i sulfhidrila, citokroma b5 i citokroma P450, što implicira da se *C. longa* i/ili metaboliti kurkumina mogu prenijeti putem mlijeka (4). Prema studijama na životinjskim modelima, standardizirane fine čestice i ekstrakt kurkumina pokazali su se sigurnima za ljudsku upotrebu čak i pri visokim dozama (1,5 g/dan), tijekom razdoblja do šest mjeseci.

Najčešće zabilježene nuspojave apliciranja visokih doza kurkumina kroz dulje vremensko razdoblje odnose se na gastrointestinalne tegobe, poput mučnine, bolova u abdomenu, proljeva, žuto obojene stolice i dispepsije te povećanje razine alkalne fosfataze i laktat dehidrogenaze u serumu kod ljudi (1,7,54). Prema do sada dostupnim podacima, uporaba kurkumina kod ljudi je sigurna, međutim, nužne su dugoročne studije o sigurnosti i dugoročnoj potencijalnoj toksičnosti ovog nutraceutika, posebice kada se radi o skupinama djece, adolescenata i trudnica (1,7).

Kontraindikacije za primjenu kurkumina uključuju preosjetljivost na kurkumin, opstrukciju žučnih vodova i vrijed želuca, a treba ga izbjegavati i prije operativnih zahvata (radi njegovih antikoagulativnih svojstava) (5).

4.3.3.3. Interakcije kurkumina s konvencionalnim lijekovima

Interakcija se definira kao farmakološki ili klinički učinak kombinacije lijekova različit od onoga koji se očekuje ako se lijekovi daju u monoterapiji, odnosno, promjena učinka jednog lijeka (pojačavanje ili smanjenje) ako se prije ili istodobno primijeni drugi lijek (94). Interakcije lijekova mogu biti farmakodinamske i farmakokinetičke te kombinirane. U farmakodinamskim interakcijama, jedan lijek mijenja osjetljivost ili odgovor tkiva na drugi lijek jer ima agonistički ili antagonistički učinak. Ovi učinci se obično zbivaju na razini receptora na površini stanice, ali i unutar stanice. U farmakokinetičkim interakcijama, jedan lijek mijenja apsorpciju, distribuciju, vezanje za proteine, metabolizam ili izlučivanje drugog lijeka (95).

Zbog modulacije metabolizma faze I te učinka na metabolizam faze II i membranske transportere, kurkumin može utjecati na metabolizam ksenobiotika, odnosno na enzime koji ih metaboliziraju (96). Dobro je poznato da kurkumin može poboljšati terapijski učinak mnogih testiranih lijekova te može djelovati tako da smanjuje otpornost organizma na lijekove (4,17). Tako na primjer, kod stanica raka koje su otporne na lijekove, kurkumin inhibiranjem NF- κ B signalnog puta može povećati njihovu kemosenzitivnost (4). Sohrevardi i sur. ispitivali su učinak kurkumina na inzulinsku rezistenciju i lipidni profil u pacijenata sa sindromom policističnih jajnika te su izvijestili su da kurkumin ima sinergistički učinak s metforminom u poboljšanju inzulinske rezistencije i lipidnog profila (8).

U kombinaciji s antibioticima kao što su fluorokinoloni, aminoglikozidi te antibiotici iz skupine penicilina, kurkumin posjeduje sinergističke (ali ne i antagonističke) učinke te protuupalne učinke kada se kombinira s određenim citotoksičnim sredstvom, kemoterapijom ili hranom koja sadrži derivate polifenola (4). Kod konkomitantne primjene, kurkumin može utjecati na farmakokinetiku lijekova kao što su lijekovi za liječenje kardiovaskularnih bolesti, antidepresivi, antikoagulantni lijekovi, antihistaminici, antibiotici te kemoterapeutska sredstva. Ove interakcije mogu se objasniti sposobnosti kurkumina da inhibira citokrom P450 i tako izravno utječe na metabolizam drugih lijekova pri konkomitantnoj primjeni (97,98).

Kako bi se postigla terapijska učinkovitost kurkumina, potrebna je primjena izrazito velikih doza, što otprilike iznosi 6 do 8 g kurkume u prahu ili 1500 do 2000 mg standardiziranog 95%-tnog ekstrakta kurkume. Dugoročna primjena ovako velikih doza povezuje se s lošom suradljivošću pacijenata, a studije pokazuju kako je učestalost nuspojava

u korelaciji s povećanjem doze (51). Slijedom navedenog, postoji potreba za povećanjem bioraspoloživosti kurkumina uz istodobno smanjenje doze koju je potrebno primijeniti.

4.4. BIOLOŠKI UČINCI KURKUMINA

Kurkumin se kao potencijalno terapijsko i kemopreventivno sredstvo razmatra sve ozbiljnije u liječenju karcinoma te kao potencijalni terapijski agens za liječenje i kontrolu dijabetesa, metaboličkih bolesti, bolesti jetre i pluća, kardiovaskularnih, neurodegenerativnih i cerebrovaskularnih bolesti (99–102).

Biološki učinak kurkumina odvija se na molekularnoj razini, stoga su neke od molekularnih meta medijatori upale (citokini), protein kinaze, faktori rasta, transkripcijski faktori, enzimi (histon acetiltransferaze, protein reduktaze), receptori, ionski kanali, faktori uključeni u preživljavanje stanica te metastatske i apoptotičke molekule (38,102,103).

4.4.1. Antioksidativni učinci kurkumina

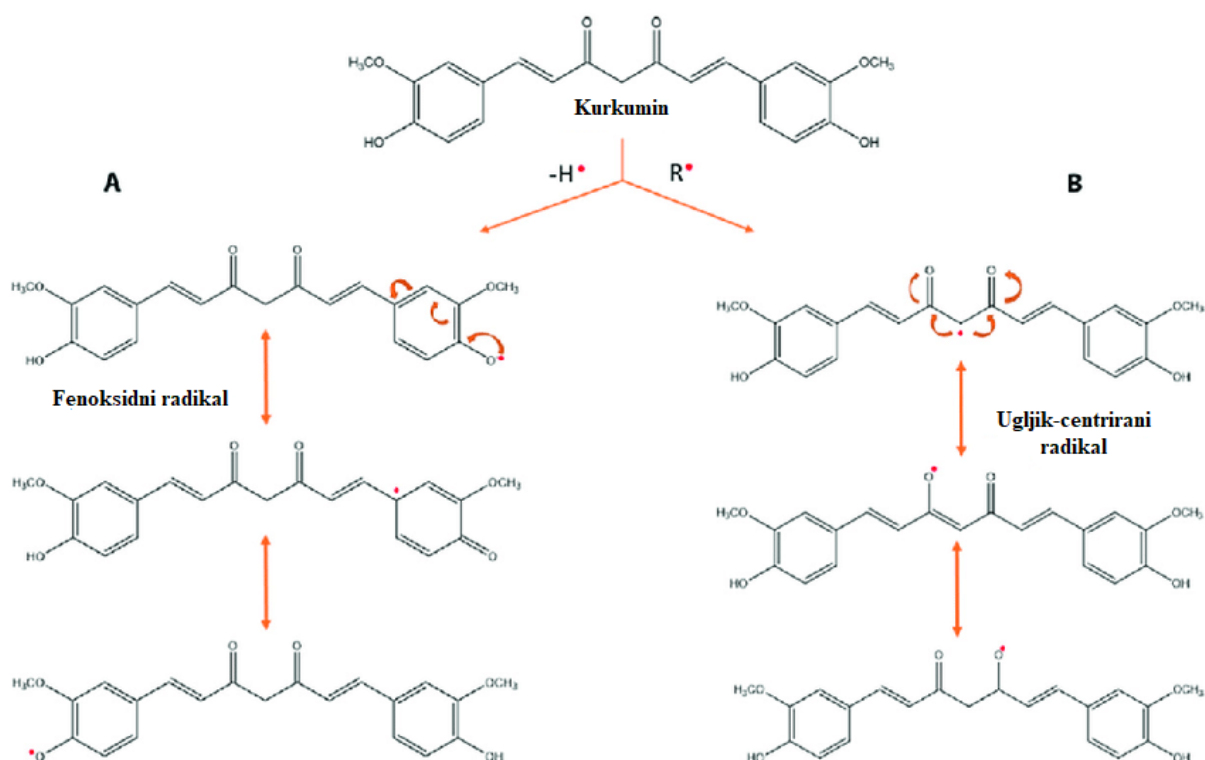
Reaktivne vrste kisika (*engl. reactive oxygen species, ROS*) su nusprodukti brojnih staničnih enzimskih reakcija kao dijela njihovog bazalnog metabolizma, odnosno potrošnje kisika, a posebice ih stvaraju enzimi poput NADPH oksidaze. ROS reguliraju staničnu homeostazu, imaju signalnu funkciju te se smatraju primarnim modulatorima stanične disfunkcije igrajući tako važnu ulogu u patofiziologiji bolesti. ROS signalizacija važna je i u normalnim signalnim procesima ili upalnoj signalizaciji, što je u ovisnosti o izvoru ROS i tipu stanice te staničnom okruženju. Poznate su četiri vrste ROS: vodikov peroksid (H_2O_2), superoksidni anionski radikal ($O_2^{\bullet-}$), singlet kisik (1O_2) i hidroksilni radikal ($\bullet OH$). Dušikov oksid ($\bullet NO$) i peroksinitrit ($ONOO^-$) također se mogu smatrati reaktivnim vrstama (104–106). Razvoj mnogih bolesti može biti iniciran ili potenciran oksidacijom izazvanom slobodnim

kisikovim vrstama uslijed oštećenja membranskih proteina, mutacija deoksiribonukleinske kiseline (DNK) i dezintegracije stanične membrane (106).

Helmut Sies prvi uvodi u znanost pojam „oksidativni stres“, koji označava neravnotežu između proizvodnje oksidansa i antioksidativne obrane organizma. Oksidativni stres uključuje kemijske reakcije reaktivnih vrsta nastalih iz kisika i dušika te sudjeluje u razvoju brojnih bolesti poput karcinoma, ateroskleroze i Alzheimerove bolesti (107). Oštećenje stanica uzrokovano oksidativnim stresom može nastati na tri načina – oksidativnom modifikacijom proteina, lipidnom peroksidacijom membrana te oštećenjem DNK (108).

U stanju homeostaze, redoks sustav stanice štiti stanicu od štetnih utjecaja endogenih i egzogenih reaktivnih kisikovih i dušikovih vrsta. Nrf2 (*engl. nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) i NF- κ B (*engl. nuclear factor kappa B*) putevi imaju temeljnu ulogu u odgovoru organizma na upalu i oksidativni stres - NF- κ B kao nuklearni transkripcijski faktor sudjeluje u staničnom odgovoru na stres, slobodne radikale, citokine i ROS dok je Nrf2 transkripcijski faktor koji odražava stanje stanične redoks ravnoteže, regulira ekspresiju antioksidativnih svojstava i smanjuje upalu (109,110)

Niz *in vitro* i *ex vivo* testova dokazali su kako kurkumin posjeduje sposobnost „hvatanja“ slobodnih radikala te da ima snažnu antioksidativnu aktivnost i štiti biološke sustave od oksidativnog stresa (106). Kemijska struktura kurkumina se povezuje s antioksidativnim svojstvima kurkumina – smatra se da je antioksidativni učinak posljedica doniranja atoma vodika iz fenolne skupine (30,37,111). Kurkumin antioksidativna svojstva ispoljava na dva načina: u direktnoj reakciji s ROS te pojačavanjem mnogih komponenti antioksidativnog sustava organizma. Također, kurkumin iskazuje biološke učinke u ovisnosti o dozi. Kurkumin je u vrlo niskim koncentracijama ($\leq 1 \mu\text{M}$) snažan antioksidans dok pri koncentracijama od 5 do 10 μM djeluje kao induktor autofagije, smanjuje acetilaciju citoplazmatskih proteina i blokira stanični ciklus. Pri visokim koncentracijama kurkumina ($> 25 \mu\text{M}$) dolazi do indukcije stanične smrti (112). U tablici 3. prikazani su rezultati nekoliko recentnih studija koje su ispitivale antioksidativni učinak kurkumina u različitim patološkim stanjima.



Slika 10. Antioksidativni mehanizmi kurkumina. Dva su mehanizma stvaranja fenoksilnih radikala – (A) prenosi se elektron na slobodni radikal tako tvoreći kationski radikal. Kationski radikal proizvodi fenoksilni radikal gubitkom protona. (B) izravna apstrakcija vodika (uklanjanje vodikova atoma radikalom). Smatra se da je kod kurkumina najosjetljivija meta za slobodne radikale fenolna OH skupina (113).

Borra i sur. izvijestili su o protektivnom svojstvu kurkumina na oksidaciju biomolekula uzrokovanu hidroksilnim radikalima te su ukazali na njegov potencijal u „hvatanju“ hidroksilnih radikala. U *in vitro* studiji promatrali su oksidaciju biomolekula izoliranih iz uzoraka krvi 15 zdravih sudionika studije (albumini, proteini, lipidi i DNK) hidroksilnim radikalima nastalim u *in vitro* Fentonovoj reakciji. U eksperimentalnim skupinama, kurkumin je inkubiran zajedno s uzorcima plazme, seruma i pune krvi u trajanju od 1h te je nakon toga dodan Fentonov reagens. Prema Fenton – redoks reakciji, u *in vitro* uvjetima, bakar (Cu^+) može generirati hidroksilne radikale dismutacijom vodikova peroksida. Rezultati su pokazali da je kurkumin spriječio stvaranje malondialdehida (MDA, indeks peroksidacije lipida), ishemijski modificiranog albumina, oksidirane DNK i proteinskih karbonila te je značajno povećao ukupne razine reduciranog glutationa i antioksidansa, što upućuje na njegovu sposobnost zaštite biomolekula poput lipida, DNK i proteina od oksidacije uzrokovane hidroksilnim radikalima (114).

Stvaranje i akumuliranje reaktivnih kisikovih vrsta doprinosi oksidativnom stresu, što posljedično pojačava upalno stanje aktivacijom transkripcijskih faktora povezanih s upalom. Svojim učinkom na NADPH oksidazu te povećanjem aktivnosti antioksidativnih enzima kurkumin smanjuje proizvodnju ROS, što dovodi do smanjenja oksidativnog stresa a samim time i upale (115). Također, kurkumin bi mogao povećati i ekspresiju antioksidativnih enzima poput katalaze, glutation – S- transferaze i superoksid dismutaze, koji su povezani s Nrf2 transkripcijskim faktorom (109).

Elmansi i sur. ispitivali su hepatoprotektivni učinak kurkumina na hepatocelularni karcinom. Studija je provedena *in vivo* na životinjskom modelu te *in vitro* na liniji stanica HepG2. Rezultati ovog istraživanja su, osim hepatoprotektivnih učinaka, pokazali da kurkumin može imati zaštitno djelovanje na fibrozu jetre redukcijom oksidativnog stresa. Oksidativni stres u jetri povezan je s razinama jetrene superoksid dismutaze (SOD) i malondialdehida - u ovoj studiji, kurkumin je značajno smanjio razine MDA uz istovremeno povećanje razina SOD, što je potvrdilo hipotezu o njegovom antioksidativnom učinku (116).

Još jedno *in vivo* istraživanje na životinjskom modelu pokazalo je da kurkumin posjeduje antioksidativni učinak. Liu i sur. ispitivali su zaštitni učinak kurkumina i kvercetina tijekom benzo(a)pirenom inducirane karcinogeneze pluća u miševa. Tretiranje miševa benzo(a)pirenom rezultiralo je povećanom peroksidacijom lipida i povećanim razinama ROS dok su istovremeno smanjene razine i aktivnosti reduciranog glutaciona, glutation – S – transferaze, glutation reduktaze te superoksid dismutaze. Tretmani kurkuminom i kvercetinom pojedinačno te u kombinaciji doveli su do značajnog smanjenja peroksidacije lipida (normalizacija razina MDA) i ROS te povećanja razina reduciranog glutaciona, glutation – S – transferaze i superoksid dismutaze (117).

U eksperimentalnom modelu sepse kod štakora, odnosno kod oksidativne hepatorenalne ozljede, dokazano je protuupalno i antioksidativno djelovanje kurkumina. Kurkumin je administriran intraperitonealno u dvije jednake doze od 200 mg/kg, a razmak između doza iznosio je 12h. Rezultati istraživanja su pokazali značajno smanjenje MDA i mijeloperoksidaze (MPO) te značajno povećanje reduciranog glutaciona. Uz ove rezultate, autori sugeriraju da bi kurkumin mogao imati pozitivne učinke u smanjenju ili prevenciji toksičnih učinaka sepse (118).

Antioksidativna i protuupalna svojstva kurkumina dokazana su i u istraživanju na sepsom induciranoj kroničnoj ozljedi pluća kod štakora. Eksperimentalne životinje tretirane su

45 dana kurkuminom u dozi od 100 mg/kg. Nakon 45 dana, Liu i sur. analizirali su krv, bronhoalveolarnu tekućinu i plućno tkivo eksperimentalnih životinja. Rezultati su pokazali da je kurkumin reducirao ukupnu razinu proteina, upalnih stanica i proupalnih citokina te preokrenuo proupalne promjene arhitekture plućnog tkiva. Također, kurkumin je reducirao oksidativni stres, odnosno, značajno je reducirao razine MDA i aktivnost MPO te povećao aktivnost superoksid dismutaze i katalaze. Rezultati ove studije sugeriraju potencijal kurkumina kao terapijskog sredstva za sepsom induciranu kroničnu ozljedu pluća (119).

Wu i sur. istraživali su antioksidativni učinak kurkumina u *in vitro* modelu ishemije/reperfuzije neurona. Procjenjivali su sposobnost kurkumina da inducira ekspresiju tioredoksina, antioksidativnog proteina u putu Nrf2, koji ima sposobnost zaštite stanica od apoptoze izazvane vodikovim peroksidom i djeluje kao važan reduktor oksidativnih stresora. U ovoj studiji, kurkumin je pokazao sposobnost povećanja ekspresije tioredoksina te sposobnost zaštite neurona od smrti uzrokovane nedostatkom glukoze i kisika. Ova studija je pokazala da kurkumin ima i neuroprotektivna svojstva, a njegova primjena bi mogla predstavljati obećavajući pristup u liječenju posljedica cerebralne ishemije (120).

Tablica 3. Antioksidativni učinci kurkumina

<i>Vrsta istraživanja</i>	<i>Rezultati</i>	<i>Referenca</i>
<i>In vitro</i>	Kurkumin ima sposobnost „hvatanja“ hidroksilnih radikala i sprječavanja oksidacije biomolekula	(114)
<i>In vitro + in vivo (životinjski model)</i>	<i>In vivo</i> , kurkumin je značajno inducirao autofagiju, inhibirao apoptozu te smanjio oksidativni stres u jetri.	(116)
<i>In vivo (životinjski model)</i>	Kurkumin je povećao razine reduciranog glutationa, glutation – S – transferaze i superoksid dismutaze te smanjio peroksidaciju lipida i ROS.	(117)
<i>In vivo (životinjski model)</i>	Kurkumin ima snažno protuupalno i antioksidativno djelovanje – značajno povećanje reduciranog glutationa uz značajno smanjenje malondialdehida i mijeloperoksidaze	(118)
<i>In vivo (životinjski model)</i>	Kurkumin je reducira oksidativni stres (značajno reducira razine MDA i aktivnost MPO), povećava aktivnost superoksid dismutaze i katalaze te iskazuje protuupalnu aktivnost u sepsom induciranoj kroničnoj ozljedi pluća kod štakora	(119)
<i>In vitro</i>	Kurkumin povećava ekspresiju tioredoksina, antioksidativnog proteina Nrf2 puta te štiti neurone od smrti uzrokovane nedostatkom glukoze i kisika	(120)

Uz mnoga druga patološka stanja, oksidativni stres se povezuje sa starenjem i malignim oboljenjima te postoje indikacije koje govore u prilog da je oksidativni stres jedan od glavnih pokretača procesa starenja i tumorogeneze. Smatra se da u podlozi ovih procesa leži mitohondrijska disfunkcija a oksidativni stres bi mogao biti njezina posljedica i/ili uzrok. U

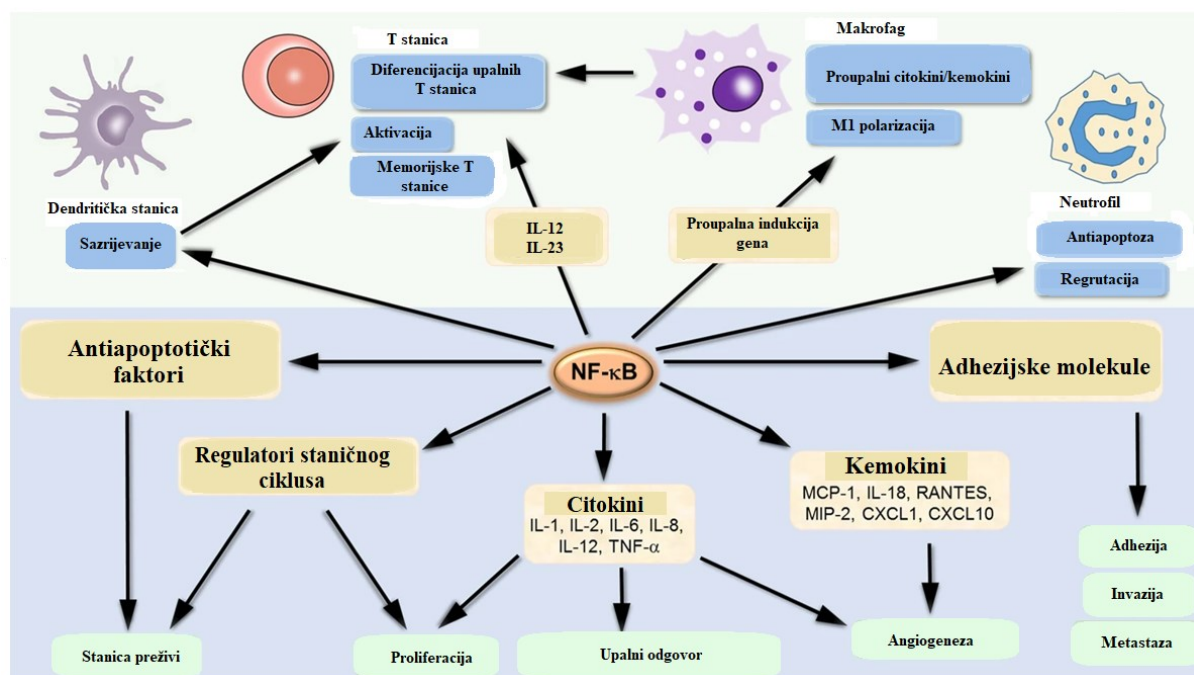
stanicama koje su podvrgnute patološkim stanjima nalazimo velike količine mutacija DNK, oštećenje funkcija proteina, genomsku nestabilnost te promjenu signalnih i metaboličkih puteva, a sve navedeno je inducirano oksidativnim stresom (108). Napori znanosti u novije vrijeme usmjereni su na preokretanje procesa starenja te na prevenciju i liječenje karcinoma, a iz dostupnih relevantnih izvora možemo zaključiti da bi se kurkumin mogao koristiti u usporavanju procesa starenja i u liječenju i prevenciji malignih oboljenja.

4.4.2. Protuupalni i imunomodulatorni učinci kurkumina

Mnoga *in vitro* i *in vivo* istraživanja pokazala su da uz iznimne antioksidativne sposobnosti, kurkumin posjeduje i protuupalno i imunomodulatorno djelovanje, odnosno, djeluje inhibitorno na supresiju humoralne i stanične imunosti, napredovanje apoptoze i aktivaciju limfocita (121,122). Jedan od učinaka kurkumina je i inhibicija signalnog puta nuklearnog faktora kappa B (NF- κ B; proupalni i protumorigeni put, odgovoran za preživljavanje stanica, proizvodnju citokina i druge stanične funkcije) te se smatra da je to jedan od glavnih mehanizama antitumorskog i protuupalnog učinka kurkumina (3,9,10).

Molekularnu vezu između kroničnih bolesti i upale čine upalne i adhezijske molekule i transkripcijski faktori poput kemokina, interleukina (IL), C – reaktivnog proteina (CRP), transduktora signala i aktivatora transkripcije 3 (*engl. signal transducer and activator of transcription 3, STAT3*), NF- κ B, faktor nekroze tumora (*engl. tumor necrosis factor, TNF*), matrične metaloproteinaze (MMP) i faktor rasta vaskularnog endotela (*engl. vascular endothelial growth factor, VEGF*), aktivatorski protein 1 (AP-1), ciklooksigenaza (COX)-2 i 5-lipooksigenaza (5-LOX). Ključnim regulatorima upale smatraju se transkripcijski faktori NF- κ B i STAT3 (123). Faktor nekroze tumora- α (TNF- α) također je jedan od glavnih medijatora upale te se njegov učinak regulira aktivacijom NF- κ B – TNF- α jedan je od najjačih aktivatora NF- κ B signalnog puta dok je s druge strane ekspresija TNF- α regulirana s NF- κ B (13).

Kurkumin vezivanjem za receptore 'toll-like' r' (TLR) regulira više signalnih puteva poput mitogenom aktivirane protein kinaze (MAPK), NF- κ B i AP-1. Tako kurkumin ostvaruje izravan regulatorni učinak na upalne medijatore i procese. Inhibitorski učinak na NF- κ B kurkumin ispoljava i djelovanjem na proliferatorom peroksisoma aktiviran receptor gama (PPAR γ) (115,124). Iako se uglavnom smatra da su protuupalni učinci kurkumina prvenstveno rezultat njegova inhibitorskog učinka na NF- κ B, neki autori sugeriraju da su protuupalni učinci kurkumina primarno posredovani njegovim učinkom na smanjenje aktivnosti LOX, COX-2 i iNOS (125).



Slika 11. Nf- κ B signalizacija. Prilagođeno prema (126).

U mnogim *in vitro* i *in vivo* studijama (Tablica 4.) na životinjskim modelima i ljudima, kurkumin je smanjio razine proinflammatory medijatora kao što su interleukin-1 (IL-1), IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL27, faktor nekroze tumora- α (TNF- α), inducibilna sintaza dušikovog oksida (iNOS), dušikov oksid (NO), COX-2, lipooksigenaza, čimbenik stimulacije kolonije granulocita (*engl. granulocyte colony stimulating factor, G-CSF*) i monocitni kemotaktički protein-1 (*engl. monocyte chemoattractant protein-1, MCP-1*) (115,122).

Zhu i sur. ispitivali su učinak kurkumina na astmatičnu upalu dišnih puteva i hipersekreciju sluzi na životinjskom modelu *in vivo* i *in vitro*. Kroničnu astmu karakteriziraju

upala i hipersekrecija sluzi, a u održavanju astme ključnu ulogu igra regrutiranje širokog spektra upalnih stanica te otpuštanje upalnih medijatora koji se u njima sintetiziraju, poput IL-4, IL-5 i IL-13. Ova studija bila je usmjerena na protuupalni učinak kurkumina i ublažavanje hipersekrecije sluzi kod astmatične upale inducirane ovoalbuminom (*in vivo*) i IL-4 (*in vitro*) (124).

U *in vivo* dijelu ovog istraživanja, miševima s astmatičnom upalom induciranom ovoalbuminom je oralnim putem administriran kurkumin u dozi od 100 mg/kg a tretman je trajao 60 dana. *In vitro*, kurkumin je apliciran u koncentraciji od 5 μ M četiri sata prije stimulacije BEAS-2B stanica (linija stanica izvedena iz ljudskih bronhijalnih epitelnih stanica) s IL-4. Rezultati istraživanja pokazali su da kurkumin može ublažiti astmatičnu upalu respiratornog sustava i smanjiti hipersekreciju sluzi *in vitro* i *in vivo*. *In vivo*, kurkumin je značajno smanjio razine upalnih medijatora poput IL-4, IL-5, IL-13 i TNF- α te reducirao ekspresiju MCP-1. Također, kurkumin je inhibirao ovoalbuminom induciranu aktivaciju NF- κ B signalnog puta i aktivnost vezanja DNK putem regulacije PPAR γ i smanjio hipersekreciju sluzi u dišnim putevima. *In vitro*, kurkumin je također inhibirao aktivaciju NF- κ B signalnog puta istim mehanizmom kao *in vivo*, reducirao ekspresiju MCP-1 te pojačao ekspresiju PPAR γ (124).

Reumatoidni artritis (RA) je kronična upalna autoimuna bolest, čiji su upalni posrednici citokini, kemokini i metaloproteaze, a karakterizirana je sinovijalnom hiperplazijom i upalom uz posljedičnu destrukciju kosti i hrskavice zahvaćenih zglobova (95,127). S patološkim procesima u RA povezuju se TNF- α (proupalni citokin) i NF- κ B, a sinoviociti slični fibroblastima (*engl. fibroblast-like synoviocytes, FLS*) smatraju se ključnim efektorskim stanicama u invaziji sinovijalne ovojnice te se smatra da igraju važnu ulogu u pokretanju i održavanju upale koja rezultira destrukcijom zglobova (127).

Ahn i sur. proveli su *in vitro* istraživanje na FLS liniji stanica, a hipotezu o protuupalnim učincima kurkumina kod RA temeljili su na podacima prethodnih *in vitro* i *in vivo* studija na životinjskim modelima, koje govore u prilog učinkovitosti kurkumina u smanjenju upale zglobova. U ovoj studiji, ispitali su učinak kurkumina na proizvodnju MMP, IL-6 i IL-8 nakon stimulacije FLS stanica s TNF- α . Rezultati su pokazali da je aplikacija kurkumina u koncentraciji od 40 μ M 1 sat prije stimulacije stanica TNF- α (stimulacija je trajala 24 h) rezultirala značajnom inhibicijom proizvodnje IL-6, IL-8 i MMP inducirane stimulacijom s TNF- α . Autori ove studije sugeriraju da je kurkumin snažno protuupalno sredstvo kod RA, a

metabolomički podatci ove studije istaknuli su metabolizam aminokiselina i masnih kiselina kao metabolički cilj kurkumina i TNF- α (127).

U *in vitro* i *in vivo* (životinjski model) studiji učinka kurkumina na preosjetljivost na bol i neuroupalu kod štakora s monoartritisom rezultati su pokazali da je kurkumin smanjio preosjetljivost na bol te smanjio spinalnu neuroupalu. Kurkumin je *in vivo* apliciran oralno i intratekalno. Oralna primjena smanjila je preosjetljivost na bol dok je intratekalna primjena uz preosjetljivost na bol smanjila i aktivaciju spinalnih glija stanica, odnosno, astrocita i mikroglia. Također, u leđnoj moždini je smanjena i proizvodnja proupalnih citokina i kemokina koja je bila inducirana Freundovim adjuvansom. *In vitro*, odnosno na kultiviranim astrocitima i mikroglia stanicama, kurkumin je smanjio lipopolisaharidom (LPS) induciranu proizvodnju proupalnih medijatora IL-1 β , TNF- α , MCP-1 i monocitnog upalnog proteina-1 (*engl. monocyte inflammatory protein-1, MIP-1 α*). Prema rezultatima ovog istraživanja, Chen i sur. navode da bi kurkumin mogao uz protuupalne učinke imati i antinociceptivne učinke u štakora s monoartritisom što ukazuje na novu mogućnost primjene kurkumina u terapiji boli (128).

Jia i sur. povezali su poboljšanja u cijeljenju rana *in vivo* (životinjski model) sa smanjenjem upalnih markera u ranama. Kurkumin je apliciran intravenski prije ranjavanja u dozama od 6 $\mu\text{g}/\text{kg}$, 30 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ili 60 $\mu\text{g}/\text{kg}$, a rezultati studije pokazali su poboljšano zacjeljivanje rana u ovisnosti o dozi te smanjenje proupalnih medijatora IL-1, IL-6 i IL-8. Iako navode da su potrebna daljnja istraživanja u pogledu optimizacije doze kod liječenja rana i ishemijskim i ishemijsko – reperfuzijskim uvjetima, rezultati ovog istraživanja podržavaju primjenu kurkumina u svrhu poboljšanja cijeljenja rana (129).

In vitro i *in vivo* (životinjski model) istraživanja pokazala su da protuupalno djelovanje kurkumina može imati zaštitnu ulogu kod poremećaja epitelne barijere genitalne sluznice, blokira replikaciju virusa humane imunodeficijencije (*engl. human immunodeficiency virus, HIV*) i virusa herpesa (*lat. herpes simplex virus, HSV*) te smanjuje proizvodnju upalnih citokina i kemokina (130,131). *In vitro*, izlaganje proteinu ovojnice HIV-a, odnosno, glikoproteinu 120 (gp120) dovelo je do poremećaja funkcije epitelne barijere i značajno povećane stope prijenosa virusa preko genitalnog epitela (130). HIV izravno oštećuje genitalnu mukoznu barijeru, rezultirajući virusnom translokacijom. Vežanje HIV-1 gp120 na genitalne epitelne stanice rezultira proizvodnjom proupalnih citokina, a smatra se da upala posreduje poremećaju genitalne mukozne barijere. Ferreira i sur. izvijestili su da je kurkumin zaustavio gp120 –

posredovanu indukciju proupalnih citokina i kemokina - TNF- α , IL-6, IL-8, interferonom gama-inducirani protein-10 (*engl. interferon gamma-induced protein-10, IP – 10*) i RANTES (*engl. regulated on activation, normal T-cell expressed and secreted*) te je spriječio gp120 – posredovan poremećaj integriteta epitelne barijere (131).

Herpes simplex virus tip 2 (HSV-2) smatra se jednim od najraširenijih spolno prenosivih virusa, a predstavlja i čimbenik rizika za infekciju virusom HIV-a. U *in vivo* studiji na životinjskom modelu Vitali i sur. ispitivali su učinak aplikacije nanoformulacije kurkumina različitim putevima *in vivo* (oralno, intraperitonealno ili intravaginalno) na smanjenje upale i težine infekcije HSV-2 virusom u ženskoj reproduktivnoj sluznici. Kurkumin je apliciran u jednokratnim dozama od 0,5 mg (topikalno) i 1,25 mg (oralno ili intraperitonealno), a rezultati su pokazali da je topikalna primjena kurkumina smanjila lokalne upalne promjene vaginalne sluznice te smanjila proizvodnju IL-6, TNF- α , i MCP-1, dok takvi učinci nisu zamijećeni kod oralne i intraperitonealne primjene. Ovi rezultati ukazuju na snažan protuupalni potencijal topičke primjene kurkumina kod upala vaginalnog trakta (130).

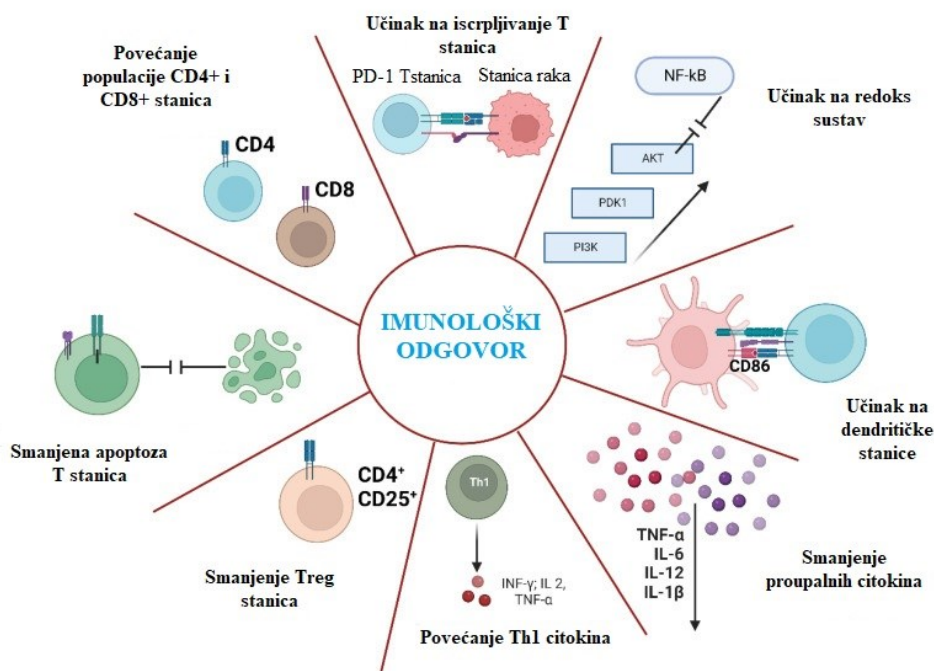
Zhang i sur. ispitivali su učinak kurkumina na ishode letalne upale pluća izazvane bakterijom *Klebsiella pneumoniae*. *In vivo*, na životinjskom modelu, kurkumin je apliciran direktno u pluća u obliku u vodi topljive formulacije kurkumina (kurkumin u kompleksu s hidroksialkilom supstituiranim γ -ciklodekstrinom – CDC). Također, u ovoj studiji je ispitivan i učinak kurkumina na staničnoj razini, odnosno *in vitro* na liniji ljudskih plućnih epitelnih stanica (A549). Rezultati su pokazali da je primjena kurkumina u CDC formulaciji dovela do smanjenja IL-1 β , IL-6, TNF- α i MCP-1 te je značajno smanjila ekspresiju NF- κ B na razini proteina i na razini transkripta. Autori navode da je izravna isporuka kurkumina u CDC formulaciji sigurna i učinkovita terapija gram-negativne upale pluća na životinjskom modelu te sugeriraju daljnja istraživanja u svrhu procjene uloge CDC formulacije kurkumina u liječenju ljudske upale pluća i s njom povezanih komplikacija poput akutnog respiratornog distres-sindroma (132).

Prekomjerna tjelesna masa i pretilost glavni su čimbenici rizika za razvoj kroničnih nezaraznih bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, dijabetes melitus tip 2, kolelitijaza, nealkoholna bolest jetre i neke zloćudne bolesti (95,133). Kod pretilosti je prisutna kronična upala niskog stupnja te se smatra da je takva upala ključni čimbenik u patogenezi kroničnih bolesti. Upalni odgovor pojačava se i lučenjem kemokina i citokina od strane disfunkcionalnih adipocita (134), a IL-6 i TNF- α smatraju se najvažnijim citokinima odgovornima za kroničnu

upalu niskog stupnja (135). Inhibicijom signalnih puteva poput NF- κ B i signalnih puteva ovisnih o TLR4, proizvodnje proupalnih citokina poput IL-1 β i TNF- α te aktivacijom PPAR γ , kurkumin ispoljava protuupalne učinke te mnogi autori sugeriraju da bi kurkumin mogao predstavljati učinkovito sredstvo u liječenju kroničnih nezaraznih bolesti povezanih s kroničnom upalom (136).

U post – hoc analizi randomiziranog kontroliranog ispitivanja, Panahi i sur. ispitivali su učinak kurkumina na koncentracije serumskih citokina u ispitanika s metaboličkim sindromom. Kurkumin je administriran oralno, u dozi od 1 g kroz 8 tjedana. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da je, u odnosu na placebo skupinu, skupina koja je primala suplementaciju kurkuminom imala značajno niže razine serumskih citokina, odnosno, TNF- α , IL-6, transformirajući faktor rasta beta (*engl. transforming growth factor beta, TGF- β*) i MCP-1. Rezultati ove analize govore u prilog protuupalnih učinaka kurkumina te podržavaju njegovu primjenu u osoba s metaboličkim sindromom (135).

Kurkumin svoje imunomodulatorne učinke ostvaruje regulacijom efektorskih stanica imunološkog sustava, poput B stanica, T stanica, makrofaga, stanica prirodnih ubojica (*engl. natural killer cells, NK*) i dendritičkih stanica te putem humoralnih regulatora kao što su TGF- β i interleukin-10 (IL-10). Kurkumin inhibira regulatorne T stanice (Treg) i stimulira efektorske T stanice (137). IL-10 je imunosupresivni i protuupalni citokin koji luče stanice stečenog i urođenog imuniteta (NK stanice, makrofagi, Treg, neutrofili, B stanice, CD8+ T stanice i druge), a istraživanja su pokazala da kurkumin može potaknuti njegovu ekspresiju i proizvodnju. IL-10 inhibira proizvodnju proupalnih citokina, povećava diferencijaciju Treg, pojačava aktivaciju i proliferaciju B stanica, mastocita i timocita te inhibira aktivaciju i proliferaciju T stanica (138).



Slika 12. Efektori imunološkog sustava i utjecaj kurkumina na njihov status i aktivnost (137).

Shinde i sur. istraživali su (*in vivo*, na životinjskom modelu) učinak kurkumina na ostarjele hematopoetske matične stanice te na imunološki profil. Istraživanje je potaknuto saznanjima da starenje utječe na funkcionalnost hematopoetskih matičnih stanica (HMS), a jedan od važnih čimbenika uspješne transplantacije HMS je njihova regenerativna sposobnost koja starenjem slabi. Stoga osobe starije životne dobi nisu poželjni kao donori HMS, što značajno smanjuje broj potencijalnih donora. Također, iako nisu imunodeficijentne, činjenica je da starije osobe imaju oslabljen imunološki profil. Rezultati ovog istraživanja pokazali su da kurkumin poboljšava funkcionalnost ostarjelih HMS i smanjuje ekspresiju programirane stanične smrti-1 (*engl. programmed cell death 1, PD-1*) na citotoksičnim T limfocitima, inhibicijskom koreceptoru koji igra važnu ulogu u autoimunosti. Autori navode da bi ovi rezultati mogli doprinijeti povećanju kohorte donora matičnih stanica ali i poboljšanju imunološkog statusa osoba starije životne dobi (139).

In vitro istraživanje pokazalo je da kurkumin može modulirati polarizaciju makrofaga putem inhibicije TLR4 receptora i njegovih signalnih puteva. TLR4 regulira ekspresiju upalnih citokina posredstvom NF-κB, dok interferon γ (IFN γ) sinergistički pojačava aktivnost makrofaga povećanjem aktivacije upalnih citokina indukcijom TLR. U patogenezi ateroskleroze, smatra se da je upala posredovana TLR4 jedan od ključnih faktora upale a

makrofagi izvedeni iz monocita imaju važnu ulogu u inicijaciji i progresiji bolesti. M1 fenotip makrofaga se smatra aterogenim i proupalnim dok su M2 makrofagi su ateroprotektivni i djeluju protuupalno - njihova diferencijacija je inducirana selektivnom ekspresijom gena kroz različite signalne puteve, stoga je ovo istraživanje bilo usmjereno na molekularne mehanizme djelovanja kurkumina na polarizaciju makrofaga putem signalizacije TLR4 – MAPK/NF- κ B. Rezultati su pokazali da je kurkumin, u ovisnosti o dozi, inhibirao izlučivanje TNF α , IL-6 i IL-12B (p40) i ekspresiju gena te polarizaciju M1 makrofaga. Također, kurkumin je značajno inhibirao aktivaciju MAPK/NF- κ B i polarizirao M1 makrofage prema M2 fenotipu putem inhibicije signalnog puta TLR4/MAPK/NF- κ B. Prema ovim rezultatima, kurkumin bi mogao biti potencijalno terapijsko sredstvo za liječenje ateroskleroze (140).

In vivo studija s ljudima oboljelima od kronične limfocitne leukemije (stadij 0/1 prema Rai klasifikaciji) ispitala je utjecaj kurkumina na broj ukupnih limfocita, T stanice i NK stanice. Golombick i sur. izvijestili su da je nakon oralne administracije 2 g/dan kurkumina u trajanju od 6 mjeseci rezultiralo smanjenjem ukupnog broja limfocita te povećanje broja T stanica (CD4 i CD8) i NK stanica kod ispitanika koji su imali pozitivan odgovor na terapiju (141).

Tablica 4. Protuupalni i imunomodulatorni učinci kurkumina

<i>Vrsta istraživanja</i>	<i>Doza/trajanje tretmana</i>	<i>Rezultati</i>	<i>Referenca</i>
<i>In vitro</i> <i>In vivo</i> (životinjski model)	In vivo: 100 mg/kg, 60 dana <i>In vitro</i> : 5 μ M, 4h prije stimulacije stanica s IL-4	<i>In vivo</i> , kurkumin je značajno smanjio razine: IL-4, IL-5, IL-13 i TNF- α , reducirao ekspresiju MCP-1 i inhibirao aktivaciju NF- κ B signalnog puta putem regulacije PPAR γ <i>In vitro</i> : kurkumin je inhibirao aktivaciju NF- κ B signalnog puta, reducirao ekspresiju MCP-1 i pojačao ekspresiju PPAR γ	(124)
<i>In vitro</i>	40 μ M, 1h prije stimulacije stanica s TNF- α	Kurkumin značajno inhibira proizvodnju IL-6, IL-8 i MMP	(127)
<i>In vitro</i> <i>In vivo</i> (životinjski model)	<i>In vivo</i> : oralno – 50, 100 i 200 mg/kg, 10 dana. Intratekalno – 0,1 mg i 1 mg, 3 dana <i>In vitro</i> : 10 μ M i 25 μ M, 30 minuta prije stimulacije stanica s LPS-om	<i>In vivo</i> : Oralna primjena kurkumina je smanjila preosjetljivost na bol, dok je intratekalna primjena smanjila i aktivaciju spinalnih glijja stanica te proizvodnju IL-1 β , MIP-1 α i MCP-1. <i>In vitro</i> : Kurkumin je pri koncentraciji od 25 μ M značajno smanjio proizvodnju IL-1 β , TNF- α , MCP-1 i MIP-1 α .	(128)
<i>In vivo</i> (životinjski model)	Intravenski, u dozama od 6 μ g/kg, 30 μ g/kg ili 60 μ g/kg	Kurkumin je poboljšao cijeljenje rana u neishemijskim, ishemijskim i ishemijsko-reperfuzijskim stanjima te smanjio proizvodnju IL-1, IL-6 i IL-8.	(129)

<i>In vitro</i>	5 μ M i 50 μ M, 1h prije ekspozicije rekombinantnom gp120 ili HIV-u	Kurkumin djeluje zaštitno na očuvanje integriteta genitalne mukozne sluznice. Kurkumin sprječava gp 120 posredovanu indukciju TNF- α , IL-6, IL-8, IP-10 i RANTES	(131)
<i>In vivo</i> (životinjski model)	Doza: 0,5 mg topikalno, 1,25 mg oralno ili intraperitonealno, jednokratne doze	Lokalna (topikalna) primjena kurkumina smanjila je upalne promjene i proizvodnju IL-6, TNF- α , i MCP-1	(130)
<i>In vitro</i> <i>In vivo</i> (životinjski model)	<i>In vivo</i> : 30 mg/30 μ L CDC, 2h prije i 2, 6 i 24h nakon ekspozicije <i>K. pneumoniae</i> <i>In vitro</i> : 200 μ M CDC, 2h prije ekspozicije <i>K. pneumoniae</i>	Primjena kurkumina je smanjila IL-1 β , IL-6, TNF- α i MCP-1 te je značajno smanjila ekspresiju NF- κ B na razini proteina i na razini transkripta	(132)
<i>In vivo</i> (ljudi)	1 g, 8 tjedana	Kurkumin je značajno smanjio razine TNF- α , IL-6, TGF- β i MCP-1	(135)
<i>In vivo</i> (životinjski model)	Oralno: 25 mg/kg, 5 dana tjedno, 4 tjedna Intraperitonealno: 3mg/100 μ L, svaku drugi dan, 20 dana (10 injekcija)	Kurkumin smanjuje apoptozu ostarjelih HMS, povećava ekspresiju glasničke RNK koja inducira autofagiju u HMS, jača regenerativni kapacitet HMS, djeluje na CD3+ i CD8+ citotoksične T limfocite i smanjuje sa starenjem povezanu ekspresiju PD-1 na njima	(139)
<i>In vitro</i>	0, 7, 15 i 30 μ M, 1h prije inkubacije makrofaga s LPS i IFN γ	Kurkumin je, u ovisnosti o dozi, inhibirao izlučivanje TNF α , IL-6 i IL-12B (p40) i ekspresiju gena, polarizaciju M1 makrofaga i aktivaciju signalnog puta TLR4/MAPK/NF- κ B (polarizacija M1 prema M2 fenotipu)	(140)
<i>In vivo</i> (ljudi)	Oralno, 2 g, 6 mjeseci	Terapija kurkuminom rezultirala je smanjenjem ukupnog broja limfocita i povećanjem CD4, CD8 i NK stanica	(141)

4.4.3. Antitumorski učinci kurkumina

Antitumorski učinak kurkumina je zaokupio pažnju znanstvenika te se od svih bioloških učinaka upravo on najviše istražuje. Kurkumin može utjecati na rast tumora djelujući na više signalnih puteva poremećenih u malignim stanicama. Na primjer, utječe na signalne puteve koji imaju ulogu u preživljenju stanica, supresiji tumora te puteve aktivacije kaspaza i protein kinaza (4,10–12). Također, smanjuje prijenos signala i proteine aktivacijske transkripcije koji su bitni za rast, diferencijaciju i preživljenje tumorskih stanica (3,10).

Iako govorimo o antitumorskom učinku, antioksidativni učinci polifenola, pa tako i kurkumina su temelj za njihovo antitumorsko i protuupalno djelovanje. Oksidativni stres koji uključuje stvaranje reaktivnih kisikovih vrsta te slobodnih radikala izravno oštećuje strukturu

DNK i tako povećavaju mogućnost maligne transformacije stanica. Brojne studije dokazale su da polifenoli imaju mogućnost ublažavanja oksidativnog stresa i “hvatanja” ROS i slobodnih radikala, istovremeno povećavajući antioksidativnu obranu organizma te inhibirajući peroksidaciju lipida i puteve ciklooksigenaze (142–144).

Također, brojne studije su pokazale da je kronična upala jedan od predisponirajućih faktora za karcinogenezu – u kohortnoj studiji koja je obuhvaćala osobe oboljele od kolorektalnog karcinoma, povišene razine proupalnih citokina IL-6 i IL-8 predložena je kao prognostički faktor za općenito preživljenje i preživljenje bez relapsa bolesti, odnosno, više razine IL-6 i IL-8 povezane su s lošijom prognozom i ishodom, a autori ove studije povezuju rast tumora i metastaza sa prometastatskim upalnim odgovorom posredovanim TLR i izlučivanjem TNF- α i IL-6 (9,145).

Studije su pokazale da kurkumin može zaustaviti stanični ciklus, inducirati apoptozu i smanjiti ekspresiju antiapoptotičkih proteina Bcl-2 i Bcl-xL, inhibirati NF- κ B i Wnt/ β -katenin signalne puteve, modulirati aktivaciju proteasoma te djelovati kao epigenetski modulator na utječući na metilaciju DNK, acetilaciju histona i ekspresiju mikroRNK (miRNK) (146). Epigenetska modulacija kurkumina bit će detaljnije opisana u zasebnom poglavlju.

STAT 3 je transkripcijski faktor aktiviran u mnogim vrstama karcinoma, a smatra se da igra ključnu ulogu u upalom posredovanoj tumorigenezi. Prekomjerna i trajna aktivacija STAT3 dovodi do otpornosti na apoptozu, preživljavanja stanica i njihove proliferacije i time utječe na razvoj i progresiju bolesti. U *in vitro* studiji Hahn i sur. pokazali su da kurkumin inhibira STAT3 signalizaciju i inducira apoptozu H-Ras transformiranim epitelnim stanicama ljudske dojke (H-Ras MCF10A), a kao pretpostavljeno mjesto za vezanje kurkumina identificirali su cisteinski ostatak 259 STAT3. Kurkumin je, u koncentraciji od 25 μ M, značajno smanjio razine fosforiliranog STAT3 i potaknuo cijepanje poli(adenozin difosfat (ADP)-riboza) polimeraze (PARP) u H-Ras MCF10A stanicama. Također, zabilježeno je da je kurkumin značajno inhibirao ekspresiju STAT3 luciferaze te potisnuo ekspresiju survivina, Bcl-2 i Bcl-xL proteina. Rezultati ove studije ukazuju da kurkumin svoje antitumorske i protuupalne učinke ispoljava ciljajući STAT3 signalizaciju, odnosno, može izravnom interakcijom zaustaviti abnormalnu aktivaciju STAT3 te inhibirati karcinogenezu dojke posredovanu STAT3 transkripcijskim faktorom (147).

Tirozin kinaze (TK) igraju važnu ulogu u tumorigenezi, a njihova je aktivnost povezana s razvojem i progresijom karcinoma. Neke od njihovih uloga u staničnoj signalizaciji odnose

se na stimulaciju rasta i proliferaciju stanica, kontrolu staničnog ciklusa te na inhibiciju apoptoze, a (epi)genetske promjene u ekspresiji kinaza često su uzrok poremećenoj kontroli rasta stanica i poticanju onkogene prirode rasta. Istraživanja su pokazala da kurkumin može izravno inhibirati neke tirozin kinaze i/ili njihovu fosforilaciju (što uvjetuje njihovu aktivnost) a modulira i o TK ovisne puteve (Tablica 5.) (148).

Tablica 5. Učinci kurkumina na tirozin kinaze. Prilagođeno prema (148)

Tirozin kinaza	Uloga	Učinak kurkumina
Receptor epidermalnog faktora rasta (<i>engl. epidermal growth factor receptor, EGFR</i>)	Proliferacija, angiogeneza migracija, adhezija, preživljenje	Inhibicija aktivnosti EGFR
Inzulinu sličan faktor rasta (<i>engl. insulin-like growth factor, IGF</i>)	Progresija karcinoma, proliferacija	Inhibicija fosforilacije IGF-1 receptora, inhibicija ekspresije gena IGF-1 receptora
Receptor vaskularnog epidermalnog faktora rasta (<i>engl. vascular epidermal growth factor receptor, VEGFR</i>)	Angiogeneza, vaskularna permeabilnost, onkogeneza	Smanjenje ekspresije VEGF, VEGFR, i K-ras
Receptor faktora rasta fibroblasta (<i>engl. fibroblast growth factor receptor, FGFR</i>)	Procesi embrionalnog razvoja stanica, onkogeneza, proliferacija, angiogeneza, popravak i regeneracija tkiva, rezistencija na lijekove	Indirektno djelovanje, putem signalnih puteva ovisnih o FGFR
Receptor trombocitnog faktora rasta (<i>engl. platelet-derived growth factor receptor, PDGFR</i>)	Regulacija rasta i preživljenja stanica, popravak tkiva, proliferacija, diferencijacija i migracija	Inhibicija PDGF (u antioksidativnom kontekstu)
Receptor faktora rasta hepatocita (<i>engl. hepatocyte growth factor receptor (HGFR)/Met receptor</i>)	Proliferacija, migracija, invazija, promovira angiogenezu, djeluje anti-apoptotički	Inhibicija HGF, smanjenje aktivacije HGF putem inhibicije AP-1
Receptor tirozin protein kinaze neidentificiranog djelovanja (AXL kinaza)	Invazivnost, metastaze, rezistencija na lijekove	Smanjuje razine Axl proteina, smanjuje aktivnost Axl promotora, reducira razine AXL kinaze
Homolog virusnog onkogeni mišje leukemije Abelson (<i>engl. Abelson murine leukemia viral oncogene homologue, ABL kinaza</i>)	Diferencijacija i dijeljenje stanica, adhezija, odgovor na stres	Smanjuje ekspresiju ABL
Fokalna adhezijska kinaza (FAK)	Regulira preživljenje stanica karcinoma, regulacija matičnih stanica karcinoma	Inhibicija fosforilacije FAK, suprimira aktivnost FAK
Janus kinaza (JAK)	Regulacija embrionalnih razvojnih procesa, kontrola održavanja matičnih stanica, hematopoeze i upalnog odgovora	Inhibicija JAK, inhibicija JAK/STAT signalnog puta
Protoonkogeni tirozin protein kinaza (Src kinaza)	Prijenos staničnih signala uključenih u preživljavanje stanice, mitogeneza, reorganizacija citoskeleta i adhezije, migracija stanica, invazija	Direktna inhibicija Src, inhibicija enzimske aktivnosti Src kinaze

Različiti ionski kanali poput Ca^{2+} propusnih kanala, K^{+} kanala, Na^{+} kanala i anionskih kanala uključeni su u rast tumora i nastanak metastaza – ekspresija i aktivnost ionskih kanala se u procesu razvoja tumora mijenjaju, a te su promjene u uskoj vezi s proliferacijom stanica i njihovom apoptozom (149). Stoga neki autori sugeriraju da bi kurkumin mogao ostvarivati antitumorske učinke i svojim utjecajem na ionske kanale. Liu i sur. su ispitali postoji li veza između kalijevog kanala osjetljivog na adenzin trifosfat (K_{ATP}) i antiproliferativnih učinaka kurkumina protiv karcinoma želuca, *in vitro* (stanice SGC-7901) i *in vivo* na životinjskom modelu (mišji ksenograft). Rezultati su pokazali da kurkumin inhibira proliferaciju stanica karcinoma ometanjem otvaranja K_{ATP} , potiče gubitak potencijala (destabilizaciju) mitohondrijske membrane (MMP) i apoptozu stanica, dok je *in vivo* kurkumin pokazao inhibični učinak na težinu ksenografta (150). Huang i sur. istraživali su ulogu kloridnih kanala u regulaciju apoptoze izazvane kurkuminom također *in vitro* (*engl. Michigan Cancer Foundation-7, MCF-7*; ljudske stanice karcinoma dojke). Kloridni kanali smatraju se jednim od regulatora stanične apoptoze – na primjer, povećana ekspresija kloridnih kanala ima važnu ulogu u hipoglikemijom induciranoj apoptozi hipokampalnih neurona. Prema rezultatima ovog istraživanja, kurkumin je djelovao toksično na MCF-7 stanice i aktivirao struju kloridnih iona u stanici. U kombinaciji s blokatorom kloridnih kanala, kurkumin je značajno inducirao apoptozu stanica te autori sugeriraju da bi kloridni kanali radi njihove uloge u regulaciji kurkuminom inducirane inhibicije proliferacije mogli predstavljati novu terapijsku metu u liječenju karcinoma (151).

Imunomodulatorni učinci kurkumina također bi mogli biti u podlozi njegova antitumorskog učinka. Liao i sur. su u *in vitro* i *in vivo* studiji pokazali da kurkumin potiče antitumorski imunološki odgovor kod karcinoma skvamoznih stanica jezika. *In vitro*, kurkumin je inhibirao proliferaciju stanica i ekspresiju liganda programirane stanične smrti 1 (*engl. programmed death ligand 1, PD-L1*) i fosforiliranog STAT3 ($\text{p-STAT3}^{\text{Y705}}$), a isti rezultati dobiveni su i *in vivo*. Također, *in vivo*, kurkumin je inhibirao rast tumora i pojačao antitumorski imunološki odgovor (porast CD8^{+} T stanica) te smanjio populaciju imunosupresivnih stanica (Treg i mijeloidnih supresorskih stanica (*engl. myeloid derived suppressor cells, MDSC*)). Zaključci ovog istraživanja su da kurkumin može potaknuti antitumorski imunološki odgovor putem PD-L1 posredovanog STAT3 signalnog puta, povećanjem CD8^{+} T stanica i smanjenjem Treg i MDSC (152).

Serin/treonin protein kinaza B (PKB), poznata i kao Akt ima važnu ulogu u onkogenezi posredovanoj fosfoinozimid-3-kinazom (PI3K) (153). Ciljna molekula na koju se veže lijek

rapamicin u sisavca (*engl. mammalian target of rapamycin, mTOR*) također pripada skupini serin/treonin kinaza, sudjeluje u regulaciji autofagije te je glavni efektor signalnog puta PI3K/Akt/mTOR, a pretjerano aktivirana signalizacija mTOR uključena je u proliferaciju stanica, njihovu transformaciju i preživljavanje (154). Smatra se da signalni put PI3K/Akt/mTOR pridonosi patogenezi tumora svojom ulogom u staničnom metabolizmu, proliferaciji stanica, progresiji staničnog ciklusa, apoptozi, autofagiji i angiogenezi. Signalni put PI3K/Akt/mTOR predstavlja jedan od glavnih puteva preživljavanja stanica koji je abnormalno reguliran u stanicama raka, a njegova inhibicija mogla bi imati potencijal u izazivanju stanične smrti (155).

Borges i sur. izvijestili su o inhibitornom učinku kurkumina na PI3K/Akt/mTOR signalni put. Istraživanje je provedeno *in vitro*, na stanicama karcinoma glave i vrata, a rezultati su pokazali da kurkumin smanjuje vijabilnost stanica u ovisnosti o dozi, zaustavlja stanični ciklus u G2/M fazi te inhibira PI3K/Akt/mTOR signalni put i utječe na ekspresiju proteina koji su s njim povezani (156). Još jedna studija potvrdila je inhibitorne učinke kurkumina na PI3K/Akt/mTOR signalni put. Putem inhibicije PI3K/Akt/mTOR, kurkumin je modulirao apoptozu i autofagiju u stanicama ljudskog karcinoma pluća *in vitro* te tako pokazao antitumorske učinke (155). Također, Hu i sur. su, prema rezultatima dobivenim *in vitro* i *in vivo*, izvijestili o sposobnosti kurkumina da zaustavi stanični ciklus u G2/M fazi, inducira apoptozu i inhibira angiogenezu u karcinomu skvamoznih stanica glave i vrata putem aktivacije signalnog puta ataksija-teleangiektazija mutiranog gena (ATM)/kontrolne točke kinaze 2 (*engl. checkpoint kinase 2, Chk2*)/p53 (tumor supresorski protein kodiran genom TP53). *In vivo*, kurkumin je usporio rast tumora i smanjio gustoću tumorskih mikrožila (inhibicija angiogeneze). Rezultati ovog istraživanja sugeriraju da bi signalni put ATM/Chk2/p53 mogao predstavljati terapijsku metu za kurkumin u prevenciji i liječenju karcinoma skvamoznih stanica glave i vrata (157).

JAK2/STAT3 još je jedan signalni put koji igra ulogu u inicijaciji i razvoju tumora, a aktivni STAT3 povezuje se s lošijom prognozom bolesti. Abnormalna ekspresija ovog signalnog puta u stanicama inicijatorima raka (koje se još nazivaju i matičnim stanicama raka (*engl. cancer stem cells, CSC*)) može potaknuti inicijaciju karcinoma. *In vitro* i *in vivo* (životinjski model) istraživanje pokazalo je da je kurkumin inhibirao proliferaciju stanica i formiranje staničnih kolonija te inhibirao signalni put JAK2/STAT3 putem inhibicije p-JAK2 i p-STAT3, time potiskujući svojstva stanica karcinoma pluća slična matičnim stanicama (158).

Kurkumin može inhibirati proliferaciju stanica i inducirati apoptozu i putem signalnih puteva c-Jun N-terminalne kinaze (JNK), NF- κ B i matriks metaloproteinaze – 9 (MMP-9), kao što su pokazali rezultati *in vitro* studije na stanicama ljudskog osteoklastoma, odnosno gigantocelularnog tumora (GCT). Kaspaza-3 je proteaza cistein – asparaginska kiselina koja ima enzimsku funkciju na kraju intrinzične apoptotičke kaskade, odnosno, izvršava staničnu smrt (159). MMP-9 pripada klasi proteolitičkih enzima, a utvrđeno je da ima važnu ulogu u invaziji stanica raka, metastazama i angiogenezi (160,161). JNK sudjeluje u regulaciji proliferacije i apoptoze, dok se stupanj aktivnosti NF- κ B povezuje sa stupnjem malignosti tumora (niža aktivnost je zamijećena kod benignih tumora). *In vitro*, rezultati su pokazali da kurkumin povećava aktivnost kaspaze-3, smanjuje vijabilnost stanica i inducira apoptozu. Također, kurkumin je inhibirao aktivnost NF- κ B i ekspresiju gena MMP-9 te aktivirao JNK signalni put (smanjena aktivnost JNK povezuje se s većom vitalnošću tumorskih stanica) (160).

Pregledom literature utvrđeno je da brojne *in vitro* i *in vivo* studije govore u prilog antitumorskih učinaka kurkumina te se ističe potreba za daljnjim istraživanjima kako bi se potvrdili poznati i utvrdili nepoznati mehanizmi antitumorskog djelovanja kurkumina.

Tablica 6. Antitumorski učinci kurkumina

Vrsta istraživanja	Doza/koncentracija kurkumina	Mehanizam antitumorskog učinka	Referenca
<i>In vitro</i>	25 μ M	Kurkumin inhibira fosforilaciju STAT3, ekspresiju STAT3 luciferaze, ekspresiju survivina, Bcl-2 i Bcl-xL, zaustavlja abnormalnu aktivaciju STAT3 i inducira apoptozu u H-Ras MCF10A stanicama	(147)
<i>In vitro</i> <i>In vivo</i> (životinjski model)	<i>In vivo</i> : peritumoralne injekcije, 50 mg/kg, dva puta dnevno tijekom 2 tjedna <i>In vitro</i> : 15, 30 i 60 μ mol/L	Kurkumin inhibira proliferaciju stanica karcinoma ometanjem otvaranja K_{ATP} , potiče gubitak potencijala mitohondrijske membrane i apoptozu stanica	(150)
<i>In vitro</i>	6,25, 12,5, 25 i 50 μ mol/L za procjenu toksičnosti 12,5 μ mol/L za procjenu indukcije apoptoze	Kurkumin ispoljava toksičnost prema MCF-7 stanicama u ovisnosti o dozi. Kurkumin može potaknuti struju kloridnih iona, a u kombinaciji s blokatorom kloridnih kanala značajno inducira apoptozu MCF-7 stanica	(151)
<i>In vitro</i> <i>In vivo</i> (životinjski model)	<i>In vitro</i> : 5 μ M i 10 μ M <i>In vivo</i> : terapija kurkuminom kroz 4 uzastopna tjedna	Kurkumin je inhibirao proliferaciju stanica i ekspresiju PD-L1 i p-STAT3 ^{Y705} , <i>in vitro</i> i <i>in vivo</i> . a isti rezultati dobiveni su i <i>in vivo</i> . <i>In vivo</i> : inhibicija rasta tumora, porast CD8 ⁺ T stanica, smanjenje Treg i MDSC	(152)

<i>In vitro</i>	0.75–50 μ M	Kurkumin smanjuje vijabilnost stanica, zaustavlja stanični ciklus u G2/M fazi, inhibira PI3K/Akt/mTOR signalni put	(156)
<i>In vitro</i>	0–40 μ M	Kurkumin je inhibirao proliferaciju i inducirao apoptozu i autofagiju A549 stanica, te blokirao puteve prijenosa signala PI3K/Akt/mTOR	(155)
<i>In vitro</i> <i>In vivo</i> (životinjski model)	<i>In vitro</i> : 0, 10, 20 i 40 μ M <i>In vivo</i> : 40 mg/kg, intraperitonealne injekcije (svaki drugi dan kroz 2 tjedna)	Kurkumin inhibira proliferaciju i formiranje kolonija NCI-H460 stanica, inhibira rast tumora, inhibira JAK2/STAT3 signalni put	(158)
<i>In vitro</i> <i>In vivo</i> (životinjski model)	<i>In vitro</i> : 5 μ M ili 10 μ M <i>In vivo</i> : 200 mg/kg, oralno, kroz 4 tjedna	Kurkumin zaustavlja stanični ciklus u G2/M fazi, inducira apoptozu i inhibira angiogenezu putem aktivacije ATM/Chk2/p53 signalnog puta	(157)
<i>In vitro</i>	0, 10, 20, 40 and 80 μ M	Kurkumin inhibira proliferaciju stanica GCT, inducira apoptozu, inhibira MMP-9 i NF- κ B i aktivira JNK signalne puteve	(160)

4.4.4. Kurkumin kao epigenetski modulator kod karcinoma

Epigenetika proučava kako geni i njihovi produkti utječu na fenotip organizma (142). Ovaj termin uveo je Waddington, 1942. godine, a koristio ga je za opisivanje unutarnjih i vanjskih interakcija okoliša i gena koji dovode do razvoja fenotipa (162). Danas se epigenetika formalno definira kao nasljedna promjena u ekspresiji gena ili kromosomskoj stabilnosti putem metilacije DNK te modifikacije histona i ekspresije nekodirajuće mikroRNK (*engl. microribonucleic acid, miRNA*), bez promjena DNK sekvence (162,163). Kovalentne epigenetske modifikacije DNK i histona kooperativno reguliraju strukturu kromatina i ekspresiju gena (164).

Epigenetski mehanizmi su nasljedni i reverzibilni, a njihov poremećaj može dovesti do promjena u funkciji gena te maligne transformacije stanica - pretpostavka je da se aberantne epigenetske modifikacije javljaju u vrlo ranoj fazi neoplastičnog razvoja. Metilacija DNK, RNK, modifikacija histona i miRNK te remodeliranje nukleosoma i kromatina kontroliraju ekspresiju gena i smatra se da igraju vrlo važnu ulogu u napredovanju bolesti kod ljudskih karcinoma te imaju utjecaj na razvoj metastaza (162,163,165).

Metilacija DNK je kemijska modifikacija, posredovana enzimom DNK metiltransferazom (DNMT), koja regulira mnoge stanične procese, uključujući transkripciju,

strukturu kromatina i embrionalni razvoj, ekspresiju epigenetskih gena, genomsko utiskivanje, utišavanje transpozona, inaktivaciju X kromosoma te stabilnost genoma (166,167). Metilacija DNK ima važnu ulogu u patogenezi brojnih bolesti, a za razliku od genske mutacije, metilacija DNK predstavlja reverzibilnu epigenetsku modifikaciju, odnosno, modifikaciju DNK dodatkom metilne skupine na 5. atom ugljika citozina (pri čemu nastaje 5 – metilcitozin, 5mC) (163,168,169). Smatra se jednom od najvažnijih epigenetskih modifikacija, bez promjena u sekvenci DNK, te je često povezana s inhibicijom ekspresije gena (170). DNK se metilira na citozinskim ostacima koji prethode gvaninima u polinukleotidnom lancu (CpG dinukleotidi) (171). Dodavanje i uklanjanje metilnih skupina u DNK je dinamički reguliran reverzibilan proces, a kataliziraju ga specifični proteini koji modificiraju kromatin (*engl. chromatin-modifying proteins, CMP*) (164). Ljudski genom sadrži približno 3×10^7 CpG dinukleotida, od kojih svaki može postojati u metiliranom ili nemetiliranom obliku (172). Modifikacija kromatina i aktivnost gena može se povezati sa stupnjem metilacije DNK, odnosno, metiliranje DNK inhibira transkripciju gena, a geni koji su uvijek aktivni nisu metilirani (171).

4.4.4.1. Metilacija DNK i karcinom

Tijekom života dolazi do epigenetskih promjena koje uključuju remodeliranje kromatina, post-translacijsku modifikaciju histona te promjene u obrascima metilacije DNA (173). Metilacija DNK povezana je s replikacijom tijekom normalnog rasta stanica i sudjeluje u regulaciji brojnih staničnih mehanizama poput staničnog ciklusa i diferencijacije, stanične apoptoze te popravka DNK (170).

CpG otoci poznati su kao CpG klasteri koji se nalaze na 5' krajevima mnogih ljudskih gena (često se nalaze na promotorima gena) te su gotovo svi nemetilirani (162,173). Metilacija promotorskih CpG otoka vrlo je rijetka u normalnim tkivima ali je česta u stanicama karcinoma (173). Nadalje, u stanicama karcinoma zamijećeni su obrasci metilacije DNK koji se razlikuju od onih u normalnim stanicama - unutar stanica karcinoma prisutna je hipometilacija u regijama niske gustoće CpG te globalna DNK hipometilacija uz locispecifičnu hipometilaciju onkogena i prometastatskih gena dok je podskup CpG otoka koji se nalaze u proksimalnim promotorskim regijama unutar TSG (tumor supresorski gen) regulatornih regija hipermetiliran na način koji je specifičan za stanice karcinoma (167,169,170). Žarišna hipermetilacija TSG može izravno potaknuti utišavanje transkripcije i malignu transformaciju (164). Globalna

hipometilacija DNK uzrokuje kromosomsku nestabilnost, abnormalnu ekspresiju gena te derepresiju utisnutih gena i retrotranspozona, dok su nedavna istraživanja istaknula važnost prekomjerne ekspresije pokretača onkogenih povezanih s hipometilacijom CpG otoka koja je povezana s karcinomom (167).

Genetske promjene CMP-a često su opažene kod humanih karcinoma, vodeći ka aberantnim obrascima metilacije DNK (164) dok je aberantna metilacija promotorskih CpG otoka kod karcinoma povezana s utišavanjem TSG (173). Primjeri utišavanja ekspresije TSG kao posljedica hipermetilacije CpG otoka su glutation S – transferaza P (GSTP1) kod karcinoma prostate, inhibitor kinaze ovisan o ciklinu te BRCA 1 (*engl. Breast Cancer 1*) u oko 12% karcinoma dojke i jajnika, te je također dokazano da se učestalost hipermetilacije GSTP1 povećava s progresijom bolesti. Ovo bi moglo sugerirati da se hipermetilacija DNK može koristiti kao marker za određivanje stadija te predviđanje progresije bolesti (169).

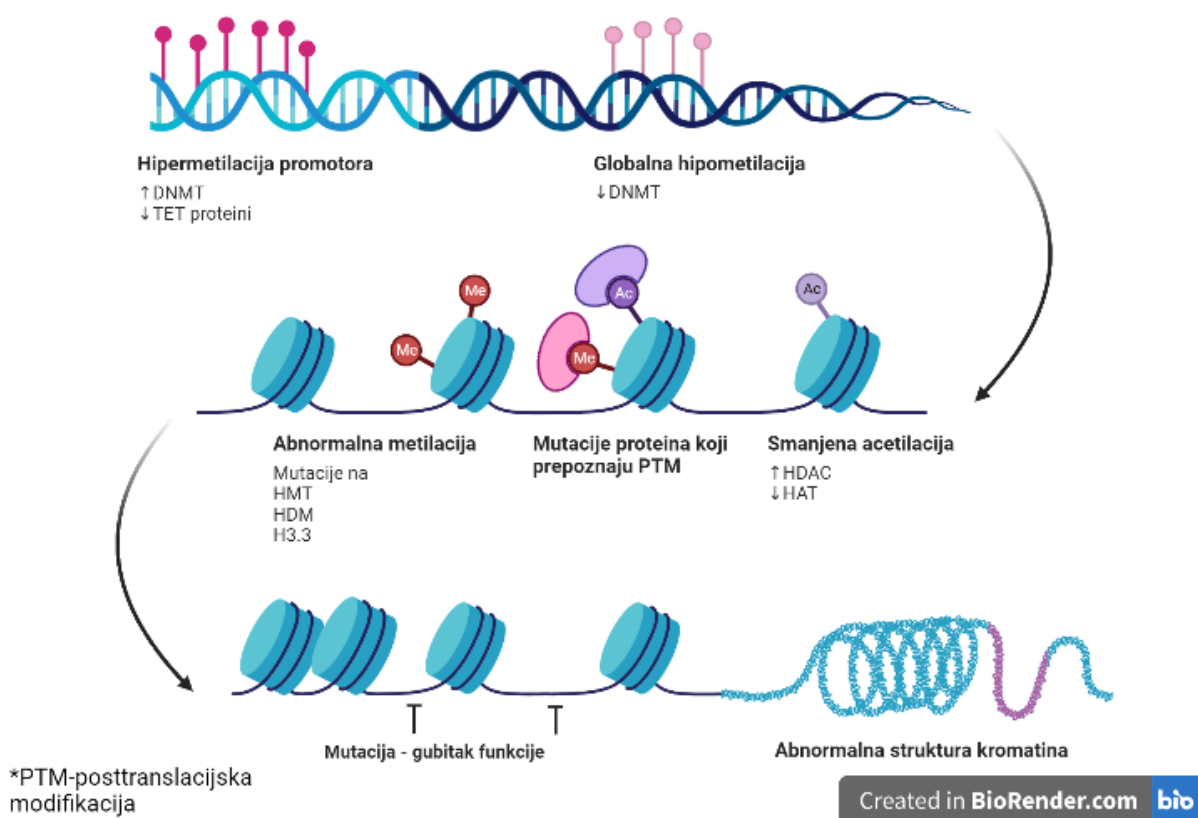
4.4.4.2. Histoni i karcinom

Reverzibilna kovalentna modifikacija histona metilnim i acetilnim skupinama jedan je od važnih mehanizama regulacije kromatina (174). Modifikacije histona uključuju acetilaciju, metilaciju, fosforilaciju i ubikvitinaciju histona, a pod kontrolom su skupine enzima koje uključuju histon acetiltransferaze (HAT) i deacetilaze (HDAC), metiltransferaze (HMT) i demetilaze (HDM), kinaze, fosfataze, ubikvitin ligaze i deubikvitinaze, SUMO ligaze i proteaze (165,175). Ravnoteža između metilacije i demetilacije histona predstavlja temelj normalnog razvoja i funkcioniranja stanica, a poremećaj ovih odnosa može rezultirati onkogenezom i progresijom bolesti (175,176).

Brojne studije su dokazale kako su abnormalna regulacija metilacije histona te metiltransferaza, demetilaza i metil-lizin vezujućih proteina povezane s razvojem mnogih bolesti, pa tako i karcinoma (176,177). Modifikacija histona sudjeluje u regulaciji arhitekture kromatina i regrutiranju transkripcijskih čimbenika specifičnih za stanice (175). Studije su pokazale da modifikacije histona mogu pružiti podatak o prognozi bolesti, pa tako na primjer, oboljeli od karcinoma koji imaju visoke razine trimetiliranog histona 3 lizina 4 (H3K4me3) imaju lošu prognozu, dok su razine H3K27me3 povezane s lošom prognozom, vaskularnom invazijom i veličinom tumora te s višestrukim lokusima tumora i lošom diferencijacijom tumorskih stanica (177).

HAT i HDAC predstavljaju skupine enzima koji kataliziraju reakcije acetilacije rezidua lizina u specifičnim proteinskim supstratima koji uključuju nukleosomske histone i razne transkripcijske faktore. HAT modificiraju histone post-translacijskom acetilacijom specifičnih lizinskih ostataka, stvarajući tako odgovarajući 'histonski kod' za modifikaciju kromatina i poboljšanu dostupnost transkripcijskih faktora DNK. Nasuprot tome, HDAC atenuira proces transkripcije deacetilacijom, a zajedno s HAT čini sustav koji djeluje kao krajnji regulator ekspresije gena (178). U kontekstu karcinoma, inhibitori histon deacetilaze (HDACi) smanjuju aktivnost HDAC te potiču diferencijaciju stanica karcinoma, inhibiraju angiogenezu i induciraju apoptozu. Neki HDACi su odobreni i od strane FDA, kao terapijska sredstva kod određenih karcinoma (177,179)

Metilacija lizina uključuje dodavanje jedne, dvije ili tri metilne skupine na ϵ -dušik bočnog lanca lizina, tvoreći mono-, di- i trimetilirane derivate. Histon lizin metiltransferaze (HMT) su enzimi koji kataliziraju različite događaje metilacije lizina a mutacije, genske translokacije i promjene ekspresije gena koji uključuju ove enzime često se opaža kod karcinoma. (174).



Slika 13. Epigenetske promjene kod karcinoma. Izrađeno u web aplikaciji BioRender.com

4.4.4.3. Epigenetski mehanizmi djelovanja kurkumina

Karcinomi mogu biti uzrokovani abnormalnom epigenetičkom regulacijom, a studije usmjerene na antitumorske učinke polifenola pokazale su da oni igraju jednu od glavnih uloga u regulaciji epigenoma sisavaca putem mehanizama i proteina koji remodeliraju kromatin (142). Epigenetska inaktivacija tumor supresorskih gena (*engl. tumor suppressor genes, TSG*) temeljni je događaj u patogenezi raka kod ljudi. Ovo utišavanje postiže se aberantnim modifikacijama kromatina uključujući DNK hipermetilaciju promotora gena. Iako se točan epigenetski mehanizam djelovanja polifenola poput kurkumina i resveratrola još uvijek istražuje, dokazano je da ovi polifenolni spojevi djeluju inhibitorno na aktivnost i ekspresiju DNK metiltransferaza i reaktivnog RASSF1A (*engl. Ras Association Domain Family 1A*) gena koji je jedan od najčešće hipermetiliranih tumor supresorskih gena u humanom karcinomu (168).

Antitumorski učinci kurkumina mogu se povezati s njegovom sposobnosti da utječe na aktivnost transkripcijskih faktora i ekspresiju gena, ali i na same transkripcijske faktore poput Nrf2, NF- κ B, aktivatorskog proteina – 1 (*engl. activator protein 1, AP-1*), mitogenom aktivirane protein kinaze (MAPK), mTOR (*engl. mammalian target of rapamycin*), Janus kinaze (JAK), faktore rasta kao što su transformirajući faktor rasta α (*engl. transforming growth factor α , TGF α*) i epidermalni faktor rasta (*engl. epidermal growth factor receptor, EGFR*) te na proteine povezane s apoptozom stanica (180).

Osnovu različitih bioloških učinaka kurkumina, pa tako i onog antitumorskog, čine njegova protuupalna svojstva te njegova sposobnost indukcije apoptoze, autofagije i zaustavljanja staničnog ciklusa (115,180). NF- κ B je signalni put koji se smatra proupalnim i protumorogenim, a jedan od glavnih mehanizama djelovanja kurkumina je njegova sposobnost inhibicije transkripcijske aktivnosti NF- κ B signalnog puta, što često dovodi do staničnog apoptotskog odgovora. Kurkumin također pokazuje sposobnost inhibicije transkripcijske aktivnosti AP-1 i indukcije Nrf2 (9,12,17,181).

Rezultati dobiveni u *in vitro* studijama kao i *in vivo* na životinjskim modelima pokazali su sposobnost kurkumina da smanji razine proinflammatoryh medijatora kao što su IL-1, IL-1 β , IL-6, IL-8, IL-17, IL27, TNF- α , iNOS, NO, čimbenik stimulacije kolonije granulocita (G-CSF) i monocitni kemotaktički protein-1 (MCP-1) (115). IL-1 β , IL-6 i TNF- α su integrativni dijelovi kanonske aktivacije NF- κ B signalnog puta, dok je TNF- α jedan od glavnih medijatora upale u

mnogim bolestima i najjači aktivator signalnog puta NF- κ B (9,13,115). Kurkumin modulira ekspresiju TNF- α inhibicijom p300/CREB-specifične acetiltransferaze što dovodi do potiskivanja acetilacije histonskih/nehistonskih proteina, a time i potiskivanja transkripcije (39).

p300 je HAT koji modificira kromatin i povezane transkripcijske faktore i potiče aktivaciju gena. Acetilacija histonskog proteina povezana je s povećanim vezanjem transkripcijskog faktora NF- κ B, dok je acetilacija histona u promotorskim regijama povezana s povećanjem aktivacije NF- κ B s pojačanom acetilacijom RelA/p65 podjedinice NF- κ B (181). U *in vitro* studijama na linijama stanica karcinoma, kurkumin je pokazao sposobnost moduliranja HDAC ili HAT. Na primjer, dokazano je da kurkumin smanjuje aktivnost HAT u stanicama THP-1 (humana akutna monocitna leukemija) hipoacetilacijom p65 na Lys310 i blokiranjem transkripcijske aktivnosti nuklearnog faktora kappa B (142). Također, *in vitro* studije na staničnim modelima pokazale su da kurkumin ima sposobnost smanjenja aktivnosti HAT ali i povećanja razine acetilacije histona i smanjenja ekspresije HDAC – na PC3M liniji stanica raka prostate kurkumin blokira hiperacetilaciju induciranu inhibitorom HDAC (180).

Sawesi i sur. ispitivali su utjecaj kurkumina i njegovog analoga, dimetoksikurkumina, na posttranslacijske modifikacije histona te na aktivnost histon lizin metiltransferaze (*engl. histone lysine methyltransferase, HKMT*) i demetilaze (*engl. histone lysine demethylase, HKDM*). U ovoj studiji, HKMT i HKDM koji ciljaju na H3K4, H3K9 i H3K27 su identificirani kao potencijalne nove mete za kurkumin i njegov analog – smanjenje metilacije H3K4 i H3K9 s posljedičnom ekspresijom gena koja bi mogla doprinijeti njihovom antitumorskom učinku (182).

Nrf2 (*engl. Nuclear factor erythroid 2-related factor 2*) je transkripcijski faktor koji modulira staničnu antioksidativnu obranu putem ekspresije gena uključenih u odgovor organizma na oksidativni stres (183). Na životinjskom modelu, kurkumin je promijenio status metilacije prvih pet CpG u promotorskoj regiji Nrf2 (180).

Kao što je ranije navedeno, metilacija DNK je važna reverzibilna epigenetska modifikacija koja se javlja na CpG dinukleotidima, a posredovana je enzimom DNK metiltransferaza (DNMT). Metilacija DNK uzrokuje promjene u strukturi i stabilnosti DNK, naknadnoj transkripciji te načinu na koji DNK ulazi u interakcije s proteinima, a odnosi se na kemijsku modifikaciju DNK metilnom skupinom pod katalizom metiltransferaze (163,168). U patogenezi karcinoma, hipermetilacijom TSG, odnosno DNK u promotorskoj regiji, dolazi do

njihove inaktivacije, a jedan od najčešće hipermetiliranih CpG otočića TSG nalazi se u promotorskoj regiji RASSF1A gena. Hipermetilacija RASSF1A prisutna je u brojnim karcinomima, a tijekom posljednja dva desetljeća pokazalo se da je RASSF1A često inaktiviran u svim vrstama humanih karcinoma. Kod karcinoma dojke, *in vitro* studija provedena na liniji stanica MCF7 dokazala je da kurkumin pri dozi od 10-20 μ M tijekom 72 sata može povećati razinu ekspresije RASSF1A i smanjiti metilaciju njegovog promotora (168).

Jedna od regulatornih, nekodirajućih RNK je mikro RNK (miRNK), koja na razini RNK sudjeluje u brojnim fiziološkim ali i patološkim staničnim procesima, uključujući i karcinom - tijekom progresije karcinoma, uočena je epigenetska deregulacija miRNK ili gena koji su uključeni u njihovu biogenezu. Uključene su u posttranslacijsko utišavanje gena kontroliranjem translacije glasničke RNK (*engl. messenger ribonucleic acid, mRNA*) u proteine, a izazivaju nasljedne promjene u ekspresiji gena bez promjena u primarnoj sekvenci DNK (163,165,184). Osim inhibicije DNK metiltransferaza, regulacije modifikacije histona i interakcije s transkripcijskim faktorima, kurkumin pokazuje i sposobnost regulacije miRNK (185). miRNK igraju značajnu ulogu u regulaciji biologije stanica karcinoma – utječu na stanični ciklus, diferencijaciju stanica, apoptozu, angiogenezu, invaziju te razvoj tumora i metastaza, stoga se smatra da su nepravilnosti u ekspresiji miRNK povezane s karcinogenezom (185,186). miRNK mogle bi predstavljati nove mete u liječenju karcinoma, a brojne studije potvrdile su regulatorni utjecaj kurkumina na ekspresiju miRNK, stoga bi se kurkumin mogao razmatrati kao potencijalna antitumorska tvar s utjecajem na miRNK u smislu supresije tumorogeneze i razvoja metastaza te indukcije apoptoze stanica (170,186,187).

4.4.5. Ostali biološki učinci kurkumina

Brojna *in vitro* i *in vivo* istraživanja (Tablice 3., 4., 6., i 7.) pokazala su širok spektar bioloških učinaka kurkumina, unatoč kritikama na račun njegove bioraspoloživosti. Osim antioksidativnih, protuupalnih, imunomodulatornih i antitumorskih učinaka te potencijala da djeluje kao epigenetski modulator, kurkumin između ostalog ima i antidijabetičko, antimikrobno, neuroprotektivno (53,188), kardioprotektivno (99), gastroprotektivno (189), antiagregacijsko (3), hepatoprotektivno, nefroprotektivno (1), antiviralno (190) i antifungalno (191) djelovanje.

Antiviralne učinke kurkumin postiže inhibicijom određenih virusnih proteina ili utišavanjem ekspresije gena. Kurkumin također postiže antiviralne učinke putem aktivacije Nrf2 transkripcijskog faktora, koji ima sposobnost deaktivacije NF- κ B i AP-1 signalnih puteva. Putem aktivacije Nrf2/hemeoksigenaza-1 (HO-1) signalnog puta, kurkumin inhibira apsorpciju i replikaciju virusa gripe A (110). U *in vitro* studiji koja je ispitivala antiviralne učinke kurkumina na respiratorni sincicijski virus (RSV), rezultati su pokazali da je kurkumin spriječio replikaciju RSV i epitelne odgovore na njega, bez citotoksičnosti prema tretiranim stanicama. Autori navode da je sprječavanje replikacije RSV najviše uzrokovano inhibitornim učinkom kurkumina na NF- κ B je signalni put, koji igra važnu ulogu u RSV induciranoj respiratornoj patogenezi. Osim inhibicije NF- κ B, kurkumin je spriječio oslobađanje proupalnih citokina i kemokina te inhibirao proteasome i COX2 (192). U drugoj *in vitro* studiji, kurkumin je pokazao antiviralne učinke protiv enterovirusa, odnosno, spriječio je replikaciju enterovirusa 71, značajno potisnuo sintezu virusne RNK, ekspresiju virusnog proteina i smanjio proizvodnju ROS kao produkta virusne infekcije (193).

Smatra se da su neuroprotektivni učinci kurkumina rezultat njegovih učinka na mnoge protuupalne i antioksidativne puteve uključene u neurodegeneraciju (194). U *in vivo* istraživanju na životinjskom modelu, kurkumin je ublažio hipoksično-ishemijsku ozljedu mozga indukcijom Nrf2 i HO-1. Kurkumin je povećao ekspresiju Nrf2 i HO-1, smanjio ozljedu mozga, povećao ekspresiju bazičnog mijelinskog proteina i količinu neuronskih stanica, povećao aktivnost SOD i smanjio razine MDA te inhibirao aktivnost kaspaze-3 (195). U *in vivo* studiji na životinjskom modelu Parkinsonove bolesti, kurkumin je pokazao neuroprotektivne učinke protiv dopaminergičkog oksidativnog oštećenja neurona u supstanciji nigri. Kurkumin je značajno ublažio motoričku disfunkciju i povećao razine ekspresije tirozin hidrolaze u supstanciji nigri. Također, kurkumin je povećao razine glutationa i smanjio aktivnost ROS i MDA. Autori su neuroprotektivne učinke kurkumina povezali s aktivacijom Akt/Nrf2 signalnog puta u dopaminergičkim neuronima štakora s Parkinsonovom bolešću (196).

Starenje je fiziološki proces koji se povezuje i s razvojem kronične upale niskog stupnja radi neravnoteže između proupalnih i protuupalnih medijatora, u koristi onih proupalnih, stoga je skovan termin „upalno starenje“ (*engl. inflammaging*) koji povezuje pojmove starenja i upale. Kronična upala niskog stupnja i starenje povezuju se s razvojem kroničnih nezaraznih bolesti poput dijabetesa, kardiovaskularnih bolesti, karcinoma i neurodegenerativnih bolesti, s naglaskom na karcinom i neurodegenerativne bolesti (9,197).

U kontekstu neurodegenerativnih bolesti, smatra se da je živčani sustav jedan od organskih sustava najviše pogođenih starenjem te se neuroupala smatra ključnim faktorom u patogenezi Parkinsonove i Alzheimerove bolesti, dvije najčešće neurodegenerativne bolesti starije populacije. Mikroglia stanice, uz astrocite i oligodendrocite, pripadaju skupini proliferativnih glia stanica te predstavljaju rezidentne makrofage središnjeg živčanog sustava. U neurodegenerativnim bolestima, kao i kod ozljeda i infekcija mozga, mikroglia stanice otpuštaju različite vrste proupalnih medijatora i ROS i tako pridonose razvoju i održavanju upalne reakcije koja dalje pridonosi oštećenju neurona (197). Kurkumin, uz antioksidativne i protuupalne učinke, može modulirati i aktivnost mikroglia stanica, izražavajući tako svoje neuroprotektivne učinke kod neurodegenerativnih bolesti (198).

In vitro studija potvrdila je protoneuroupalna svojstva kurkumina u mikroglia stanicama – Yu i suradnici. izvijestili su da je kurkumin spriječio proizvodnju proneuroupalnih molekula u mikroglia stanicama induciranu lipoteihoičnom kiselinom, inhibirao aktivaciju NF- κ B, MAPK, p38 mitogenom aktiviranu protein kinazu (p38) i kinaze regulirane izvanstaničnim signalom (*engl. extracellular signal-regulated kinase, ERK*). Nadalje, kurkumin je pojačao ekspresiju HO-1 (protuupalnog i antioksidativnog modulatora u mikroglia stanicama) na razini proteina i glasničke RNK. Ovi rezultati sugeriraju da bi kurkumin mogao predstavljati potencijalno terapijsko sredstvo u neuroupalnim ali i neurodegenerativnim bolestima (199).

Nekoliko studija pokazalo je da bi kurkumin mogao, radi svojih neuroprotektivnih, protuupalnih i antioksidativnih učinaka mogao naći primjenu i u liječenju ozljeda leđne moždine, uzevši u obzir da nakon primarne ozljede često slijedi i sekundarna ozljeda kao posljedica ishemije, upale i oksidativnog stresa, što rezultira dodatnim oštećenjem stanica i njihovim masovnim odumiranjem (200).

U dvostruko slijepoj, randomiziranoj, placebo kontroliranoj studiji s ljudima, kurkumin je pokazao antidepresivne i anksiolitičke učinke. 56 osoba s velikim depresivnim poremećajem liječeno kurkuminom ili placebo je u razdoblju od 8 tjedana – do 4. tjedna, rezultati kurkumina i placebo bili su izjednačeni, dok se nakon 4. tjedna terapije bilježi značajno poboljšanje simptoma povezanih s raspoloženjem ispitanika koji su bili podvrgnuti terapijom kurkuminom, prema samoprocjeni (201).

Alexa i sur. ispitivali su analgetički učinak kurkumina kod različitih vrsta eksperimentalne boli, te su rezultati ove *in vivo* studije pokazali učinkovitost kurkumina kod

nociceptivne, visceralne i upalne eksperimentalne boli inducirane formalinom već nakon jedne oralne doze (202).

Dvostruko slijepa, placebo kontrolirana randomizirana klinička studija s ljudima oboljelim od dijabetesa tipa 2 ispitala je učinke kurkumin na glikozilirani hemoglobin (HbA_{1c}), razine glukoze u krvi natašte, lipidni profil i indeks tjelesne mase (*engl. body mass index, BMI*). Dobiveni rezultati pokazali su da je kurkumin smanjio razine glukoze u krvi natašte i HbA_{1c} te je povoljno utjecao na lipidni profil ispitanika (smanjenje razine triglicerida). Također, u skupini koja je primala kurkumin, zamijećeno je značajno smanjenje indeksa tjelesne mase. Ovi rezultati govore u prilog antidijabetičkim i hipolipemičkim učincima kurkumina (203). Još jedno dvostruko slijepo placebo kontrolirano randomizirano kliničko ispitivanje potvrdilo je navedene učinke kurkumina kod osoba oboljelih od dijabetesa tipa 2. U ovoj studiji, kurkumin je značajno smanjio razine triglicerida, glukoze u krvi natašte i visokoosjetljivog C-reaktivnog proteina (upalni parametar) te povećao razine serumskog adiponektina. Osim smanjenja razina glukoze u krvi, rezultati sugeriraju da bi kurkumin mogao smanjiti komplikacije povezane s dijabetesom poboljšanjem lipidnog profila i smanjenjem upalnih parametara (204).

Kliničke studije s kurkuminom usmjerene su i na njegova hepatoprotektivna svojstva. Rezultati dvostruko slijepa randomizirane placebo kontrolirane kliničke studije (80 ispitanika s prekomjernom tjelesnom težinom i suboptimalnom razinom glukoze u krvi natašte) pokazali su smanjenje indeksa tjelesne težine i opsega struka, sistoličkog tlaka i triglicerida u skupini koja je primala kurkumin. Nadalje, kurkumin je poboljšao glikemijske i jetrene parametre te razine serumskog kortizola (205). Druga dvostruko slijepa, placebo kontrolirana randomizirana klinička studija s ljudima pokazala je da terapija kurkuminom može smanjiti fibrozu i steatozu jetre te razine jetrenih i upalnih parametara. Također, ova studija je bila prva klinička studija s ljudima u kojoj je dokazano da kurkumin može smanjiti aktivaciju NF- κ B *in vivo* u ljudi (206).

Hepatoprotektivna svojstva kurkumina promatrana su i u *in vivo* studiji na životinjskom modelu koja je procjenjivala učinak kurkumina na oštećenje jetre inducirano nikotinom. Proučavani su histologija i težina jetre te jetreni enzimi (alkalna fosfataza (ALP), aspartat aminotransferaza (AST) i alanin aminotransferaza (ALT)) i razine serumskog dušikovog oksida. Primjena kurkumina značajno je povećala težinu jetre te smanjila promjer hepatocita, centralne jetrene vene, jetrenih enzima i razina serumskog dušikovog oksida (207).

Smatra se da u podlozi kardioprotektivnih učinaka kurkumina leže njegova antioksidativna, antiapoptotička i protuupalna svojstva. Potencijalni molekularni mehanizmi putem kojih kurkumin ostvaruje kardioprotektivne učinke su njegovi modulacijski učinci na više molekularnih meta i signalnih puteva, poput NF- κ B, Nrf2, MAPK, mTOR, PI3k/Akt, PPAR i drugi, te modulacija acetilacije histona i TLR (208).

In vivo studija na životinjskom modelu kroničnog zatajenja srca ispitala je kardioprotektivne učinke kurkumina posredstvom Dickkopf-srodnog proteina 3 (DKK-3). DKK-3 može imati kardioprotektivne učinke putem negativne regulacije p38 i JNK na način ovisan o kinazi 1 koja regulira signal apoptoze (*engl. apoptosis signal-regulating kinase 1, ASK1*), stoga su u ovom kontekstu ispitivani i kardioprotektivni učinci kurkumina. Rezultati su pokazali da je kurkumin djelomično inhibirao aktivaciju ASK1, povećao ekspresiju DKK-3 i posljedično inhibirao p38 i JNK signalne puteve, poboljšao rad srca i inhibirao remodeliranje miokarda. Također, kurkumin je smanjio ekspresiju ROS, MMP-2, MMP-9 i TNF- α te regulirao ekspresiju molekularnih biomarkera kroničnog srčanog zatajenja (209). Još jedna *in vivo* studija na životinjskom modelu ishemijsko-reperfuzijske ozljede miokarda potvrdila je kardioprotektivne učinke kurkumina. U kontekstu kardioprotekcije, inhibicija STAT3 je povezana sa smanjenjem kardioprotekcije u odgovoru organizma na stresore, dok je oksidativni stres jedan od medijatora ishemijsko-reperfuzijske ozljede miokarda, putem oštećenja proteina i lipida. Rezultati ove studije pokazali su da je kurkumin značajno smanjio oksidativni stres (smanjio količinu ROS i poboljšao aktivnost antioksidativnih enzima), područje infarkta te stimulirao JAK2/STAT3 signalni put. Kurkumin je također smanjio aktivaciju intrinzičnih apoptotičkih kaskada. Uzevši zajedno, ovi rezultati govore u prilog kardioprotektivnih učinaka kurkumina i njegova pozitivnog učinka na poboljšanje funkcije miokarda i smanjenje srčanog oštećenja nakon ishemijsko-reperfuzijske ozljede (210).

Kurkumin bi mogao imati i indirektne kardioprotektivne učinke, u vidu smanjenja ili eliminacije rizičnih faktora za razvoj kardiovaskularnih bolesti. Randomizirana, placebo kontrolirana klinička studija koja je obuhvaćala djevojčice s debljinom ili prekomjernom tjelesnom masom pokazala je da je kurkumin imao pozitivan učinak na antropometrijske parametre i poboljšanje lipidnog profila ispitanica. Suplementacija kurkuminom rezultirala je smanjenjem indeksa tjelesne mase i tjelesne težine, opsega bokova i struka te njihova omjera, kao i povećanjem razina lipoproteina visoke gustoće i smanjenjem razina triglicerida. Poboljšanje lipidnog profila pod utjecajem kurkumina povezuje se s potiskivanjem sinteze

masnih kiselina te s povećanjem lipoproteinske lipaze i β -oksidacije masnih kiselina, kao i s regulacijom lipogenih gena i enzima (211).

Nefroprotektivni učinci kurkumina, procjenjivani u nekoliko eksperimentalnih modela kroničnog zatajenja bubrega, ishemijsko-reperfuzijske ozljede, dijabetičke nefropatije i nefrotoksičnosti izazvane lijekovima i teškim metalima, povezuju se s njegovim protuupalnim, antioksidativnim i antiapoptotičkim svojstvima. Smatra se da kurkumin nefroprotektivne učinke duguje svom učinku na prevenciju oksidativnog stresa i poticanje aktivnosti antioksidativnih enzima, smanjenje upalnog odgovora i regulaciju Nrf2 signalnog puta te na inhibiciju mitohondrijske disfunkcije (212). Fan i sur. navode da kurkumin može ublažiti akutnu ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu bubrega i smanjiti apoptozu epitelnih stanica bubrežnih tubula, a kao molekularni mehanizam djelovanja kurkumina predlažu pojačanu regulaciju adaptorskog proteina APPL1 (*engl. Adaptor Protein, Phosphotyrosine Interacting With PH Domain And Leucine Zipper 1*) putem inhibicije fosforilacije Akt, odnosno, inhibicije aktivacije Akt signalnog puta (213). Machado i sur. u *in vivo* studiji na životinjskom modelu ishemijsko-reperfuzijske ozljede bubrega također potvrdili nefroprotektivne učinke kurkumina, navodeći da je primjena kurkumina u dijabetičnih štakora s ishemijsko-reperfuzijskom ozljedom bubrega poboljšala funkciju bubrega, bubrežnu hemodinamiku i bubrežni oksidativni profil (214).

Među gastroprotektivnim učincima kurkumina može se istaknuti njegov protektivni učinak kod infekcije bakterijom *Helicobacter pylori*, uzevši u obzir prevalenciju infekcije među globalnim stanovništvom i nedostupnost učinkovitog cjepiva. Santos i sur. su *in vivo*, na životinjskom modelu kronične upale želuca inducirane infekcijom *H. pylori* dokazali protuupalna svojstva kurkumina na želučanu sluznicu. Histološki, kurkumin je smanjio upalu želučane sluznice te je značajno smanjio ekspresiju kemokina uključenih u gastritis izazvan *H. pylori* i izlučivanje proupalnih citokina TNF- α , IL-6 i IL-1 β , a rezultati ove studije bili su u skladu i s ostalim studijama koje su ispitivale gastroprotektivne i protuupalne učinke kurkumina na *H. pylori* (215).

Tablica 7. Različiti biološki učinci kurkumina

Vrsta istraživanja	Doza/koncentracija kurkumina	Biološki učinci	Referenca
<i>In vitro</i>	0.1–10 µg/ml, 30 minuta prije infekcije RSV	Kurkumin je spriječio replikaciju RSV virusa modulacijom NF-κB, izlučivanja citokina i kemokina, smanjenjem ekspresije gena i inhibicijom proteasoma i COX2	(192)
<i>In vitro</i>	10 – 40 µmol/L	Kurkumin je spriječio je replikaciju enterovirusa 71, potisnuo sintezu virusne RNK, ekspresiju virusnog proteina i smanjio proizvodnju ROS	(193)
<i>In vivo</i> (životinjski model)	150 mg/kg, oralno, 3 dana	Kurkumin je povećao ekspresiju Nrf2 i HO-1, smanjio ozljedu mozga, povećao ekspresiju bazičnog mijelinskog proteina i količinu neuronskih stanica, povećao aktivnost SOD i smanjio razine MDA te inhibirao aktivnost kaspaze-3	(195)
<i>In vivo</i> (životinjski model)	100 mg/kg, intragastrično, dva puta dnevno, 50 dana	Kurkumin je značajno ublažio motoričku disfunkciju, povećao razine ekspresije tirozin hidrolaze, povećao razine glutationa i smanjio aktivnost ROS i MDA. Neuroprotektivni učinci povezani su s aktivacijom Akt/Nrf2 signalnog puta u dopaminergičkim neuronima	(196)
<i>In vitro</i>	5–20 µM, 1h prije tretmana lipoteihoičnom kiselinom	Kurkumin je inhibirao aktivaciju NF-κB, MAPK, p38 i ERK, pojačao ekspresiju HO-1 te inhibirao proizvodnju COX-2, iNOS, TNF-α, i prostaglandin E2 (PGE2)	(199)
<i>In vivo</i> (ljudi)	500 mg, oralno, dva puta dnevno, kroz 8 tjedana	Kurkumin je poboljšao simptome kod ljudi s velikim depresivnim poremećajem (antidepresivna svojstva nakon 4. tjedna uzimanja)	(201)
<i>In vivo</i> (životinjski model)	60, 120 i 300 mg/kg, oralno, jednokratna doza	Kurkumin je učinkovit kod nociceptivne, visceralne i upalne boli	(202)
<i>In vivo</i> (ljudi)	80 mg/dan, oralno, 3 mjeseca	Kurkumin je smanjio razine glukoze u krvi natašte i HbA1c, razine triglicerida u krvi i indeks tjelesne mase	(203)
<i>In vivo</i> (ljudi)	1500 mg/dan, oralno, 10 tjedana	Kurkumin je smanjio razine triglicerida, C-reaktivnog proteina i glukoze u krvi natašte te povećao razine serumskog adiponektina	(204)
<i>In vivo</i> (ljudi)	800 mg/dan fitosomskog kurkumina, oralno, 8 tjedana	Kurkumin je poboljšao glikemijske faktore, jetrenu funkciju i razine serumskog kortizola, smanjio indeks tjelesne mase i opseg struka	(205)
<i>In vivo</i> (ljudi)	1500 mg/dan, 12 tjedana	Skupina koja je primala kurkumin imala je značajno smanjenje fibroze jetre i aktivacije NF-κB. Smanjena je i steatoza jetre i upalni parametri jetre	(206)
<i>In vivo</i> (životinjski model)	10, 30 i 60 mg/kg, intraperitonealno, 4 tjedna	Kurkumin je značajno povećao težinu jetre, smanjio promjer hepatocita, ALP, AST i ALT te razine NO	(207)
<i>In vivo</i> (životinjski model)	100 mg/kg, oralno, 10 tjedana	Kurkumin je povećao ekspresiju DKK-3, inhibirao p30 i JNK, smanjio ekspresiju proupalnih medijatora i ROS, modulirao biomarkere kroničnog srčanog zatajenja, poboljšao rad srca i inhibirao remodeliranje miokarda	(209)

<i>In vivo</i> (životinjski model)	10, 20 ili 30 mg/kg/dan, 20 dana	Kurkumin je smanjio oksidativni stres, smanjio područje infarkta i aktivaciju intrinzičnih apoptotičkih kaskada te stimulirao JAK2/STAT3 signalni put	(210)
<i>In vivo</i> (ljudi)	500 mg/dan, 10 tjedana	Kurkumin je poboljšao antropometrijske parametre (smanjio BMI, opseg struka i bokova i njihov omjer) i lipidni profil	(211)
<i>In vitro</i> <i>In vivo</i> (životinjski model)	<i>In vitro</i> : 25 μM <i>In vivo</i> : 100 mg/kg	Kurkumin ublažava akutnu ishemijsko-reperfuzijsku ozljedu bubrega i apoptozu epitelnih stanica bubrežnih tubula pojačanom regulacijom APPL1 i inhibicijom aktivacije Akt signalnog puta	(213)
<i>In vivo</i> (životinjski model)	30 mg/kg/dan, oralno, 10 dana	Kurkumin je poboljšao bubrežnu funkciju, hemodinamiku i bubrežni oksidativni profil	(214)
<i>In vivo</i> (životinjski model)	500 mg/kg, oralno, 6 i 18 tjedana, 3 puta tjedno	Kurkumin je smanjio upalu, reducirao ekspresiju kemokina i smanjio izlučivanje proupalnih citokina kod gastritisa inducirano <i>H. pylori</i>	(215)

5. FORMULACIJE KURKUMINA

Unatoč brojnim pozitivnim biološkim učincima i potencijalu kurkumina kao preventivnog i terapijskog sredstva koja se potvrđuju i u obrađenoj literaturi zadnjih 10 godina, zbog niske bioraspoloživosti i lošeg općeg farmakokinetičkog profila radi se kontinuirano na povećanju njegove bioraspoloživosti (3,8,13,33,38,39,48).

Za povećanje bioraspoloživosti kurkumina koristi se nekoliko strategija, poput stvaranja kompleksa s metalnim ionima (Mg^{2+} , Cu^{2+} , Zn^{2+} i Se^{2+}) ili spojevima koji inhibiraju njegov metabolizam (piperin) te farmaceutske tehnologije kao što su to na primjer stvaranje micela i nanoenkapsulacija (216). Nove formulacije poput nanočestica, hidrogelova, ciklodekstrina, fitosoma i liposoma omogućavaju bolju apsorpciju kurkumina i otpornost na metaboličke procese te osiguravaju produženu prisutnost u cirkulaciji i duže poluvrijeme života u plazmi (36,217). Tako se kurkumin može primjenjivati i terapijski a ne samo kao dodatak prehrani ili nutricionistički sastojak s pozitivnim učincima na zdravlje.

Formulacije kurkumina koje imaju povećanu bioraspoloživost ili bioaktivnost mogu se svrstati u tri skupine. Formulacije prve generacije čine kompleksi kurkumina sa spojevima koji blokiraju metabolizam kurkumina, odnosno, inhibiraju enzime koji su uključeni u njega – klasičan primjer ove formulacije je kompleks kurkumina s piperinom (217). Di Meo i sur. su

2019. godine objavili rezultate *in vitro* i *in vivo* studije, u kojoj su ispitali učinak kompleksa kurkumin-piperin (Curcumin-C3complex®/Bioperine®) na stanice malignog mezotelioma. Rezultati su pokazali da je ovaj kompleks snažno smanjio tumorigena svojstva stanica mezotelioma narušavanjem sposobnosti staničnog samoobnavljanja, stope proliferacije i migracije stanica te je odgodio rast tumora u modelu ksenografta miša smanjenjem angiogeneze i povećanjem apoptoze (218). Druga *in vitro* studija na HL60 stanicama (stanice humane leukemije) također je ispitala sinergistički učinak kurkumina i piperina. Rezultati su pokazali da je ovaj kompleks inhibirao rast, odnosno proliferaciju, migraciju i invaziju HL60 stanica, inducirao autofagiju i apoptozu te blokirao stanični ciklus u S fazi (219). Piperin povećava bioraspoloživost kurkumina tako da smanjuje stopu metabolizma kurkumina u crijevima i jetri, odnosno povećava zadržavanje kurkumina u crijevima kroz regulaciju dinamike membranskih lipida dok u jetri reducira metabolizam prvog prolaska kurkumina. Pri visokim dozama, kurkumin uzrokuje gastrointestinalne poremećaje dok piperin može izazvati respiratornu paralizu te edeme urinarnog i gastrointestinalnog sustava, stoga prednost ovog kompleksa leži u redukciji terapijske doze piperina i kurkumina, uz očuvanje intenziteta njihovog biološkog učinka (50).

Drugu generaciju formulacija kurkumina čine formulacije s različitim emulgatorima (fosfolipidni kompleksi, lipidni kompleksi, kompleksi ugljikohidrata, i slično) u kojima je povećana topljivost kurkumina u vodi, kao što su Meriva®, Novasol®, Nanocurcumin® i Theracurmin® (217). Meriva® je primjer fosfolipidnog kompleksa kurkumina s lecitinom (fitosomski kurkumin) koji povećava bioapsorpciju kurkumina sprječavanjem njegove samoagregacije te je dokazano da crijevna mikrobiota učinkovitije biotransformira ovu formulaciju bez promjene u prirodnom profilu metabolita kurkumina. Učinkovitost Merive® procjenjivana je u šestomjesečnoj pilot studiji *in vivo* u osoba oboljelih od kronične bubrežne bolesti. Rezultati su pokazali da je primjena ove formulacije značajno smanjila razinu proupalnih medijatora u plazmi kao i peroksidaciju lipida. Također, uočen je pomak alfa raznolikosti crijevne mikrobiote prema onoj u zdravih osoba, te je utvrđeno značajno povećanje brojnosti bakterija iz roda *Lactobacillus*. U ovoj studiji nisu zabilježene nuspojave primjene Merive®, što je potvrdilo njezin dobar sigurnosni profil kod dugotrajne primjene (220).

Biopolimerni mikrogelovi, micle, emulzije, mikroemulzije, proteinske nanočestice i čestice čvrstih lipida predstavljaju treću skupinu formulacija koloidnih sustava za isporuku koji povećavaju bioraspoloživost kurkumina (54). Theracurmin® je dispergirana formulacija kurkumina, odnosno, kurkumin je raspršen s koloidnim submikronskim česticama (221). U

dvostruko slijepoj placebo kontroliranoj prospektivnoj studiji dokazani su hondroprotektivni učinci oralne suplementacije kurkuminom visoke bioraspoloživosti, odnosno Theracurminom®, a autori ove studije navode da su ovi rezultati u skladu s ostalim *in vitro* i *in vivo* studijama na životinjskim modelima. Također, ova studija je potvrdila sigurnosni profil primjene Theracurmina®, bez prijavljenih nuspojava u odnosu na skupinu koja je primala placebo (222).

Formulacije treće generacije poput Longvide® (kurkumin i sojin lecitin) i CurQfena® (nekovalentni kompleks kurkumina i galaktomanana piskavice), pripadaju formulacijama koje povećavaju bioraspoloživost kurkumina bez uporabe sintetskih polisorbata i/ili emulgatora. Za ove formulacije navodi se da imaju bolju apsorpciju i transport kroz krvno-moždanu barijeru, bolju distribuciju u tkivima i staničnu apsorpciju (217). Učinci Longvide® su prema kliničkoj pilot studiji s osobama koje boluju od osteoartritisa usporedivi s učincima niskih doza ibuprofena u ublažavanju simptoma osteoartritisa, bez značajne promjene razine upalnih biomarkera u krvi (223). CurQfen® je samoemulgirajući kompleks kurkumina i galaktomanana piskavice koji karakteriziraju visoka bioraspoloživost nekonjugiranih kurkuminoida i poboljšana propusnost krvno-moždane barijere kao i poboljšana stanična apsorpcija. Prospektivna studija na zdravim dobrovoljcima utvrdila je da je CurQfen® siguran za primjenu u dozi od 1000 mg/dan tijekom 90 dana, bez zabilježenih toksičnih manifestacija ili učinaka te se može smatrati sigurnim za dugotrajnu uporabu (224).

Napori znanosti u pogledu povećanja bioraspoloživosti kurkumina kulminirali su s razvojem nanočestica (Tablica 8.) – razvoj nanotehnologija omogućio je pripremu nanoformulacija kurkumina, odnosno nanoenkapsuliranog kurkumina (225). Nanoformulacije kurkumina mogu biti usmjerene na produljeno zadržavanje (cirkulaciju) u tijelu ili na unutarstanične mehanizme oslobađanja i staničnu isporuku kurkumina (226), imaju visoku bioraspoloživost i sigurne su za primjenu, a istraživanja su pokazala da inhibiraju oštećenje DNK i upalne citokine, smanjuju stvaranje amiloidnih naslaga u središnjem živčanom sustavu i utječu na lipidni profil (217).

Tablica 8. Nanoformulacije kurkumina i njihov opis. Prilagođeno prema (227).

Nanoformulacija kurkumina	Opis formulacije
Liposomi	Liposomi su mikrovezikule sferičnog oblika na bazi lipida (sintetizirani iz kolesterola i lecitina), nalik staničnoj membrani, koje se sastoje od fosfolipidnog (lipofilnog) dvosloja između dva hidrofilna sloja. Imaju visoku biorazgradivost i biokompatibilnost, mogu istovremeno inkapsulirati hidrofilne i lipofilne lijekove, produžiti vrijeme i kontrolirati otpuštanje lijeka a ciljanje im može biti specifično za mjesto (228,229). Omogućavaju distribuciju kurkumina u vodenom mediju i otapaju ga u fosfolipidnom dvosloju.
Polimeri	Polimeri mogu biti biopolimeri ili sintetički polimeri. Biopolimeri (dekstran, kitozan, kolagen, želatina, i drugi) su netoksični, neantigeni, inertni i biokompatibilni, ali s lošim mehaničkim svojstvima. Sintetski polimeri (poli(etilen glikol)/poli(etilen oksid), poli(hidroksietil metakrilat), poliuretani i drugi) imaju bolja mehanička svojstva, ali lošu biokompatibilnost. Nedostaci bio- i sintetskih polimera mogu se prevladati njihovom kombinacijom (230). Mogu poboljšati oralnu bioraspoloživost i topljivost kurkumina te staničnu apsorpciju.
Nanočestice zlata	Zlato je u nanotehnologiji zauzelo posebno mjesto radi svoje kemijske inertnosti i otpornosti na površinsku oksidaciju. Nanočestice zlata su u <i>in vivo</i> uvjetima prilagodljive, stabilne i minimalno citotoksične te omogućuju kontinuirano otpuštanje bioaktivne molekule (231). Poboljšavaju antioksidativnu aktivnost i topljivost kurkumina, produžavaju vrijeme cirkulacije kurkumina u krvi
Magnetne nanočestice	Magnetne nanočestice sadrže jezgru od metala ili metalnog oksida, imaju niske troškove proizvodnje, lako je manipulirati njihovim kemijskim svojstvima, veličinom i oblikom te su biokompatibilne s ljudskim tijelom. Kako bi se poboljšala njihova svojstva mogu se premazati premazom od polimernih materijala (zbog biokompatibilnosti i biorazgradivosti) (232). Poboljšavaju staničnu apsorpciju kurkumina i njegovu sposobnost ciljanja specifičnih meta i pružaju mogućnost kontrolirane isporuke kurkumina
Čvrste lipidne nanočestice	Čvrste lipidne nanočestice (<i>engl. solid lipid nanoparticles, SLN</i>) sastoje se od lipida koji ostaju čvrsti na sobnoj temperaturi i temperaturi ljudskog tijela. U odnosu na druge koloidne nosače imaju veću stabilnost lijeka, posebno nisku toksičnost, učinkovito ciljanje i mogućnost kontroliranog otpuštanja lijeka. Također, lako se proizvode u većim razmjerima a mogu se podvrgnuti i liofilizaciji te se u njih mogu ugraditi i lipofilni i hidrofilni lijekovi (233,234). U ovoj formulaciji, kurkumin ima pojačane protuupalne učinke, pojačano oslobađanje lijeka u mozgu, bolje antitumorsko djelovanje i produljeno zadržavanje u cirkulaciji.
Konjugati	Konjugati su kompleksi nastali spajanjem dviju ili više molekula kovalentnom vezom. Konjugati kurkumina s hidrofilnim polimerima i malim molekulama povećavaju njegovu stabilnost, topljivost i bioraspoloživost, ispoljavaju antiamiloidno i snažno antitumorsko djelovanje
Ciklodekstrini	Ciklodekstrini su ciklički oligosaharidi. Tvore inkluzijske komplekse s aktivnim molekulama, poboljšavajući njihova fizikalno-kemijska svojstva (235). U kompleksu s ciklodekstrinima, kurkumin ima povećanu topljivost i dobru bioraspoloživost, poboljšani su njegovi antitumorski i protuupalni učinci a ovakvi kompleksi mogu biti formulirani i kao kapi za okularnu primjenu.
Čvrste disperzije	Čvrste disperzije definiraju se kao „kruta disperzija jedne ili više aktivnih tvari u inertnom nosaču ili matrici, stvorena fuzijom, isparavanjem otapala ili postupkom taljenje-otapalo“. U čvrstim disperzijama, matrica je hidrofilna dok je aktivna tvar hidrofobna (236). Čvrste disperzije kurkumina povećavaju njegovu bioraspoloživost i stabilnost te protuupalno, antitumorsko, antimetastatsko i antibakterijsko djelovanje.
Micele	Micele su agregacijski koloidi sastavljeni od amfifilnih polimera. Polimerne micele imaju dobra svojstva solubilizacije i lakši proces pripreme i sterilizacije u odnosu na druge nanonosae, no imaju nižu stabilnost u biološkim tekućinama (237). Micele poboljšavaju topljivost kurkumina i njegovu ciljanu isporuku te poboljšavaju antitumorske i antitumorske učinke kurkumina.

Nanosfere	Nanosfere su polimerne, čvrste koloidne matrične čestice u kojoj je aktivna tvar kemijski vezana, otopljena ili ravnomjerno adsorbirana unutar polimerne matrice, dok nanokapsule imaju unutarnju vodenu ili uljnu jezgru te vanjski polimerni omotač (238) Kurkumin u formulaciji nanosfera ima jake antimikrobne učinke, antiamiloidni učinak i učinkovitu ciljnu isporuku.
Nanogelovi	Nanogelovi su uglavnom sferične čestice, sastavljeni od polimera i predstavljaju vrstu hidrogela. Imaju visoki kapacitet zadržavanja vode, bez stvarnog otapanja u vodenom mediju. Imaju visoku biokompatibilnost i štite inkapsuliranu aktivnu tvar od degradacije i eliminacije. Povećavaju vrijeme cirkulacije malih molekula i mogu se koristiti za ciljanje mete od interesa konjugacijom s ciljanim ligandom (239). Nanogelovi također omogućavaju ciljano i kontrolirano otpuštanje kurkumina te poboljšavaju njegovu bioraspoloživost i antitumorske učinke
Nanodiskovi	Nanodiskovi su nanočestice u obliku diska, sastavljene od lipidne membrane (fosfolipidni dvosloj) i peptidnog ili polimernog pojasa koji drži disk zajedno, a bioaktivni agensi koji su netopljivi u vodi, poput kurkumina, otapaju se integracijom u dvosloj nanočestica. Osim održavanja strukture diska, polimerni pojas može se modificirati kako bi omogućio ciljanu isporuku lijeka (240,241).

Kao što je ranije navedeno, glavni razlog dizajniranja novih formulacija kurkumina je povećanje njegove bioraspoloživosti i topljivosti u vodi, a posljedično i povećanje njegovih bioloških učinaka (Tablica 9.). Tako je na primjer, u *in vitro* studiji na stanicama *glioblastoma multiforme* (GBM) uspoređen učinak slobodnog kurkumina i kurkumina u formulaciji nanodiska (ND). Fosfolipidni dvosloj je u nanodiskovima obično stabiliziran apolipoproteinskim pojasom, koji drži disk zajedno. U ovom istraživanju, nanodisk je stabiliziran apolipoproteinom E (ApoE) te apolipoproteinom A1 (ApoAI), a rezultati su pokazali da formulacija ApoE-kurkumin-ND ima poboljšani unos kurkumina u stanice te je izazvala veću staničnu smrt u odnosu na ApoAI-kurkumin-ND i slobodan kurkumin, sugerirajući povećanu biološku aktivnost, odnosno veće antiproliferativne i apoptotičke učinke kurkumina na kultivirane stanice *glioblastoma multiforme* u ovoj formulaciji. Ova formulacija radi ApoE komponente ima i sposobnost ciljanja specifičnog mjesta vezanja nanodiska, s obzirom na to da ApoE djeluje kao ligand za receptore iz obitelji receptora lipoproteina niske gustoće koji se nalaze na površini stanica GBM (240). Nahar i sur. ispitivali su protuupalne učinke formulacije kurkumina u obliku čvrstih lipidnih nanočestica (Longvida®), također u odnosu na neformulirani, slobodni kurkumin. U ovoj *in vitro* studiji, na mišjem modelu makrofaga stimuliranih LPS-om, kurkumin je u formulaciji čvrstih lipidnih nanočestica u odnosu na neformulirani kurkumin imao veću topljivost u vodi te je značajno inhibirao NF-κB i smanjio razine proizvodnje proupalnih medijatora IL-6, NO i PGE2 (242).

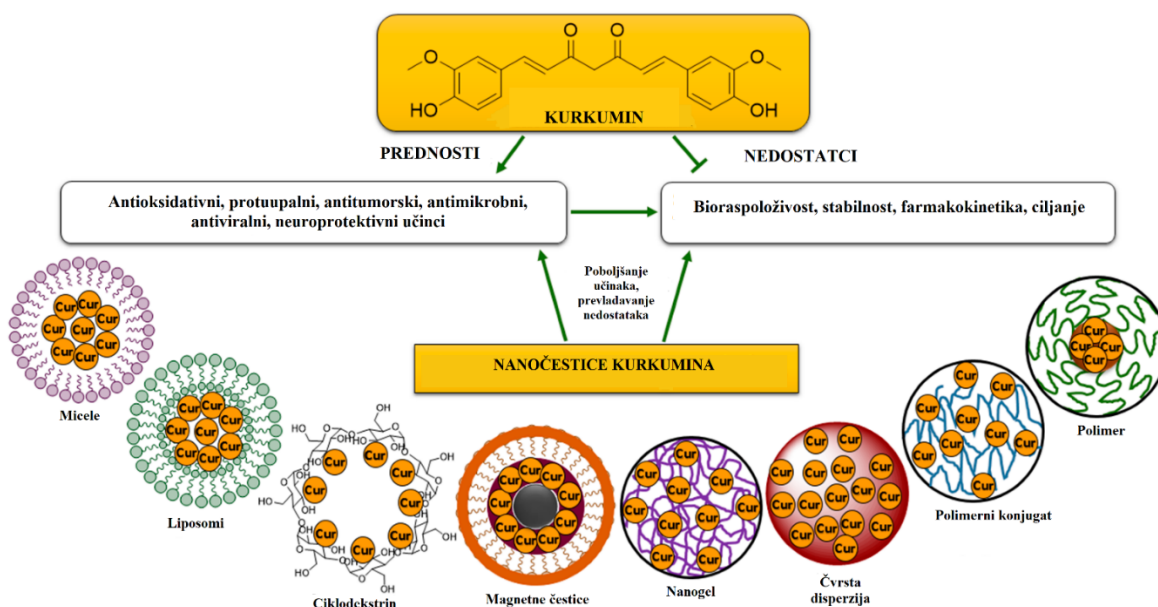
Liposomi su jedni od najstarijih nosača lijekova te se vrlo često koriste u formulacijama s kurkuminom u svrhu poboljšanja njegove bioraspoloživosti i bioloških učinaka. Liposomi štite inkapsuliranu aktivnu tvar od probave u želucu a mogu se u značajnim količinama

apsorbirati u gastrointestinalnom traktu. Nanoliposomi imaju produženo vrijeme zadržavanja u cirkulaciji – zbog svoje veličine (100 – 200 nm) izbjegavaju selektivnu apsorpciju u jetri ali i mehaničku filtraciju u slezeni te pokazuju poboljšanu intracelularnu akumulaciju i zadržavanje u području tumora. U *in vitro* studiji, Hasan i sur. ispitivali su inhibicijske učinke kurkumina inkapsuliranog u liposome obložene kitozanom na MCF-7 stanice karcinoma dojke, a rezultati su pokazali da je kitozan omogućio veću učinkovitost inkapsuliranja kurkumina u liposome i produljenje vremena cirkulacije kurkumina, dok liposomi povećavaju bioraspodjeljivost kurkumina. Slijedom navedenog, u odnosu na slobodni kurkumin, zamijećen je snažniji učinak inhibicije rasta MCF-7 stanica (243). Još jedna *in vitro* studija procjenjivala je toksičnost i biološku aktivnost liposomalnog kurkumina (Lipocure™). Rezultati su pokazali da je Lipocure™ u odnosu na slobodan kurkumin znatno manje toksičan za makrofage i sinovijalne fibroblaste te je bez utjecaja na vijabilnost stanica učinkovito smanjio ekspresiju proupalnih citokina i kemokina (244).

Tablica 9. Prikaz odabranih formulacija i njihovih bioloških učinaka

Vrsta istraživanja	Formulacija	Rezultati/biološki učinci	Referenca
<i>In vitro i in vivo</i> (životinjski model)	Curcumin-C3complex®/Bioperine®	Smanjenje tumorogenih svojstava stanica mezotelioma <i>in vitro</i> , narušavanje stope proliferacije, migracije i sposobnosti staničnog samoobnavljanja. Usporevanje rasta tumora <i>in vivo</i> , smanjenje angiogeneze i povećanje apoptoze	(218)
<i>In vitro</i>	Kurkumin + piperin	Značajna inhibicija rasta HL60 stanica, indukcija apoptoze posredovane mitohondrijima, indukcija autofagije u HL60 stanicama, zaustavljanje staničnog ciklusa u S fazi, potiskivanje migracijskog i invazivnog potencijala HL60 stanica	(219)
<i>In vivo</i> (ljudi)	Meriva® (fosfolipidni kompleks s lecitinom, fitosomski kurkumin)	Značajno smanjenje proupalnih medijatora i peroksidacije lipida kod osoba oboljelih od kronične bubrežne bolesti, pomak alfa raznolikosti crijevne mikrobiote prema onoj u zdravih osoba, značajno povećanje brojnosti bakterija iz roda <i>Lactobacillus</i>	(220)
<i>In vivo</i> (ljudi)	Theracurmin® (kurkumin raspršen s koloidnim submikronskim česticama)	Hondroprotektivni učinci i sigurna dugotrajna primjena	(222)
<i>In vivo</i> (ljudi)	Longvida® (čvrste lipidne čestice kurkumina)	Primjena je sigurna i učinkovita u ublažavanju simptoma osteoartritisa	(223)
<i>In vitro</i>	Nanodiskovi s kurkuminom	Formulacija ApoE-kurkumin-ND ima veću biološku aktivnost i bolji unos u stanice u odnosu na slobodni kurkumin i formulaciju ApoAI-kurkumin-ND	(240)

<i>In vitro</i>	Čvrste lipidne nanočestice (Longvida®) s kurkuminom	Kurkumin je u formulaciji čvrstih lipidnih nanočestica imao veću topljivost u vodi te je značajno inhibirao NF-κB i proizvodnju IL-6, NO i PGE2	(242)
<i>In vitro</i>	Liposomi s kurkuminom, obloženi kitozonom	Ova formulacija pokazala je povećano zadržavanje kurkumina u cirkulaciji, povećanu bioraspodjeljivost i inhibicijske učinke na rast MCF-7 stanica	(243)
<i>In vitro</i>	Lipocure™	Manje toksičan u odnosu na slobodan kurkumin, smanjuje lučenje proupalnih citokina i kemokina bez utjecaja na vijabilnost stanica	(244)



Slika 14. Nanoformulacije kurkumina (245)

6. DISKUSIJA

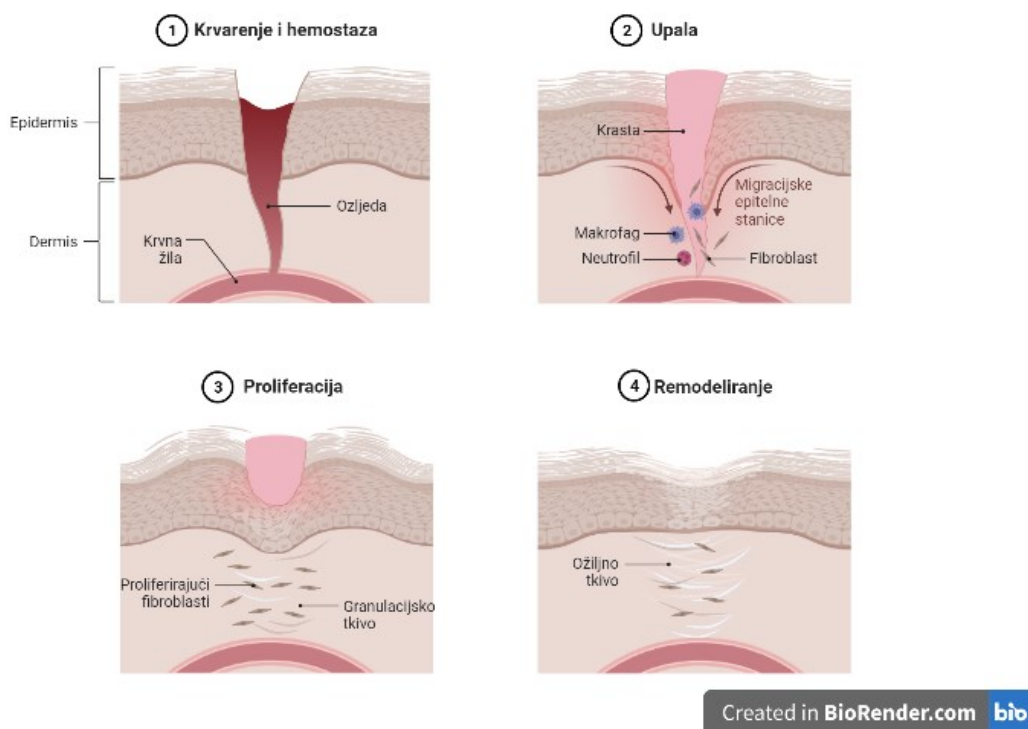
Unatoč nekim sličnostima, zapadna i istočna medicina fundamentalno su različite i počivaju na različitim načelima. Zapadna medicina značajno je napredovala zadnjih desetljeća te su postignuta značajni proboji u napretku osobito kirurgije i intervencija tijekom akutnih stanja. Također, zapadna je medicina temeljena na dokazima, odnosno, postupci u zapadnoj medicini su racionalni – od objašnjenja molekularnih mehanizama djelovanja lijekova do terapijskog učinka, potkrijepljeni egzaktnim znanstvenim dokazima. Nadalje, zapadna medicina u velikoj je mjeri “farmakološka“ te često počiva na redukcionističkom pristupu liječenja simptoma bolesti, pa i onih kroničnih, određenim farmakološkim pripravcima koji su uglavnom sintetski zbog mogućnosti patentne zaštite proizvođača. Takav ustroj ima stoga malo prostora za integrativne pristupe koji su preventivni ili holistički. Smjernice za liječenje u zapadnoj medicini su standardizirane, a kreirane su na temelju strogih kliničkih ispitivanja koja se i sama provode prema vrlo strogim smjernicama i definiranim krajnjim točkama za evaluaciju učinka (*engl. endpoints*). S druge strane, istočna medicina koristi principe homeostaze i placebo učinka u liječenju pacijenata te ih uključuje u svakodnevnu praksu zajedno sa standardnim zapadnim pristupima liječenju (osobito u kroničnim stanjima). Također, ponekad ciljevi praćenja terapije ne moraju nužno biti strogo definirani, a liječenje je personalizirano od strane liječnika prema tradiciji i iskustvu te je često prilagođeno pacijentu i njegovom općem stanju. Primjerice, u tradicionalnoj kineskoj medicini, biljke se kombiniraju u određenom omjeru kako bi se dobio najbolji terapijski odgovor, učinci terapije su blagi, liječenje je dugotrajno ali s minimalnim nuspojavama, s ciljem jačanja općeg stanja pacijenta i njegovih vlastitih tjelesnih resursa samo-izlječenja. Primjerice, utvrđeno je kako se korištenjem metoda tradicionalne kineske medicine potiču matične stanice u tkivima na proces regeneracije tkiva. Stoga se u novije vrijeme, publicira sve veći broj znanstvenih dokaza da su metode tradicionalne kineske medicine učinkovite i u liječenju mnogih bolesti koje u zapadnom društvu nemaju adekvatne tretmane, poput primjerice kroničnih nezaraznih bolesti. I zapadni i istočni pristup pacijentu i liječenju ima svoje prednosti i nedostatke te se može zaključiti kako su ova dva pristupa komplementarna i da bi se mogla integrirati sa svrhom povećanja učinkovitosti liječenja, što predstavlja novi koncept u medicini poznat kao integrativna medicina (246,247).

Iako u kliničkoj praksi prevladava zapadna medicina, uporaba prirodnih, biljnih proizvoda u terapijske svrhe je u porastu. Biljni pripravci su učinkoviti i relativno netoksični te imaju biološke učinke u dozama koje su ispod njihovih toksičnih razina. Uostalom, više od 60% sintetskih lijekova dobiveno je manjim kemijskim modifikacijama prirodnih molekula u svrhu patentiranja i povećanja zarade farmaceutske industrije. Kurkumin se kao biljni proizvod s farmakološkim svojstvima, odnosno nutraceutik, koristi već stoljećima u holističkoj tradicionalnoj indijskoj i kineskoj medicini, a nove znanstvene spoznaje govore u prilog uporabe kurkumina kao preventivnog i terapijskog sredstva i u zapadnoj medicini (248,249).

Kurkumin je poput mnogih lijekova lipofilna molekula, gotovo u potpunosti netopljiva u vodi, stoga njegov pravi terapijski potencijal ograničava njegova slaba bioraspodijeljenost. Rezultati pretraživanja literature u ovom diplomskom radu jasno ukazuju na trend istraživanja novih formulacija kurkumina za terapijsku primjenu, osobito nanoformulacija. Naime, napretkom nanotehnologije, omogućen je značajan napredak u povećanju bioraspodijeljenosti kurkumina, posebice metodama enkapsulacije u raznim nanonosajima, poput nanočestica, zeolita, hidrogelova, ciklodekstrina, fitosoma i liposoma (36,217).

Jedno od propulzivnih područja ispitivanja novih formulacija kurkumina odnosi se na cijeljenje rana. Naime, potencijal kurkumina u cijeljenju rana (Tablica 10.) vjerojatno počiva na njegovom protuupalnom djelovanju (129). U posljednjih 10 godina, u PubMed bazi podataka objavljeno je 224 publikacija na temu kurkumina i cijeljenja rana (pretraga prema ključnim riječima „*wound healing*“ i „*curcumin*“, bez uključenih drugih filtera), što je i dalje, u odnosu na broj sveukupno objavljenih publikacija i provedenih istraživanja, relativno malo stoga bi ovo područje moglo predstavljati plodno tlo za daljnja istraživanja i razvoj novih tehnologija i načina primjene kurkumina. Kronične rane definiraju se kao rane koje ne zacjeljuju, odnosno rane koje su nakon 12 tjedana općenito nezacjeljene, a glavnim rizničnim skupinama smatraju se osobe oboljele od dijabetesa te osobe starije životne dobi. Ključni čimbenik u održavanju kroničnosti rane je prekomjerna i perzistentna upala – karakteristika kroničnih rana je velik broj proupalnih makrofaga, Langerhansovih stanica, neutrofila i proteaza, dok su s druge strane kronične rane često i same podložne bakterijskoj infekciji (250). Barchitta i sur. navode da bi kurkumin mogao imati blagotvoran učinak kod zacjeljivanja rana prvenstveno radi svojih antioksidativnih i protuupalnih svojstava – kurkumin ima sposobnost ponovno uspostaviti ravnotežu između stvaranja ROS i antioksidativne obrane organizma te smanjuje proizvodnju proupalnih medijatora. Također, radi sposobnosti poticanja apoptoze u upalnim stanicama, kurkumin bi mogao skratiti trajanje upale u ranoj fazi cijeljenja rane i time

ubrzati proces cijeljenja (251). Tijekom proliferativne faze cijeljenja rane, kurkumin može povećati sintezu hidroksiprolina i kolagena te potaknuti diferencijaciju fibroblasta u miofibroblaste. Kada govorimo o tretmanu kroničnih rana, lokalna, topička primjena kurkumina mogla bi imati izraženije učinke od peroralne primjene, zato što je dostupnost kurkumina na mjestu djelovanja veća (252). Kombinirana *in vivo* (na životinjskom modelu) i *in vitro* studija potvrdila je da kurkumin ubrzava cijeljenje rane višestrukim biološkim učincima. *In vivo*, kurkumin je ubrzao cijeljenje rane te utjecao na ekspresiju gena u procesu cijeljenja rane. *In vitro*, kurkumin je povećao proizvodnju kolagena i inhibirao aktivaciju NF- κ B, što je posljedično povećalo diferencijaciju fibroblasta u miofibroblaste i smanjilo ekspresiju MMP-9 induciranu TNF- α . (253)



Slika 15. Faze cijeljenja rane. Izrađeno u web aplikaciji BioRender.com

Tablica 10. Uporaba nanoformulacija kurkumina u liječenju rana

Formulacija	Rezultat istraživanja i zapažanja	Referenca
Nanoemulzijski sustav α -tokoferola inkapsuliranog kurkuminom	Značajno smanjenje oksidativnog stresa, pojačano taloženje kolagena, sprječavanje bakterijske kontaminacije rane, ubrzan proces regeneracije tkiva kože	(254)
Kitozan/pluronske membrane s ugrađenim kurkuminom	Zadovoljavajuća toplinska i mehanička svojstva i svojstva vlaženja, bubrenja, otpuštanja i propusnosti, biološki aktivna formulacija protiv bakterija <i>Staphylococcus aureus</i> i <i>Pseudomonas aeruginosa</i>	(255)
Kompozitni film poli(vinil alkohol)/kolagen s nanočesticama kurkumina	Antibakterijski učinak, kontinuirano i postupno otpuštanje kurkumina, dobra biokompatibilnost, dugotrajni učinci na cijeljenje rane, ubrzano cijeljenje rane	(256)

Nanofibrozni kitozan s nanočesticama kurkumina i srebra	Antibakterijski učinci protiv <i>P. aeruginosa</i> , <i>S. aureus</i> i <i>E. coli</i> , smanjeno stvaranje ožiljaka, dobra biokompatibilnost i biorazgradivost materijala na bazi kitozana	(257)
Guar guma i kurkumin/srebrne nanočestice kompozitni hidrogel	Antibakterijska svojstva, ubrzano zatvaranje rane, poboljšani prijelaz iz upalne faze u fazu proliferacije, poticanje stvaranja fibroblasta i novih krvnih žila, injektabilan hidrogel zbog svojstva razrjeđivanja, bolje zacjeljivanje rane i antibakterijska svojstva u usporedbi s komercijalnim gelovima	(258)

Novi pristup liječenju kroničnih rana su hidrogelni materijali na bazi polimera, koji u odnosu na tradicionalne obloge za rane imaju visoku biokompatibilnost, dobra mehanička svojstva i kapacitet zadržavanja vode, odnosno, održavaju ranu vlažnom, istovremeno apsorbirajući eksudat. Također, radi svoje porozne strukture, pružaju okvir za migraciju i proliferaciju stanica (259). Osim navedenog, hidrogelne matrice služe i kao nosači za kontrolirano otpuštanje aktivne tvari. Nešović i sur. su u svom istraživanju sintetizirali hidrogel na bazi polimera poli(vinil alkohola) i kitozana s inkapsuliranim nanočesticama srebra te su rezultati pokazali dobra antibakterijska svojstva ovog materijala bez citotoksičnosti prema fibroblastima, dok je hidrogel pokazao sposobnost otpuštanja srebra tijekom vremena (260).

Kolagen-alginatni kompozitni hidrogel je materijal velikog potencijala. Alginat je polisaharid podrijetlom iz smeđe morske alge, dok je kolagen jedna od glavnih strukturnih bjelančevina u ljudskom tijelu. I alginat i kolagen imaju dobru biokompatibilnost te kolagen-alginatni kompozitni hidrogel odlikuju kontrolirana mehanička svojstva, sposobnost geliranja u blagim uvjetima, niska citotoksičnost, široka dostupnost i lakoća ugradnje bioaktivnih molekula (261).

Kurkumin ima pleiotropne biološke učinke, stoga bi mogao predstavljati učinkovito sredstvo u liječenju kroničnih rana radi istovremenog djelovanja na više faktora uključenih u kroničnost rane. Prijedlog formulacije za liječenje kroničnih rana mogao bi se temeljiti na hidrogelnoj bazi s kurkuminom, tj. formulaciji koja povećava topljivost u vodi i ima sposobnost otpuštanja djelatne tvari tijekom vremena. Sama priroda hidrogelnih materijala omogućuje kontrolirano otpuštanje aktivne tvari, dok s druge strane nanoformulacije kurkumina poput nanosfera ili nanokapsula omogućavaju bolju bioraspodivnost i kontrolirano otpuštanje kurkumina. Također, kurkumin bi mogao imati sinergističke učinke s nanočesticama srebra u njihovoj antimikrobnoj aktivnosti, stoga bi potencijalna formulacija za lokalnu aplikaciju i liječenje kroničnih rana mogla biti alginat-kompozitni hidrogel s inkapsuliranim kompleksom kurkumina i srebra u formulaciji nanokapsula, kao nadogradnja na istraživanje koje su proveli Nešović i sur.

Drugo slabo istraženo područje s velikim potencijalom razvoja novih formulacija kurkumina vezano je uz istraživanje zeolita kao nosača lijekova. Zeoliti su kao mikro i nano materijali u novije vrijeme također zaokupili pažnju znanstvenika te se, poput kurkumina, sve intenzivnije istražuju njihovi potencijalni pozitivni biološki učinci. Zeoliti su porozni minerali visokog apsorpcijskog kapaciteta i imaju sposobnost ionske izmjene. Mogu biti prirodnog ili sintetskog podrijetla a trenutno na tržištu za oralnu uporabu ili topičku aplikaciju *in vivo* prevladava prirodni zeolit klinoptilolit (ZK). EFSA je 2013. godine objavila stručno mišljenje o oralnoj primjeni ZK kao aditiva u stočnoj hrani te se doza od 10 000 mg/kg smatra sigurnom i netoksičnom (262,263). Zeolit je alumino-silikat, odnosno, čini ih gusta mreža SiO₄ i AlO₄ tetraedarskih struktura povezanih zajedničkim atomima kisika koje stvaraju šupljine u kojima se razmjenjuju voda i druge polarne molekule ili ioni. ZK se pripisuju detoksikacijska, antioksidativna i protuupalna svojstva zbog čega se primjenjuje i u protutumorskoj terapiji (264). Primjerice, *in vitro* i *in vivo* pilot studija koja je ispitivala potencijal ZK da suzbije azbestom induciranu karcinogenezu inhibicijom ROS pokazala je antitumorski potencijal primjene ZK kod malignog mezotelioma izazvanog azbestom. Također, zadnjih se godina sve više istražuje ZK i kao nosač lijekova (265). *In vitro* studija učinka nanoformulacije ZK na stanice psećeg osteosarkoma pokazala je proapoptotički učinak nanoklinoptilolita koji je bio posredovan utjecajem ZK na omjer Bax/Bcl2 te citotoksični učinak (smanjenje vijabilnosti) na stanice psećeg osteosarkoma (266). U ovoj je studiji, ZK enkapsuliran u nanočestice pripremljene uz pomoć biopolimera kitozana, koji uz svojstva biokompatibilnosti, bioaktivnosti i biorazgradivosti povećava specifičnost i bioraspoloživost antitumorskih lijekova, te bi se slična formulacija mogla pripremiti i uz pomoć kurkumina što je u skladu sa zahtjevima učinkovitog nosača lijekova prema Hao i sur. (263). Dostava kurkumina do tumorskih stanica mogla bi se postići i pripravcima kurkumina s tzv. metalnim organskim okvirima (*engl. metal-organic frameworks, MOF*). MOF su klasa hibridnih mreža supramolekularnih čvrstih materijala sastavljenih od kombinacija organskih i anorganskih komponenti a zeolitski imidazolatni okviri (*engl. zeolitic imidazolate frameworks, ZIF*) predstavljaju podskupinu MOF s imidazolom kao organskim veznikom. ZIF posjeduju sposobnost otpuštanja aktivne tvari u ovisnosti o pH (brže se raspadaju u kiseloj sredini) te ih je relativno lako sintetizirati (263,267). S obzirom na to da tumorske stanice imaju nešto kiseliije mikrookruženje, nanoformulacije kurkumina sa ZIF kao nosačem mogle bi također predstavljati potencijalni novi terapijski pristup u liječenju tumora. Dostupnih *in vivo* i *in vitro* studija koje su ispitivale antitumorske učinke ove formulacije je malo, no one do sada provedene govore u prilog učinkovitosti nanokurkumin/ZIF sustava za ciljanu isporuku lijeka.

ZIF okviri pokazali su visoku učinkovitost enkapsulacije kurkumina i dobru kemijsku stabilnost, a *in vitro* studija pokazala je tri puta veće otpuštanje kurkumina pri kiselom pH (u odnosu na fiziološki pH). Također, ova studija potvrdila je poboljšanu bioraspoloživost kurkumina i njegovu apsorpciju u stanice u ovoj formulaciji, a slični rezultati dobiveni su i u *in vivo* studiji na životinjskom modelu (263,268). Zaključno, zeoliti se u novije vrijeme sve više istražuju kao anorganski nosači lijekova od izbora, radi svojeg visokog adsorpcijskog kapaciteta, specifične površine, topljivosti u vodi te dobre stabilnosti u biološkom okruženju i biokompatibilnosti (269).

S obzirom na to da su rezultati pretraživanja i razrada teme ovog diplomskog rada ukazali i na usku vezu bioloških učinaka kurkumina s aktivnošću i statusom mikrobiote, valja posebno diskutirati mogućnost terapijske primjene nanoformulacija kurkumina u kontekstu mikrobiote. Naime, os crijeva-mozak je poznata kao komponenta koja sudjeluje u brojnim patofiziološkim procesima razvoja bolesti – Di Meo i sur. su u svom radu sugerirali da kurkumin posjeduje neuroprotektivan učinak, dok s druge strane, crijevna mikrobiota ima važnu ulogu u poboljšanju neuroprotektivnog učinka proizvodnjom metabolita kurkumina, poput tetrahidrokurkumina, za koje se smatra da posjeduju veću biološku aktivnost i imaju bolji farmakokinetički profil. Također, uzevši u obzir da je interakcija kurkumina i crijevne mikrobiote dvosmjerna, kurkumin ima ulogu u modifikaciji sastava crijevne mikrobiote, odnosno pridonosi povećanju prevalencije korisnih bakterija poput bakterija iz rodova *Bifidobacterium* i *Lactobacillus* (75,270).

Možda je jedan od najzanimljivijih aspekata djelovanja kurkumina na mikrobiotu, povezanost crijevne mikrobiote i zdravlja kostiju, odnosno os mozak-crijeva-kost. Osteoporoza je sustavna bolest kostiju karakterizirana niskom mineralnom gustoćom kostiju, a obilježena je povećanom aktivnošću osteoklasta, odnosno, povećanom resorpcijom koštanog tkiva. Na razvoj osteoporoze može utjecati više faktora, poput genetske predispozicije, životnog stila i prehrane ali i uzimanje nekih lijekova kao što su to kortikosteroidi. Crijevna mikrobiota može imati ulogu u očuvanju koštane mase putem proizvodnje SCFA te povećanjem topljivosti anorganskih soli putem metabolizma fitinske kiseline posredovane mikrobnom fitazom. Ova je činjenica važna stoga što za osteoporozu u ovom trenutku ne postoji učinkovita farmakološka terapija bez težih nuspojava i bolest značajno smanjuje kvalitetu života pacijenata (270). Kurkumin bi stoga mogao imati i blagotvorne učinke na zdravlje kostiju i održavanje koštane mase, što direktnim učinkom ali i indirektno, u interakciji s crijevnom mikrobiotom (vidi poglavlje 4.3.2.). Fan i sur. su u *in vitro* studiji i *in vivo* na životinjskom modelu pokazali da

čisti, neformulirani kurkumin sprječava dijabetičku osteoporozu promicanjem spajanja osteogeneze i angiogeneze posredovane matičnim stanicama koštane srži putem inhibicije signalnog puta NF- κ B. Hiperglikemija aktivira NF- κ B signalni put i istovremeno slabi osteogenu i proangiogenu sposobnost matičnih stanica koštane srži, što negativno utječe na formiranje i regeneraciju kosti, dok je primjena kurkumina smanjila navedene negativne posljedice hiperglikemije. Nadalje, na mišjem modelu dijabetičke osteoporoze, liječenje kurkuminom spriječilo je gubitak koštane mase i pospješilo angiogenezu (271). Druga *in vitro* i *in vivo* studija na životinjskom modelu pokazala je da čisti neformulirani kurkumin inhibira osteoklastogenezu inhibicijom migracije prekursora osteoklasta blokiranjem lučenja kemokina uključenih u njihovu migraciju te sprječava gubitak koštane mase. Migracija prekursora osteoklasta igra ključnu ulogu u fuziji i diferencijaciji osteoklasta, stoga inhibicijom njihove migracije kurkumin u konačnici inhibira stvaranje zrelih osteoklasta (272). Još jedna *in vitro* i *in vivo* studija na životinjskom modelu potvrdila je inhibicijske učinke čistog, neformuliranog kurkumina na osteoklastogenezu u mišjem modelu sekundarne osteoporoze izazvane glukokortikoidima, sugerirajući da bi mehanizam učinaka kurkumina na poboljšanje mikroarhitekture kostiju mogao biti putem aktivacije mikroRNK-365 potiskivanjem MMP-9 (273).

Kurkumin se smatra sigurnim za *in vivo* uporabu (13,54) a trenutno se na tržištu u slobodnoj prodaji nalaze brojni dodatci prehrani na bazi kurkumina ili koji sadrže kurkumin kao jednu od bioaktivnih komponenti – njih čak 33,944, najčešće u obliku tableta ili mekih gel kapsula s ekstraktom kurkumina (274). Blagotvorni biološki učinci kurkumina potvrđeni u mnogim *in vitro*, *in vivo* i kliničkim studijama mogli bi opravdati njegovu primjenu u preventivne svrhe, najviše radi dokazanog antioksidativnog i protuupalnog učinka. U kliničkim studijama, različiti kompleksi kurkumina s piperinom, najčešće enkapsulirani zajedno u mekane gel kapsule, pokazali su antioksidativni potencijal kurkumina te bi se ova formulacija mogla smatrati dodatkom prehrani od izbora u zaštiti organizma od oksidativnog stresa (217,275).

U novije vrijeme, posebice kada se govori o kurkuminu u kontekstu antitumorske terapije, nameće se potreba za visokoselektivnim spojevima s mogućnosti ciljane i produljene isporuke lijeka, uz minimalne nuspojave i toksičnost za okolna tkiva i organizam općenito. Nanoformulacije kurkumina, odnosno, kurkumin enkapsuliran u nanonosaićima, predstavljaju napredak u povećanju bioraspoloživosti ovog spoja te su različite formulacije otvorile mogućnosti za ciljanu isporuku kurkumina kao i njegovo produljeno djelovanje (Tablica 8.).

Odabir formulacije kurkumina uvjetovan je patološkim stanjem koje se želi tretirati, no svim formulacijama zajedničko je povećanje bioraspoloživosti kurkumina kao i njegovih bioloških učinaka uz minimalne toksične učinke što se postiže odabirom biokompatibilnih nanonosaa ili nanoformulacija (227).

Nanonosači se definiraju kao farmaceutski materijali i proizvodi od približno 1 nm do 100 nm, iako FDA smatra da je gornja granica veličine nanonosaa 1000 nm. Enkapsuliranje kurkumina na nanonosaaima omogućuje modifikaciju distribucije, poboljšanje topljivosti, kontrolirano otpuštanje lijeka, dulje zadržavanje u cirkulaciji, ciljanje mete od interesa te poboljšan transport preko barijera, kao što je to na primjer krvno-moždana barijera (276). Prvi nanonosaači odobreni od strane FDA su liposomi. Po svom sastavu isti su kao ljudske stanične membrane, njihova priprema je jednostavna, netoksični su i neimunogeni te imaju sposobnost koenkapsulacije lipofilnih i hidrofobnih aktivnih tvari, ali imaju nisku učinkovitost enkapsulacije. Još jedna formulacija koja je našla primjenu u antitumorskoj terapiji su micelle. Razvijeno je nekoliko različitih vrsta micela koje služe kao nanonosaači enkapsuliranog kurkumina, a ove formulacije kurkumina karakterizira poboljšana topljivost u vodi, povećan intracelularni unos, produljeno otpuštanje lijeka, sposobnost ciljanja tumorskih stanica, visoka učinkovitost enkapsulacije, pojačano otpuštanje u kiseloj sredini (pH osjetljive micelle) te poboljšana proapoptički, antiangiogeni, antitumorski i protuupalni učinci. Polimerne nanočestice imaju dobru biorazgradivost i biokompatibilnost i također imaju široku primjenu kao nanonosaači lijekova. Kao idealni polimerni nanonosaač navodi se kitozan, polusintetski polimer podrijetlom iz hitina – ne inducira iritacije, netoksičan je i djeluje apirogeno, ima dobru biokompatibilnost i biorazgradivost te nije imunogeničan (276).

Mezoporozni materijali se u novije vrijeme također razmatraju kao nanonosaači kurkumina – nanočestice mezoporoznog silicija imaju dobru biokompatibilnost, veliku površinu i podesivu poroznost i veličinu, dok njihova modifikacija s polimerima poput kitozana može osigurati kontrolirano otpuštanje lijeka te pojačati terapijski učinak uz istodobno smanjenje sistemske toksičnosti. Kong i sur. su u *in vitro* studiji na više staničnih linija tumora pokazali da je kombinacija kitozana, silicijevog dioksida i kurkumina u nanoformulaciji rezultirala povećanom stabilnosti kurkumina, povećanom antioksidativnom aktivnosti te izraženim citotoksičnim djelovanjem, a autori sugeriraju da bi ova formulacija mogla predstavljati novi sustav isporuke kurkumina s povećanom bioraspoloživošću (277). Prema nekim autorima, magnetne nanočestice danas se smatraju nosačem lijeka od izbora radi njihove visoke biokompatibilnosti, poboljšane stanične apsorpcije kurkumina, mogućnosti kontrolirane

isporuke i ciljanja specifičnih meta u ovisnosti o pH, a troškovi proizvodnje su relativno niski (227,232,278).

Zaključno je vrlo teško u ovom trenutku definirati koja bi točno nanoformulacija bila idealni nosač kurkumina ili njegovih metabolita jer su sve formulacije opisane u literaturi doprinijele poboljšanju bioraspoloživosti kurkumina i potenciranju njegovih bioloških učinaka. Idealna formulacija trebala bi biti visokoselektivna, netoksična tijekom dugoročne primjene, jeftina za proizvodnju s mogućnošću kontroliranja farmakokinetičke sudbine nakon aplikacije *in vivo* te posjedovati sposobnost ciljanog i kontroliranog otpuštanja lijeka, uz povećanje specifičnih bioloških učinaka i smanjenje sistemske toksičnosti. Potencijalno, formulacije koje bi mogle pridonijeti učinkovitijoj antitumorskoj terapiji, mogle bi biti one formulacije koje pojačano otpuštaju lijek u ovisnosti o pH (poput ZIF i pH osjetljivih micela) kao i formulacije modificirane različitim ligandima za prepoznavanje receptora na tumorskim stanicama (poput primjerice nanodiskova stabiliziranih ApoE).

Da bi se izdvojila formulacija koja bi bila najbolja u terapiji nekog patološkog stanja, nužno je provesti opsežna i uniformirana klinička testiranja kao i utvrditi potencijalne toksične učinke pojedinih formulacija prilikom kronične primjene visokih doza. Procjena dugoročne toksičnosti pojedinih formulacija mogla bi dati odgovor na pitanje koju formulaciju upotrijebiti za optimalne rezultate liječenja uz minimalne nuspojave.

7. ZAKLJUČAK

Iako je kurkumin već tisućama godina tradicionalni indijski začim i lijek u istočnjačkoj medicini, tek je posljednjih nekoliko desetljeća prepoznat kao jedan od najperspektivnijih prirodnih bioaktivnih spojeva i na zapadu te se njegovi biološki učinci intenzivno istražuju. Najveća kritika usmjerena na ovaj nutraceutik i problem koji gotovo svi autori navode u svojim studijama je njegova loša bioraspoloživost, slaba topljivost u vodi i loš farmakokinetički profil. Razvojem nanotehnologija i kreiranjem nanoformulacija kurkumina nastoje se poboljšati upravo ova ograničavajuća kemijska svojstva kurkumina, stoga su napori znanosti usmjereni na kreiranje formulacije koja bi istovremeno bila jeftina za proizvodnju, stabilna i netoksična, visoke biokompatibilnosti i po mogućnosti specifična za metu, a koja bi znatno povećala bioraspoloživost kurkumina, njegovu topljivost u vodi kao i farmakokinetička svojstva.

Ova pleiotropna molekula utječe na brojne signalne puteve ljudskog metabolizma te ima višestruke povoljne biološke učinke. *In vitro* studije pokazale su iznimne biološke učinke kurkumina, u pogledu protuupalnih, antioksidativnih, imunomodulatornih i antitumorskih svojstava, što je potvrđeno i u *in vivo* studijama na životinjskim modelima. Također, studije su pokazale da kurkumin ima hormetički učinak i vrlo nisku toksičnost, dok su *in vivo* studije s ljudima potvrdile njegovu dobru podnošljivost i sigurnu primjenu. Iako evidentni *in vitro*, mehanizmi bioloških učinaka kurkumina u ljudi nisu još razjašnjeni u potpunosti, a odgovor na ovo pitanje mogao bi ležati upravo u interakciji kurkumina i crijevne mikrobiote, ovo je područje perspektivno za dizajniranje budućih istraživanja i kliničkih ispitivanja. Od mehanizama djelovanja kurkumina koji su do sada dobro opisani u literaturi, kao što je njegova sposobnost da utječe na ekspresiju gena i proteina, aktivnost transkripcijskih faktora i same transkripcijske faktore te na brojne stanične signalne puteve, možemo istaknuti njegov inhibicijski učinak na signalni put NF- κ B, jedan od glavnih proupalnih i protumorogenih puteva u ljudskim stanicama.

Osim na identificiranje same crijevne mikrobiote i njezine uloge u ljudskom organizmu, crijevna mikrobiota u novije vrijeme predstavlja potencijalnu terapijsku metu u liječenju brojnih bolesti te su istraživanja usmjerena i na tvari koje bi je mogle modificirati. Prema podacima dostupnim u literaturi, crijevna mikrobiota i kurkumin ulaze u dvosmjernu interakciju, a velik broj *in vitro* i *in vivo* studija govori u prilog potencijalnog pozitivnog učinka kurkumina na crijevnu mikrobiotu. S druge strane, iako su pozitivni biološki učinci kurkumina

dobro poznati, još uvijek u potpunosti nije razjašnjen točan mehanizam njegova djelovanja, stoga podatci iz literature sugeriraju da bi crijevna mikrobiota mogla imati ulogu u bioaktivnosti i biodostupnosti kurkumina unatoč njegovoj slaboj bioraspoloživosti.

Zaključno, može se ustvrditi da je kurkumin prirodni spoj vrlo velikog potencijala i širokih mogućnosti primjene te je nužno poticati daljnja klinička istraživanja, utvrditi točne farmakokinetičke profile, sustavno raditi na povećanju njegove bioraspoloživosti i biodostupnosti te utvrditi optimalnu dozu, odnosno, terapijski raspon kurkumina u različitim formulacijama. Nadalje, iako je prema podacima dostupnim u literaturi dugoročna primjena kurkumina sigurna, postoje kontradiktorni rezultati glede njegove toksičnosti i teratogenog učinka, stoga su nužna daljnja uniformirana istraživanja, s većim brojem ispitanika i većim rasponom doza, kako bi se utvrdila potencijalna toksičnost, nuspojave i teratogeni učinci kurkumina.

Kurkumin je nutraceutik s dobrom perspektivom te bismo u budućnosti, razvojem novih formulacija i tehnologija isporuke kurkumina kao aktivne tvari i utvrđivanjem točnih mehanizama djelovanja kao i optimalne doze, mogli razviti različite formulacije koje bi se mogle koristiti kao potpora u liječenju bolesti, s naglaskom na kronične nezarazne bolesti.

Pojedinačni zaključci ovog rada:

- Pregledom dostupne znanstvene literature objavljene na engleskom jeziku, prema ključnim riječima, pronađeno je ukupno 3817 rada
- U analizu u svrhu izrade ovog diplomskog rada uključeno je 278 publikacija
- Kurkumin ima brojne farmakološke i biološke učinke od kojih se posebno ističu antioksidativni, protuupalni, imunomodulatorni i antitumorski
- Kurkumin je siguran za *in vivo* uporabu u preporučenim dozama
- Kurkumin ima nisku bioraspoloživost, slabo je topljiv u vodi, nestabilan je u biološkom okruženju i ima loš farmakokinetički profil
- Bioraspoloživost, topljivost i stabilnost kurkumina može se povećati primjenom različitih formulacija, od kojih se posebno ističu nanoformulacije
- Interakcija kurkumina s crijevnom mikrobiotom je dvosmjerna i otvara nove mogućnosti za istraživanje bioloških učinaka kurkumina i definiranje novih terapijskih meta

- Napredak u istraživanju nanoformulacija kurkumina je kontinuiran, a najviše se istražuju u kontekstu neuroprotektivnog i antitumorskog učinka
- Nužna su opsežna, dugotrajna, uniformirana klinička testiranja i utvrđivanje točnih farmakokinetičkih profila, terapijskog raspona, potencijalne dugoročne toksičnosti i nuspojava (ne)formuliranog kurkumina te sustavno raditi na povećanju njegove bioraspoloživosti i biodostupnosti

LITERATURA

1. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: Lessons learned from clinical trials. *AAPS J.* 2013;15(1):195–218.
2. Zeng L, Yang T, Yang K, Yu G, Li J, Xiang W, et al. Curcumin and Curcuma longa Extract in the Treatment of 10 Types of Autoimmune Diseases: A Systematic Review and Meta-Analysis of 31 Randomized Controlled Trials. *Front Immunol.* 2022;13(August).
3. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: Biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. *Molecules.* 2019;24(16):1–27.
4. Fuloria S, Mehta J, Chandel A, Sekar M, Rani NNIM, Begum MY, et al. A Comprehensive Review on the Therapeutic Potential of Curcuma longa Linn. in Relation to its Major Active Constituent Curcumin. *Front Pharmacol.* 2022;13(March):1–27.
5. Sharifi-Rad J, Rayess Y El, Rizk AA, Sadaka C, Zgheib R, Zam W, et al. Turmeric and Its Major Compound Curcumin on Health: Bioactive Effects and Safety Profiles for Food, Pharmaceutical, Biotechnological and Medicinal Applications. *Front Pharmacol.* 2020;11:1021.
6. Abd Wahab NA, Lajis NH, Abas F, Othman I, Naidu R. Mechanism of Anti-Cancer Activity of Curcumin on Androgen-Dependent and Androgen-Independent Prostate Cancer. *Nutrients.* 2020 Mar;12(3).
7. Pricci M, Girardi B, Giorgio F, Losurdo G, Ierardi E, Di Leo A. Curcumin and colorectal cancer: From basic to clinical evidences. *Int J Mol Sci.* 2020;21(7).
8. Jabczyk M, Nowak J, Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzińska B. Curcumin in metabolic health and disease. *Nutrients.* 2021;13(12):1–12.
9. Kujundžić RN, Stepanić V, Milković L, Gašparović AČ, Tomljanović M, Trošelj KG. Curcumin and its potential for systemic targeting of inflamm-aging and metabolic reprogramming in cancer. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5).
10. Termini D, Den Hartogh DJ, Jaglanian A, Tsiani E. Curcumin against prostate cancer:

- Current evidence. Vol. 10, Biomolecules. 2020. 1–40 p.
11. Wong SC, Kamarudin MNA, Naidu R. Anticancer mechanism of curcumin on human glioblastoma. *Nutrients*. 2021;13(3):1–19.
 12. Giordano A, Tommonaro G. Curcumin and cancer. *Nutrients*. 2019;11(10).
 13. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*. 2017;6(10):1–11.
 14. Tímár J, Uhlyarik A. On-Target Side Effects of Targeted Therapeutics of Cancer. *Pathol Oncol Res*. 2022;28(September):1–12.
 15. Cone EB, Marchese M, Paciotti M, Nguyen DD, Nabi J, Cole AP, et al. Assessment of Time-to-Treatment Initiation and Survival in a Cohort of Patients With Common Cancers. *JAMA Netw open*. 2020;3(12):e2030072.
 16. Miller KD, Nogueira L, Devasia T, Mariotto AB, Yabroff KR, Jemal A, et al. Cancer treatment and survivorship statistics, 2022. *CA Cancer J Clin*. 2022;72(5):409–36.
 17. Trošelj KG, Samaržija I, Tomljanović M, Kujundžić RN, Daković N, Mojzeš A. Implementing curcumin in translational oncology research. *Molecules*. 2020;25(22):1–29.
 18. Gunnars K. 10 Proven Health Benefits of Turmeric and Curcumin [Internet]. 2021. Available from: <https://www.healthline.com/nutrition/top-10-evidence-based-health-benefits-of-turmeric#1.-Turmeric-contains-bioactive-compounds-with-medicinal-properties>
 19. Ayati Z, Ramezani M, Amiri MS, Moghadam AT, Rahimi H, Abdollahzade A, et al. Ethnobotany, Phytochemistry and Traditional Uses of *Curcuma* spp. and Pharmacological Profile of Two Important Species (*C. longa* and *C. zedoaria*): A Review. *Curr Pharm Des*. 2019;25(8):871–935.
 20. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2017;57(13):2889–95.
 21. Sarkar S, Zaidi S, Chaturvedi A, Srivastava R, Dwivedi P, Shukla R, et al. Search for a Herbal Medicine: Anti-asthmatic Activity of Methanolic Extract of *Curcuma longa*. 2015 Dec 1;

22. Rajkumari S, Sanatombi K. Nutritional value, phytochemical composition, and biological activities of edible *Curcuma* species: A review. *Int J Food Prop* [Internet]. 2018;20(3):S2668–87. Available from: <https://doi.org/10.1080/10942912.2017.1387556>
23. Saba A, Shazia J, Hana A, Mantasha binth S, Ayshah H, Yasmeen A, et al. *Curcuma longa*: A treasure of medicinal properties. *Cellmed*. 2020;10(2):9.1-9.7.
24. Tripathy S, Verma DK, Thakur M, Patel AR. Curcumin Extraction , Isolation , Quantification and Its Application in Functional Foods : A Review With a Focus on Immune Enhancement Activities and COVID-19. 2021;8(September).
25. Uchio R, Kawasaki K, Okuda-Hanafusa C, Saji R, Muroyama K, Murosaki S, et al. *Curcuma longa* extract improves serum inflammatory markers and mental health in healthy participants who are overweight: a randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Nutr J*. 2021;20(1):1–14.
26. Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phyther Res*. 2018;32(6):985–95.
27. Unlu A, Nayir E, Kalenderoglu MD, Kirca O, Ozdogan M. Curcumin (Turmeric) and cancer. 2016;21(5):1050–60.
28. Verma RK, Kumari P, Maurya RK, Kumar V, Verma R, Singh RK. Medicinal properties of turmeric (*Curcuma longa* L.): A review. ~ 1354 ~ *Int J Chem Stud*. 2018;6(4):1354–7.
29. Grafeneder J, Derhaschnig U, Eskandary F, Buchtele N, Sus N, Frank J, et al. Micellar Curcumin: Pharmacokinetics and Effects on Inflammation Markers and PCSK-9 Concentrations in Healthy Subjects in a Double-Blind, Randomized, Active-Controlled, Crossover Trial. *Mol Nutr Food Res*. 2022 Nov;66(22):e2200139.
30. Priyadarsini KI. The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules*. 2014 Dec;19(12):20091–112.
31. Róžański G, Kujawski S, Newton JL, Zalewski P, Słomko J. Curcumin and Biochemical Parameters in Metabolic-Associated Fatty Liver Disease (MAFLD)-A Review. *Nutrients*. 2021 Jul;13(8).

32. Opustilová K, Lapčíková B, Lapčík L, Gautam S, Valenta T, Li P. Physico-Chemical Study of Curcumin and Its Application in O/W/O Multiple Emulsion. *Foods* (Basel, Switzerland). 2023 Mar;12(7).
33. Nelson KM, Dahlin JL, Bisson J, Graham J, Pauli GF, Walters MA. The Essential Medicinal Chemistry of Curcumin. *J Med Chem*. 2017 Mar;60(5):1620–37.
34. López-Malo D, Villarón-Casares CA, Alarcón-Jiménez J, Miranda M, Díaz-Llopis M, Romero FJ, et al. Curcumin as a Therapeutic Option in Retinal Diseases. *Antioxidants* (Basel, Switzerland). 2020 Jan;9(1).
35. Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa M. Curcumin and Health. *Molecules*. 2016 Feb;21(3):264.
36. Urošević M, Nikolić L, Gajić I, Nikolić V, Dinić A, Miljković V. Curcumin: Biological Activities and Modern Pharmaceutical Forms. *Antibiotics*. 2022;11(2).
37. Gordon ON, Luis PB, Sintim HO, Schneider C. Unraveling curcumin degradation: Autoxidation proceeds through spiroepoxide and vinyl ether intermediates en route to the main bicyclopentadione. *J Biol Chem* [Internet]. 2015;290(8):4817–28. Available from: <http://dx.doi.org/10.1074/jbc.M114.618785>
38. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK, Prasad S, et al. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *Br J Pharmacol*. 2017 Jun;174(11):1325–48.
39. Ghosh S, Banerjee S, Sil PC. The beneficial role of curcumin on inflammation, diabetes and neurodegenerative disease: A recent update. *Food Chem Toxicol*. 2015 Sep 1;83:111–24.
40. Bagheri H, Ghasemi F, Barreto GE, Rafiee R, Sathyapalan T, Sahebkar A. Effects of curcumin on mitochondria in neurodegenerative diseases. *Biofactors*. 2020 Jan;46(1):5–20.
41. Stohs SJ, Chen O, Ray SD, Ji J, Bucci LR, Preuss HG. Highly Bioavailable Forms of Curcumin and Promising Avenues for Curcumin-Based Research and Application: A Review. *Molecules*. 2020 Mar;25(6).
42. Lestari M, Indrayanto G. Curcumin. In: *Profiles of Drug Substances, Excipients and Related Methodology*. Academic Press; 2014. p. 113–204.

43. Fatease A Al, Shoman ME, Abourehab MAS, Abou-Taleb HA, Abdelkader H. A Novel Curcumin Arginine Salt: A Solution for Poor Solubility and Potential Anticancer Activities. *Molecules*. 2022 Dec;28(1).
44. Górnicka J, Mika M, Wróblewska O, Siudem P, Paradowska K. Methods to Improve the Solubility of Curcumin from Turmeric. *Life (Basel, Switzerland)*. 2023 Jan;13(1).
45. Sanidad KZ, Sukamtoh E, Xiao H, McClements DJ, Zhang G. Curcumin: Recent Advances in the Development of Strategies to Improve Oral Bioavailability. *Annu Rev Food Sci Technol*. 2019;10:597–617.
46. Luca SV, Macovei I, Bujor A, Miron A, Skalicka-Woźniak K, Aprotosoiaie AC, et al. Bioactivity of dietary polyphenols: The role of metabolites. *Crit Rev Food Sci Nutr* [Internet]. 2020;60(4):626–59. Available from: <https://doi.org/10.1080/10408398.2018.1546669>
47. Bohn T. Dietary factors affecting polyphenol bioavailability. *Nutr Rev*. 2014 Jul;72(7):429–52.
48. Zielińska A, Alves H, Marques V, Durazzo A, Lucarini M, Alves TF, et al. Properties, Extraction Methods, and Delivery Systems for Curcumin as a Natural Source of Beneficial Health Effects. *Medicina (Kaunas)*. 2020 Jul;56(7).
49. La Rosa G, Lonardo MS, Cacciapuoti N, Muscariello E, Guida B, Faraonio R, et al. Dietary Polyphenols, Microbiome, and Multiple Sclerosis: From Molecular Anti-Inflammatory and Neuroprotective Mechanisms to Clinical Evidence. *Int J Mol Sci*. 2023 Apr;24(8).
50. Boonrueng P, Wasana PWD, Hasriadi, Vajragupta O, Rojsitthisak P, Towiwat P. Combination of curcumin and piperine synergistically improves pain-like behaviors in mouse models of pain with no potential CNS side effects. *Chinese Med (United Kingdom)* [Internet]. 2022;17(1):1–21. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13020-022-00660-1>
51. Thanawala S, Shah R, Alluri KRV, Somepalli V, Vaze S, Upadhyay V. Comparative bioavailability of curcuminoids from a water-dispersible high curcuminoid turmeric extract against a generic turmeric extract: A randomized, cross-over, comparative, pharmacokinetic study. *J Pharm Pharmacol*. 2021;73(6):816–23.

52. Ma Z, Wang N, He H, Tang X. Pharmaceutical strategies of improving oral systemic bioavailability of curcumin for clinical application. *J Control Release* [Internet]. 2019;316:359–80. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365919306170>
53. Kunnumakkara AB, Harsha C, Banik K, Vikkurthi R, Sailo BL, Bordoloi D, et al. Is curcumin bioavailability a problem in humans: lessons from clinical trials. *Expert Opin Drug Metab Toxicol* [Internet]. 2019;15(9):705–33. Available from:
<https://doi.org/10.1080/17425255.2019.1650914>
54. Zheng B, McClements DJ. Formulation of More Efficacious Curcumin Delivery Systems Using Colloid Science: Enhanced Solubility, Stability, and Bioavailability. *Molecules*. 2020 Jun;25(12).
55. Asher GN, Xie Y, Moaddel R, Sanghvi M, Dossou KSS, Kashuba ADM, et al. Randomized Pharmacokinetic Crossover Study Comparing 2 Curcumin Preparations in Plasma and Rectal Tissue of Healthy Human Volunteers. *J Clin Pharmacol*. 2017 Feb;57(2):185–93.
56. Dei Cas M, Ghidoni R. Dietary Curcumin: Correlation between Bioavailability and Health Potential. *Nutrients*. 2019 Sep;11(9).
57. Derrien M, Alvarez AS, de Vos WM. The Gut Microbiota in the First Decade of Life. *Trends Microbiol* [Internet]. 2019;27(12):997–1010. Available from:
<https://doi.org/10.1016/j.tim.2019.08.001>
58. Vemuri R, Gundamaraju R, Shastri MD, Shukla SD, Kalpurath K, Ball M, et al. Gut Microbial Changes, Interactions, and Their Implications on Human Lifecycle: An Ageing Perspective. *Biomed Res Int*. 2018;2018:4178607.
59. Wang R, Tang R, Li B, Ma X, Schnabl B, Tilg H. Gut microbiome, liver immunology, and liver diseases. *Cell Mol Immunol*. 2021 Jan;18(1):4–17.
60. Gomaa EZ. Human gut microbiota/microbiome in health and diseases: a review. *Antonie Van Leeuwenhoek*. 2020 Dec;113(12):2019–40.
61. Kim H, Sitarik AR, Woodcroft K, Johnson CC, Zoratti E. Birth Mode, Breastfeeding, Pet Exposure, and Antibiotic Use: Associations With the Gut Microbiome and Sensitization in Children. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2019;19(4):17–9.

62. Schoeler M, Caesar R. Dietary lipids, gut microbiota and lipid metabolism. *Rev Endocr Metab Disord*. 2019;20(4):461–72.
63. Korpela K, de Vos WM. Infant gut microbiota restoration: state of the art. *Gut Microbes* [Internet]. 2022;14(1):1–14. Available from: <https://doi.org/10.1080/19490976.2022.2118811>
64. Logan AC, Jacka FN, Prescott SL. Immune-Microbiota Interactions: Dysbiosis as a Global Health Issue. *Curr Allergy Asthma Rep*. 2016 Feb;16(2):13.
65. Kassis A, Fichot MC, Horcajada MN, Horstman AMH, Duncan P, Bergonzelli G, et al. Nutritional and lifestyle management of the aging journey: A narrative review. *Front Nutr*. 2023;9(January):1–19.
66. Lopresti AL. The Problem of Curcumin and Its Bioavailability: Could Its Gastrointestinal Influence Contribute to Its Overall Health-Enhancing Effects? *Adv Nutr*. 2018 Jan;9(1):41–50.
67. Jandhyala SM, Talukdar R, Subramanyam C, Vuyyuru H, Sasikala M, Nageshwar Reddy D. Role of the normal gut microbiota. *World J Gastroenterol*. 2015 Aug;21(29):8787–803.
68. Rodríguez-Daza MC, Pulido-Mateos EC, Lupien-Meilleur J, Guyonnet D, Desjardins Y, Roy D. Polyphenol-Mediated Gut Microbiota Modulation: Toward Prebiotics and Further. *Front Nutr*. 2021;8(June).
69. Shabbir U, Rubab M, Daliri EB-M, Chelliah R, Javed A, Oh D-H. Curcumin, Quercetin, Catechins and Metabolic Diseases: The Role of Gut Microbiota. *Nutrients*. 2021 Jan;13(1).
70. Zam W. Gut Microbiota as a Prospective Therapeutic Target for Curcumin: A Review of Mutual Influence. *J Nutr Metab*. 2018;2018:1367984.
71. Pluta R, Januszewski S, Ułamek-Kozioł M. Mutual Two-Way Interactions of Curcumin and Gut Microbiota. *Int J Mol Sci*. 2020 Feb;21(3).
72. Zhu J, Sanidad KZ, Sukamtoh E, Zhang G. Potential roles of chemical degradation in the biological activities of curcumin. *Food Funct*. 2017 Mar;8(3):907–14.
73. Scazzocchio B, Minghetti L, D'Archivio M. Interaction between Gut Microbiota and

- Curcumin: A New Key of Understanding for the Health Effects of Curcumin. *Nutrients*. 2020 Aug;12(9).
74. Metzler M, Pfeiffer E, Schulz SI, Dempe JS. Curcumin uptake and metabolism. *Biofactors*. 2013;39(1):14–20.
 75. Di Meo F, Margarucci S, Galderisi U, Crispi S, Peluso G. Curcumin, Gut Microbiota, and Neuroprotection. *Nutrients*. 2019 Oct;11(10).
 76. Shen L, Ji H-F. Bidirectional interactions between dietary curcumin and gut microbiota. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(18):2896–902.
 77. Lou Y, Zheng J, Hu H, Lee J, Zeng S. Application of ultra-performance liquid chromatography coupled with quadrupole time-of-flight mass spectrometry to identify curcumin metabolites produced by human intestinal bacteria. *J Chromatogr B, Anal Technol Biomed life Sci*. 2015 Mar;985:38–47.
 78. Jabczyk M, Nowak J, Hudzik B, Zubelewicz-Szkodzińska B. Curcumin and Its Potential Impact on Microbiota. *Nutrients*. 2021 Jun;13(6).
 79. Burapan S, Kim M, Han J. Curcuminoid Demethylation as an Alternative Metabolism by Human Intestinal Microbiota. *J Agric Food Chem*. 2017 Apr;65(16):3305–10.
 80. Hassanzadeh K, Buccarello L, Dragotto J, Mohammadi A, Corbo M, Feligioni M. Obstacles against the Marketing of Curcumin as a Drug. *Int J Mol Sci*. 2020 Sep;21(18).
 81. McFadden RMT, Larmonier CB, Shehab KW, Midura-Kiela M, Ramalingam R, Harrison CA, et al. The Role of Curcumin in Modulating Colonic Microbiota During Colitis and Colon Cancer Prevention. *Inflamm Bowel Dis*. 2015 Nov;21(11):2483–94.
 82. Shen L, Liu L, Ji H-F. Regulative effects of curcumin spice administration on gut microbiota and its pharmacological implications. *Food Nutr Res*. 2017;61(1):1361780.
 83. Chen X, Pan S, Li F, Xu X, Xing H. Plant-Derived Bioactive Compounds and Potential Health Benefits: Involvement of the Gut Microbiota and Its Metabolic Activity. *Biomolecules*. 2022 Dec;12(12).
 84. Islam T, Koboziev I, Albracht-Schulte K, Mistretta B, Scoggin S, Yosofvand M, et al. Curcumin Reduces Adipose Tissue Inflammation and Alters Gut Microbiota in Diet-

- Induced Obese Male Mice. *Mol Nutr Food Res*. 2021 Nov;65(22):e2100274.
85. Li S, You J, Wang Z, Liu Y, Wang B, Du M, et al. Curcumin alleviates high-fat diet-induced hepatic steatosis and obesity in association with modulation of gut microbiota in mice. *Food Res Int*. 2021 May;143:110270.
 86. Zhang Z, Chen Y, Xiang L, Wang Z, Xiao GG, Hu J. Effect of Curcumin on the Diversity of Gut Microbiota in Ovariectomized Rats. *Nutrients*. 2017 Oct;9(10).
 87. Peterson CT, Vaughn AR, Sharma V, Chopra D, Mills PJ, Peterson SN, et al. Effects of Turmeric and Curcumin Dietary Supplementation on Human Gut Microbiota: A Double-Blind, Randomized, Placebo-Controlled Pilot Study. *J evidence-based Integr Med*. 2018;23:2515690X18790725.
 88. Ghosh SS, He H, Wang J, Gehr TW, Ghosh S. Curcumin-mediated regulation of intestinal barrier function: The mechanism underlying its beneficial effects. *Tissue barriers*. 2018 Jan;6(1):e1425085.
 89. European Food Safety Authority. Refined exposure assessment for curcumin (E 100). *EFSA J*. 2014;12(10):3876.
 90. Heger M, Golen RF van, Broekgaarden M, Michel MC. The Molecular Basis for the Pharmacokinetics and Pharmacodynamics of Curcumin and Its Metabolites in Relation to Cancer. Sibley DR, editor. *Pharmacol Rev* [Internet]. 2014 Jan 1;66(1):222 LP – 307. Available from: <http://pharmrev.aspetjournals.org/content/66/1/222.abstract>
 91. Kasprzak-Drozd K, Oniszczyk T, Gancarz M, Kondracka A, Rusinek R, Oniszczyk A. Curcumin and Weight Loss: Does It Work? *Int J Mol Sci*. 2022 Jan;23(2).
 92. Filardi T, Vari R, Ferretti E, Zicari A, Morano S, Santangelo C. Curcumin: Could this compound be useful in pregnancy and pregnancy-related complications? *Nutrients*. 2020;12(10):1–20.
 93. Alafiatayo AA, Lai KS, Syahida A, Mahmood M, Shaharuddin NA. Phytochemical Evaluation, Embryotoxicity, and Teratogenic Effects of Curcuma longa Extract on Zebrafish (*Danio rerio*). *Evidence-based Complement Altern Med*. 2019;2019.
 94. Francetić I, Vitezić D. *Klinička farmakologija*. 2nd ed. Zagreb: Medicinska naklada; 2014.

95. Ivančević Ž, Rumboldt Z, Bergovec M, Silobrčić V. MSD priručnik dijagnostike i terapije. Split: Placebo; 2014.
96. Kocher A, Schiborr C, Frank J. Interaktionen von Curcuminoiden mit Arzneistoffen. 2015;644–51.
97. Bahramsoltani R, Rahimi R, Farzaei MH. Pharmacokinetic interactions of curcuminoids with conventional drugs: A review. *J Ethnopharmacol.* 2017 Sep 14;209:1–12.
98. Asher GN, Corbett AH, Hawke RL. Common Herbal Dietary Supplement-Drug Interactions. *Am Fam Physician.* 2017;96(2):101–7.
99. Liu SY, Liu J, He L, Liu L, Cheng B, Zhou FL, et al. A Comprehensive Review on the Benefits and Problems of Curcumin with Respect to Human Health. *Molecules.* 2022;27(14):1–27.
100. Memarzia A, Khazdair MR, Behrouz S, Gholamnezhad Z, Jafarnejhad M, Saadat S, et al. Experimental and clinical reports on anti-inflammatory, antioxidant, and immunomodulatory effects of *Curcuma longa* and curcumin, an updated and comprehensive review. *Biofactors.* 2021 May;47(3):311–50.
101. Amalraj A, Pius A, Gopi S, Gopi S. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives - A review. *J Tradit Complement Med.* 2017 Apr;7(2):205–33.
102. Tabeshpour J, Banaeeyeh S, Eisvand F, Sathyapalan T, Hashemzaei M, Sahebkar A. Effects of curcumin on ion channels and pumps: A review. *IUBMB Life.* 2019 Jul;71(7):812–20.
103. Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, Aggarwal BB. Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back. *Biotechnol Adv.* 2014 Nov;32(6):1053–64.
104. Nakai K, Tsuruta D. What Are Reactive Oxygen Species, Free Radicals, and Oxidative Stress in Skin Diseases? *Int J Mol Sci.* 2021 Oct;22(19).
105. Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, Xu Q, Griendling KK. Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling. *Circ Res.* 2018 Mar;122(6):877–902.

106. Borra SK, Gurumurthy P, Mahendra J. Antioxidant and free radical scavenging activity of curcumin determined by using different in vitro and ex vivo models. *J Med plant Res.* 2013 Sep 25;7:2680–90.
107. Forman HJ, Zhang H. Targeting oxidative stress in disease: promise and limitations of antioxidant therapy. *Nat Rev Drug Discov.* 2021 Sep;20(9):689–709.
108. Kudryavtseva A V, Krasnov GS, Dmitriev AA, Alekseev BY, Kardymon OL, Sadritdinova AF, et al. Mitochondrial dysfunction and oxidative stress in aging and cancer. *Oncotarget.* 2016 Jul;7(29):44879–905.
109. Ghareghomi S, Rahban M, Moosavi-Movahedi Z, Habibi-Rezaei M, Saso L, Moosavi-Movahedi AA. The potential role of curcumin in modulating the master antioxidant pathway in diabetic hypoxia-induced complications. *Molecules.* 2021;26(24):1–26.
110. Rahban M, Habibi-Rezaei M, Mazaheri M, Saso L, Moosavi-Movahedi AA. Anti-Viral Potential and Modulation of Nrf2 by Curcumin: Pharmacological Implications. *Antioxidants (Basel, Switzerland).* 2020 Dec;9(12).
111. Boroumand N, Samarghandian S, Hashemy I. Immunomodulatory, anti-inflammatory, and antioxidant effects of curcumin. *J HerbMed Pharmacol.* 2018 Oct 1;7:211–9.
112. Rainey NE, Moustapha A, Petit PX. Curcumin, a Multifaceted Hormetic Agent, Mediates an Intricate Crosstalk between Mitochondrial Turnover, Autophagy, and Apoptosis. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:3656419.
113. Del Prado M, Caballero H, Meza-Toledo J, Mendoza Muñoz N, González Torres M, Floran B, et al. Formulations of Curcumin Nanoparticles for Brain Diseases. *Biomolecules.* 2019 Feb 8;9:56.
114. Borra SK, Mahendra J, Gurumurthy P, Jayamathi, Iqbal SS, Mahendra L. Effect of curcumin against oxidation of biomolecules by hydroxyl radicals. *J Clin Diagn Res.* 2014 Oct;8(10):CC01-5.
115. Peng Y, Ao M, Dong B, Jiang Y, Yu L, Chen Z, et al. Anti-inflammatory effects of curcumin in the inflammatory diseases: Status, limitations and countermeasures. *Drug Des Devel Ther.* 2021;15:4503–25.
116. Elmansi AM, El-Karef AA, El-Shishtawy MM, Eissa LA. Hepatoprotective effect of curcumin on hepatocellular carcinoma through autophagic and apoptic pathways. *Ann*

- Hepatol. 2017;16(4):607–18.
117. Liu Y, Wu YM, Zhang PY. Protective effects of curcumin and quercetin during benzo(a)pyrene induced lung carcinogenesis in mice. *Eur Rev Med Pharmacol Sci.* 2015;19(9):1736–43.
 118. Savcun GY, Özkan E, Dulundu E, Topaloğlu Ü, Şehirli AÖ, Tok OE, et al. Si {Dotless}Çanlarda Deneysel Sepsis Modelinde Oluşan Hepatorenal Oksidatif Hasara Karşı {Dotless} Curcuminin Antioksidan Ve Antienflamatuvar Etkisi. *Ulus Travma ve Acil Cerrahi Derg.* 2013;19(6):507–15.
 119. Liu Y-F, Yang C-W, Liu H, Sui S-G, Li X-D. Efficacy and therapeutic potential of curcumin against sepsis-induced chronic lung injury in male albino rats. *J Nutr Health Aging [Internet].* 2017;21(3):307–13. Available from: <https://doi.org/10.1007/s12603-016-0722-1>
 120. Wu J-X, Zhang L-Y, Chen Y-L, Yu S-S, Zhao Y, Zhao J. Curcumin pretreatment and post-treatment both improve the antioxidative ability of neurons with oxygen-glucose deprivation. *Neural Regen Res.* 2015 Mar;10(3):481–9.
 121. Tasneem S, Liu B, Li B, Choudhary MI, Wang W. Molecular pharmacology of inflammation: Medicinal plants as anti-inflammatory agents. *Pharmacol Res.* 2019 Jan;139:126–40.
 122. Yuandani, Jantan I, Rohani AS, Sumantri IB. Immunomodulatory Effects and Mechanisms of Curcuma Species and Their Bioactive Compounds: A Review [Internet]. Vol. 12, *Frontiers in Pharmacology*. 2021. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2021.643119>
 123. Gupta SC, Kunnumakkara AB, Aggarwal S, Aggarwal BB. Inflammation, a Double-Edge Sword for Cancer and Other Age-Related Diseases. *Front Immunol.* 2018;9:2160.
 124. Zhu T, Chen Z, Chen G, Wang D, Tang S, Deng H, et al. Curcumin Attenuates Asthmatic Airway Inflammation and Mucus Hypersecretion Involving a PPAR γ -Dependent NF- κ B Signaling Pathway In Vivo and In Vitro. *Mediators Inflamm.* 2019;2019:4927430.
 125. Sadeghi M, Dehnavi S, Asadirad A, Xu S, Majeed M, Jamialahmadi T, et al. Curcumin

- and chemokines: mechanism of action and therapeutic potential in inflammatory diseases. *Inflammopharmacology*. 2023 Jun;31(3):1069–93.
126. Liu T, Zhang L, Joo D, Sun S-C. NF- κ B signaling in inflammation. *Signal Transduct Target Ther* [Internet]. 2017;2(1):17023. Available from: <https://doi.org/10.1038/sigtrans.2017.23>
 127. Ahn JK, Kim S, Hwang J, Kim J, Lee YS, Koh E-M, et al. Metabolomic Elucidation of the Effects of Curcumin on Fibroblast-Like Synoviocytes in Rheumatoid Arthritis. *PLoS One*. 2015;10(12):e0145539.
 128. Chen J-J, Dai L, Zhao L-X, Zhu X, Cao S, Gao Y-J. Intrathecal curcumin attenuates pain hypersensitivity and decreases spinal neuroinflammation in rat model of monoarthritis. *Sci Rep*. 2015 May;5:10278.
 129. Jia S, Xie P, Hong SJ, Galiano R, Singer A, Clark RAF, et al. Intravenous curcumin efficacy on healing and scar formation in rabbit ear wounds under nonischemic, ischemic, and ischemia–reperfusion conditions. *Wound Repair Regen* [Internet]. 2014 Nov 1;22(6):730–9. Available from: <https://doi.org/10.1111/wrr.12231>
 130. Vitali D, Bagri P, Wessels JM, Arora M, Ganugula R, Parikh A, et al. Curcumin Can Decrease Tissue Inflammation and the Severity of HSV-2 Infection in the Female Reproductive Mucosa. *Int J Mol Sci*. 2020 Jan;21(1).
 131. Ferreira VH, Nazli A, Dizzell SE, Mueller K, Kaushic C. The anti-inflammatory activity of curcumin protects the genital mucosal epithelial barrier from disruption and blocks replication of HIV-1 and HSV-2. *PLoS One*. 2015;10(4):e0124903.
 132. Zhang B, Swamy S, Balijepalli S, Panicker S, Mooliyil J, Sherman MA, et al. Direct pulmonary delivery of solubilized curcumin reduces severity of lethal pneumonia. *FASEB J Off Publ Fed Am Soc Exp Biol*. 2019 Dec;33(12):13294–309.
 133. Milanović SM, Bukal D. Epidemiology of obesity as a public health issue. *Medicus*. 2018;27(1):7–13.
 134. Vari R, Scazzocchio B, Silenzi A, Giovannini C, Masella R. Obesity-Associated Inflammation: Does Curcumin Exert a Beneficial Role? *Nutrients*. 2021 Mar;13(3).
 135. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Simental-Mendía LE, Majeed M, et al. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic

- syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2016;82:578–82. Available from: <http://dx.doi.org/10.1016/j.biopha.2016.05.037>
136. Shimizu K, Funamoto M, Sunagawa Y, Shimizu S, Katanasaka Y, Miyazaki Y, et al. Anti-inflammatory Action of Curcumin and Its Use in the Treatment of Lifestyle-related Diseases. *Eur Cardiol*. 2019 Jul;14(2):117–22.
 137. Allegra A, Mirabile G, Ettari R, Pioggia G, Gangemi S. The Impact of Curcumin on Immune Response: An Immunomodulatory Strategy to Treat Sepsis. *Int J Mol Sci*. 2022 Nov;23(23).
 138. Mollazadeh H, Cicero AFG, Blesso CN, Pirro M, Majeed M, Sahebkar A. Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. *Crit Rev Food Sci Nutr*. 2019;59(1):89–101.
 139. Shinde P, Kuhikar R, Kulkarni R, Khan N, Limaye L, Kale V. Curcumin restores the engraftment capacity of aged hematopoietic stem cells and also reduces PD-1 expression on cytotoxic T cells. *J Tissue Eng Regen Med*. 2021 Apr;15(4):388–400.
 140. Zhou Y, Zhang T, Wang X, Wei X, Chen Y, Guo L, et al. Curcumin Modulates Macrophage Polarization Through the Inhibition of the Toll-Like Receptor 4 Expression and its Signaling Pathways. *Cell Physiol Biochem* [Internet]. 2015 May 18;36(2):631–41. Available from: <https://doi.org/10.1159/000430126>
 141. Golombick T, Diamond TH, Manoharan A, Ramakrishna R. The Effect of Curcumin (as Meriva) on Absolute Lymphocyte Count (ALC), NK Cells and T Cell Populations in Patients with Stage 0/1 Chronic Lymphocytic Leukemia. *J Cancer Ther*. 2015;06(07):566–71.
 142. Rajendran P, Abdelsalam SA, Renu K, Veeraraghavan V, Ben Ammar R, Ahmed EA. Polyphenols as Potent Epigenetics Agents for Cancer. *Int J Mol Sci*. 2022 Oct;23(19).
 143. Varoni EM, Lo Faro AF, Sharifi-Rad J, Iriti M. Anticancer Molecular Mechanisms of Resveratrol. *Front Nutr*. 2016;3(April).
 144. Salehi B, Mishra AP, Nigam M, Sener B, Kilic M, Sharifi-Rad M, et al. Resveratrol: A double-edged sword in health benefits. *Biomedicines*. 2018;6(3):1–20.
 145. Varkaris A, Katsiampoura A, Davis JS, Shah N, Lam M, Frias RL, et al. Circulating

- inflammation signature predicts overall survival and relapse-free survival in metastatic colorectal cancer. *Br J Cancer*. 2019 Feb;120(3):340–5.
146. Tuorkey MJ. Curcumin a potent cancer preventive agent: Mechanisms of cancer cell killing. *Interv Med Appl Sci*. 2014 Dec;6(4):139–46.
 147. Hahn Y-I, Kim S-J, Choi B-Y, Cho K-C, Bandu R, Kim KP, et al. Curcumin interacts directly with the Cysteine 259 residue of STAT3 and induces apoptosis in H-Ras transformed human mammary epithelial cells. *Sci Rep*. 2018 Apr;8(1):6409.
 148. Golonko A, Lewandowska H, Świsłocka R, Jasińska UT, Priebe W, Lewandowski W. Curcumin as tyrosine kinase inhibitor in cancer treatment. *Eur J Med Chem*. 2019 Jul 1;181.
 149. Lang F, Stourmaras C. Ion channels in cancer: future perspectives and clinical potential. *Philos Trans R Soc London Ser B, Biol Sci*. 2014 Mar;369(1638):20130108.
 150. Liu X, Sun K, Song A, Zhang X, Zhang X, He X. Curcumin inhibits proliferation of gastric cancer cells by impairing ATP-sensitive potassium channel opening. *World J Surg Oncol*. 2014;12(1):1–8.
 151. Huang Y-W, Chen J-H, Qin Z-X, Chen J-K, Hu R-D, Wu Z, et al. Chloride channel involved in the regulation of curcumin-induced apoptosis of human breast cancer cells. *Asian Pac J Trop Med [Internet]*. 2018 Mar 1;11(3):240–4. Available from: <https://www.apjtm.org/article.asp?issn=1995-7645>
 152. Liao F, Liu L, Luo E, Hu J. Curcumin enhances anti-tumor immune response in tongue squamous cell carcinoma. *Arch Oral Biol*. 2018 Aug;92:32–7.
 153. Wadhwa B, Makhdoomi U, Vishwakarma R, Malik F. Protein kinase B: emerging mechanisms of isoform-specific regulation of cellular signaling in cancer. *Anticancer Drugs*. 2017 Jul;28(6):569–80.
 154. Murugan AK. mTOR: Role in cancer, metastasis and drug resistance. *Semin Cancer Biol*. 2019 Dec;59:92–111.
 155. Liu F, Gao S, Yang Y, Zhao X, Fan Y, Ma W, et al. Antitumor activity of curcumin by modulation of apoptosis and autophagy in human lung cancer A549 cells through inhibiting PI3K/Akt/mTOR pathway. *Oncol Rep [Internet]*. 2018;39(3):1523–31.

Available from: <https://doi.org/10.3892/or.2018.6188>

156. Borges GA, Elias ST, Amorim B, de Lima CL, Coletta R Della, Castilho RM, et al. Curcumin downregulates the PI3K–AKT–mTOR pathway and inhibits growth and progression in head and neck cancer cells. *Phyther Res*. 2020;34(12):3311–24.
157. Hu A, Huang J-J, Zhang J-F, Dai W-J, Li R-L, Lu Z-Y, et al. Curcumin induces G2/M cell cycle arrest and apoptosis of head and neck squamous cell carcinoma in vitro and in vivo through ATM/Chk2/p53-dependent pathway. *Oncotarget*. 2017 Aug;8(31):50747–60.
158. Wu L, Guo L, Liang Y, Liu X, Jiang L, Wang L. Curcumin suppresses stem-like traits of lung cancer cells via inhibiting the JAK2/STAT3 signaling pathway. *Oncol Rep [Internet]*. 2015;34(6):3311–7. Available from: <https://doi.org/10.3892/or.2015.4279>
159. Ponder KG, Boise LH. The prodomain of caspase-3 regulates its own removal and caspase activation. *Cell Death Discov [Internet]*. 2019;5(1):56. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41420-019-0142-1>
160. Cao F, Liu T, Xu Y, Xu D, Feng S. Curcumin inhibits cell proliferation and promotes apoptosis in human osteoclastoma cell through MMP-9, NF- κ B and JNK signaling pathways. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(6):6037–45.
161. Huang H. Matrix Metalloproteinase-9 (MMP-9) as a Cancer Biomarker and MMP-9 Biosensors: Recent Advances. *Sensors (Basel)*. 2018 Sep;18(10).
162. Ilango S, Paital B, Jayachandran P, Raghunathan P, Nirmaladevi R. Epigenetic alterations in cancer. *Front Biosci*. 2020;25:1058–109.
163. Ming T, Tao Q, Tang S, Zhao H, Yang H, Liu M, et al. Curcumin: An epigenetic regulator and its application in cancer. *Biomed Pharmacother [Internet]*. 2022;156:113956. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2022.113956>
164. Chen C, Wang Z, Ding Y, Wang L, Wang S, Wang H, et al. DNA Methylation: From Cancer Biology to Clinical Perspectives. *Front Biosci - Landmark*. 2022;27(12):1–12.
165. Kanwal R, Gupta S. Epigenetic modifications in cancer. *Clin Genet*. 2012 Apr;81(4):303–11.
166. Meng H, Meng H, Cao Y, Qin J, Song X, Zhang Q, et al. DNA methylation, its

- mediators and genome integrity. *Int J Biol Sci.* 2015;11(5):604–17.
167. Nishiyama A, Nakanishi M. Navigating the DNA methylation landscape of cancer. *Trends Genet [Internet].* 2021;37(11):1012–27. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.tig.2021.05.002>
 168. Dammann RH, Richter AM, Jiménez AP, Woods M, Küster M, Witharana C. Impact of natural compounds on DNA methylation levels of the tumor suppressor gene RASSF1A in cancer. *Int J Mol Sci.* 2017;18(10):1–13.
 169. Skvortsova K, Stirzaker C, Taberlay P. The DNA methylation landscape in cancer. *Essays Biochem.* 2019;63(6):797–811.
 170. Fabianowska-Majewska K, Kaufman-Szymczyk A, Szymanska-Kolba A, Jakubik J, Majewski G, Lubecka K. Curcumin from turmeric rhizome: A potential modulator of dna methylation machinery in breast cancer inhibition. *Nutrients.* 2021;13(2):1–22.
 171. Pavlica M. *Genetika. I izdanje.* Zagreb: Prirodoslovno-matematički fakultet Sveučilišta u Zagrebu; 2012.
 172. Edwards JR, Yarychkivska O, Boulard M, Bestor TH. DNA methylation and DNA methyltransferases. *Epigenetics and Chromatin.* 2017;10(1):1–10.
 173. Lau CHE, Robinson O. DNA methylation age as a biomarker for cancer. *Int J Cancer.* 2021;148(11):2652–63.
 174. Husmann D, Gozani O. Histone lysine methyltransferases in biology and disease. *Nat Struct Mol Biol.* 2019 Oct;26(10):880–9.
 175. Liu XY, Guo CH, Xi ZY, Xu XQ, Zhao QY, Li LS, et al. Histone methylation in pancreatic cancer and its clinical implications. *World J Gastroenterol.* 2021 Sep;27(36):6004–24.
 176. Chi P, Allis CD, Wang GG. Covalent histone modifications--miswritten, misinterpreted and mis-erased in human cancers. *Nat Rev Cancer.* 2010 Jul;10(7):457–69.
 177. Hyun K, Jeon J, Park K, Kim J. Writing, erasing and reading histone lysine methylations. *Exp Mol Med.* 2017 Apr;49(4):e324.
 178. Saha RN, Pahan K. HATs and HDACs in neurodegeneration: a tale of disconcerted

- acetylation homeostasis. *Cell Death Differ.* 2006 Apr;13(4):539–50.
179. Guo P, Chen W, Li H, Li M, Li L. The Histone Acetylation Modifications of Breast Cancer and their Therapeutic Implications. *Pathol Oncol Res.* 2018 Oct;24(4):807–13.
 180. Kubczak M, Szustka A, Rogalińska M. Molecular Targets of Natural Compounds with Anti-Cancer Properties. *Int J Mol Sci.* 2021 Dec;22(24).
 181. Yuan Z, Syed MA, Panchal D, Rogers D, Joo M, Sadikot RT. Curcumin mediated epigenetic modulation inhibits TREM-1 expression in response to lipopolysaccharide. *Int J Biochem Cell Biol [Internet].* 2012;44(11):2032–43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1357272512002798>
 182. Sawesi S, Malkaram SA, Abd Elmageed ZY, Fandy TE. Modulation of the activity of histone lysine methyltransferases and demethylases by curcumin analog in leukaemia cells. *J Cell Mol Med.* 2022 Nov;26(22):5624–33.
 183. He F, Ru X, Wen T. NRF2, a Transcription Factor for Stress Response and Beyond. *Int J Mol Sci.* 2020 Jul;21(13).
 184. Wu R, Wang L, Yin R, Hudlikar R, Li S, Kuo H-CD, et al. Epigenetics/epigenomics and prevention by curcumin of early stages of inflammatory-driven colon cancer. *Mol Carcinog.* 2020 Feb;59(2):227–36.
 185. Hassan F-U, Rehman MS-U, Khan MS, Ali MA, Javed A, Nawaz A, et al. Curcumin as an Alternative Epigenetic Modulator: Mechanism of Action and Potential Effects. *Front Genet.* 2019;10:514.
 186. Liu Y, Sun H, Makabel B, Cui Q, Li J, Su C, et al. The targeting of non-coding RNAs by curcumin: Facts and hopes for cancer therapy (Review). *Oncol Rep.* 2019 Jul;42(1):20–34.
 187. Mirzaei H, Masoudifar A, Sahebkar A, Zare N, Sadri Nahand J, Rashidi B, et al. MicroRNA: A novel target of curcumin in cancer therapy. *J Cell Physiol.* 2018 Apr;233(4):3004–15.
 188. Oglah MK, Mustafa YF, Bashir MK, Jasim MH. Curcumin and its derivatives: A review of their biological activities. *Syst Rev Pharm.* 2020;11(3):472–81.
 189. Kwiecien S, Magierowski M, Majka J, Ptak-Belowska A, Wojcik D, Sliwowski Z, et

- al. Curcumin: A Potent Protectant against Esophageal and Gastric Disorders. Vol. 20, International Journal of Molecular Sciences. 2019.
190. Ardebili A, Pouriayevali MH, Aleshikh S, Zahani M, Ajorloo M, Izanloo A, et al. Antiviral Therapeutic Potential of Curcumin: An Update. *Molecules*. 2021 Nov;26(22).
191. Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *Biomed Res Int*. 2014;2014:186864.
192. Obata K, Kojima T, Masaki T, Okabayashi T, Yokota S, Hirakawa S, et al. Curcumin prevents replication of respiratory syncytial virus and the epithelial responses to it in human nasal epithelial cells. *PLoS One*. 2013;8(9):e70225.
193. Qin Y, Lin L, Chen Y, Wu S, Si X, Wu H, et al. Curcumin inhibits the replication of enterovirus 71 in vitro. *Acta Pharm Sin B*. 2014 Aug;4(4):284–94.
194. Mhillaj E, Tarozzi A, Pruccoli L, Cuomo V, Trabace L, Mancuso C. Curcumin and Heme Oxygenase: Neuroprotection and Beyond. *Int J Mol Sci*. 2019 May;20(10).
195. Cui X, Song H, Su J. Curcumin attenuates hypoxic-ischemic brain injury in neonatal rats through induction of nuclear factor erythroid-2-related factor 2 and heme oxygenase-1. *Exp Ther Med*. 2017 Aug;14(2):1512–8.
196. Cui Q, Li X, Zhu H. Curcumin ameliorates dopaminergic neuronal oxidative damage via activation of the Akt/Nrf2 pathway. *Mol Med Rep [Internet]*. 2016;13(2):1381–8. Available from: <https://doi.org/10.3892/mmr.2015.4657>
197. Cianciulli A, Calvello R, Ruggiero M, Panaro MA. Inflammaging and Brain: Curcumin and Its Beneficial Potential as Regulator of Microglia Activation. *Molecules*. 2022 Jan;27(2).
198. Fu Y, Yang J, Wang X, Yang P, Zhao Y, Li K, et al. Herbal Compounds Play a Role in Neuroprotection through the Inhibition of Microglial Activation. *J Immunol Res*. 2018;2018:9348046.
199. Yu Y, Shen Q, Lai Y, Park SY, Ou X, Lin D, et al. Anti-inflammatory Effects of Curcumin in Microglial Cells. *Front Pharmacol*. 2018;9:386.

200. Gu G, Ren J, Zhu B, Shi Z, Feng S, Wei Z. Multiple mechanisms of curcumin targeting spinal cord injury. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2023;159:114224. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332223000124>
201. Lopresti AL, Maes M, Maker GL, Hood SD, Drummond PD. Curcumin for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *J Affect Disord*. 2014;167:368–75.
202. Alexa ID, Ilie AC, Prada G, Herghelegiu AM, Luca A, Rotaru TŞ, et al. A comprehensive behavioural assessment of curcumin's effect on inflammatory and non-inflammatory pain in mice. *Farmacia*. 2020;68(5):829–34.
203. Rahimi HR, Mohammadpour AH, Dastani M, Jaafari MR, Abnous K, Ghayour Mobarhan M, et al. The effect of nano-curcumin on HbA1c, fasting blood glucose, and lipid profile in diabetic subjects: a randomized clinical trial. *Avicenna J phytomedicine*. 2016;6(5):567–77.
204. Adibian M, Hodaei H, Nikpayam O, Sohrab G, Hekmatdoost A, Hedayati M. The effects of curcumin supplementation on high-sensitivity C-reactive protein, serum adiponectin, and lipid profile in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. *Phytother Res*. 2019 May;33(5):1374–83.
205. Cicero AFG, Sahebkar A, Fogacci F, Bove M, Giovannini M, Borghi C. Effects of phytosomal curcumin on anthropometric parameters, insulin resistance, cortisolemia and non-alcoholic fatty liver disease indices: a double-blind, placebo-controlled clinical trial. *Eur J Nutr*. 2020 Mar;59(2):477–83.
206. Saadati S, Sadeghi A, Mansour A, Yari Z, Poustchi H, Hedayati M, et al. Curcumin and inflammation in non-alcoholic fatty liver disease: a randomized, placebo controlled clinical trial. *BMC Gastroenterol*. 2019 Jul;19(1):133.
207. Salahshoor M, Mohamadian S, Kakabaraei S, Roshankhah S, Jalili C. Curcumin improves liver damage in male mice exposed to nicotine. *J Tradit Complement Med* [Internet]. 2016;6(2):176–83. Available from:
<https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2225411014000480>
208. Pourbagher-Shahri AM, Farkhondeh T, Ashrafizadeh M, Talebi M, Samargahndian S.

- Curcumin and cardiovascular diseases: Focus on cellular targets and cascades. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2021;136:111214. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220314074>
209. Cao Q, Zhang J, Gao L, Zhang Y, Dai M, Bao M. Dickkopf-3 upregulation mediates the cardioprotective effects of curcumin on chronic heart failure. *Mol Med Rep*. 2018;17(5):7249–57.
 210. Liu HJ, Wang CH, Qiao Z, Xu Y. Protective effect of curcumin against myocardium injury in ischemia reperfusion rats. *Pharm Biol*. 2017;55(1):1144–8.
 211. Saraf-Bank S, Ahmadi A, Paknahad Z, Maracy M, Nourian M. Effects of curcumin on cardiovascular risk factors in obese and overweight adolescent girls: a randomized clinical trial. *Sao Paulo Med J*. 2019;137(5):414–22.
 212. Trujillo J, Chirino YI, Molina-Jijón E, Andérica-Romero AC, Tapia E, Pedraza-Chaverrí J. Renoprotective effect of the antioxidant curcumin: Recent findings. *Redox Biol*. 2013 Sep;1(1):448–56.
 213. Fan Y, Chen H, Peng H, Huang F, Zhong J, Zhou J. Molecular Mechanisms of Curcumin Renoprotection in Experimental Acute Renal Injury [Internet]. Vol. 8, *Frontiers in Pharmacology*. 2017. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2017.00912>
 214. Machado DI, de Oliveira Silva E, Ventura S, Vattimo M de FF. The Effect of Curcumin on Renal Ischemia/Reperfusion Injury in Diabetic Rats. *Nutrients*. 2022 Jul;14(14).
 215. Santos AM, Lopes T, Oleastro M, Gato I V, Floch P, Benejat L, et al. Curcumin Inhibits Gastric Inflammation Induced by Helicobacter Pylori Infection in a Mouse Model. Vol. 7, *Nutrients*. 2015. p. 306–20.
 216. Pavan AR, Silva GDB da, Jornada DH, Chiba DE, Fernandes GFDS, Man Chin C, et al. Unraveling the Anticancer Effect of Curcumin and Resveratrol. *Nutrients*. 2016 Nov;8(11).
 217. Hegde M, Girisa S, BharathwajChetty B, Vishwa R, Kunnumakkara AB. Curcumin Formulations for Better Bioavailability: What We Learned from Clinical Trials Thus Far? *ACS Omega* [Internet]. 2023 Mar 28;8(12):10713–46. Available from:

<https://doi.org/10.1021/acsomega.2c07326>

218. Di Meo F, Filosa S, Madonna M, Giello G, Di Pardo A, Maglione V, et al. Curcumin C3 complex®/Bioperine® has antineoplastic activity in mesothelioma: An in vitro and in vivo analysis. *J Exp Clin Cancer Res.* 2019;38(1):1–11.
219. Li N, Wen S, Chen G, Wang S. Antiproliferative potential of piperine and curcumin in drug-resistant human leukemia cancer cells are mediated via autophagy and apoptosis induction, S-phase cell cycle arrest and inhibition of cell invasion and migration. *J BUON.* 2020;25(1):401–6.
220. Pivari F, Mingione A, Piazzini G, Ceccarani C, Ottaviano E, Brasacchio C, et al. Curcumin Supplementation (Meriva®) Modulates Inflammation, Lipid Peroxidation and Gut Microbiota Composition in Chronic Kidney Disease. *Nutrients.* 2022 Jan;14(1).
221. Chung H, Yoon SH, Cho J-Y, Yeo HK, Shin D, Park J-Y. Comparative pharmacokinetics of Theracurmin, a highly bioavailable curcumin, in healthy adult subjects. *Int J Clin Pharmacol Ther.* 2021 Oct;59(10):684–90.
222. Nakagawa Y, Mori K, Yamada S, Mukai S, Hirose A, Nakamura R. The Oral Administration of Highly-Bioavailable Curcumin for One Year Has Clinical and Chondro-Protective Effects: A Randomized, Double-Blinded, Placebo-Controlled Prospective Study. *Arthrosc Sport Med Rehabil.* 2022 Apr;4(2):e393–402.
223. Gupte PA, Giramkar SA, Harke SM, Kulkarni SK, Deshmukh AP, Hingorani LL, et al. Evaluation of the efficacy and safety of Capsule Longvida® Optimized Curcumin (solid lipid curcumin particles) in knee osteoarthritis: a pilot clinical study. *J Inflamm Res.* 2019;12:145–52.
224. Pancholi V, Smina TP, Kunnumakkara AB, Maliakel B, Krishnakumar IM. Safety assessment of a highly bioavailable curcumin-galactomannoside complex (CurQfen) in healthy volunteers, with a special reference to the recent hepatotoxic reports of curcumin supplements: A 90-days prospective study. *Toxicol reports.* 2021;8:1255–64.
225. Salehi B, Calina D, Anca Oana D, Koirala N, Aryal S, Lombardo D, et al. Curcumin's Nanomedicine Formulations for Therapeutic Application in Neurological Diseases. *J Clin Med.* 2020 Feb 5;9.

226. Kabir MT, Rahman MH, Akter R, Behl T, Kaushik D, Mittal V, et al. Potential Role of Curcumin and Its Nanoformulations to Treat Various Types of Cancers. *Biomolecules*. 2021 Mar;11(3).
227. Karthikeyan A, Senthil N, Min T. Nanocurcumin: A Promising Candidate for Therapeutic Applications. *Front Pharmacol*. 2020;11:487.
228. Shah S, Dhawan V, Holm R, Nagarsenker MS, Perrie Y. Liposomes: Advancements and innovation in the manufacturing process. *Adv Drug Deliv Rev*. 2020;154–155:102–22.
229. Song J-W, Liu Y-S, Guo Y-R, Zhong W-X, Guo Y-P, Guo L. Nano-Liposomes Double Loaded with Curcumin and Tetrandrine: Preparation, Characterization, Hepatotoxicity and Anti-Tumor Effects. *Int J Mol Sci*. 2022 Jun;23(12).
230. Alven S, Nqoro X, Aderibigbe BA. Polymer-Based Materials Loaded with Curcumin for Wound Healing Applications. Vol. 12, *Polymers*. 2020.
231. Muniyappan N, Pandeewaran M, Amalraj A. Green synthesis of gold nanoparticles using *Curcuma pseudomontana* isolated curcumin: Its characterization, antimicrobial, antioxidant and anti-inflammatory activities. *Environ Chem Ecotoxicol* [Internet]. 2021;3:117–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2590182621000035>
232. Roacho-Pérez JA, Ruiz-Hernandez FG, Chapa-Gonzalez C, Martínez-Rodríguez HG, Flores-Urquizo IA, Pedroza-Montoya FE, et al. Magnetite Nanoparticles Coated with PEG 3350-Tween 80: In Vitro Characterization Using Primary Cell Cultures. *Polymers (Basel)*. 2020 Feb;12(2).
233. Borges A, Freitas V de, Mateus N, Fernandes I, Oliveira J. Solid Lipid Nanoparticles as Carriers of Natural Phenolic Compounds. *Antioxidants (Basel, Switzerland)*. 2020 Oct;9(10).
234. Mendoza-Muñoz N, Urbán-Morlán Z, Leyva-Gómez G, Zambrano-Zaragoza M de la L, Piñón-Segundo E, Quintanar-Guerrero D. Solid Lipid Nanoparticles: An Approach to Improve Oral Drug Delivery. *J Pharm Pharm Sci a Publ Can Soc Pharm Sci Soc Can des Sci Pharm*. 2021;24:509–32.
235. Ferreira L, Mascarenhas-Melo F, Rabaça S, Mathur A, Sharma A, Giram PS, et al.

- Cyclodextrin-based dermatological formulations: Dermopharmaceutical and cosmetic applications. *Colloids Surf B Biointerfaces*. 2023 Jan;221:113012.
236. Malkawi R, Malkawi WI, Al-Mahmoud Y, Tawalbeh J. Current Trends on Solid Dispersions: Past, Present, and Future. *Adv Pharmacol Pharm Sci*. 2022;2022:5916013.
 237. Ghezzi M, Pescina S, Padula C, Santi P, Del Favero E, Cantù L, et al. Polymeric micelles in drug delivery: An insight of the techniques for their characterization and assessment in biorelevant conditions. *J Control release Off J Control Release Soc*. 2021 Apr;332:312–36.
 238. Muttaqien SE, Khoris IM, Pambudi S, Park EY. Nanosphere Structures Using Various Materials: A Strategy for Signal Amplification for Virus Sensing. Vol. 23, *Sensors*. 2023.
 239. Soni KS, Desale SS, Bronich TK. Nanogels: An overview of properties, biomedical applications and obstacles to clinical translation. *J Control release Off J Control Release Soc*. 2016 Oct;240:109–26.
 240. Ghosh M, Ryan RO. ApoE enhances nanodisk-mediated curcumin delivery to glioblastoma multiforme cells. *Nanomedicine (Lond)*. 2014 May;9(6):763–71.
 241. Yang C, Merlin D. Lipid-Based Drug Delivery Nanoplatfoms for Colorectal Cancer Therapy. Vol. 10, *Nanomaterials*. 2020.
 242. Nahar PP, Slitt AL, Seeram NP. Anti-Inflammatory Effects of Novel Standardized Solid Lipid Curcumin Formulations. *J Med Food*. 2015 Jul;18(7):786–92.
 243. Hasan M, Elkhoury K, Belhaj N, Kahn C, Tamayol A, Barberi-Heyob M, et al. Growth-Inhibitory Effect of Chitosan-Coated Liposomes Encapsulating Curcumin on MCF-7 Breast Cancer Cells. *Mar Drugs*. 2020 Apr;18(4).
 244. Kloesch B, Gober L, Loebisch S, Vcelar B, Helson L, Steiner G. In Vitro Study of a Liposomal Curcumin Formulation (LipocurTM): Toxicity and Biological Activity in Synovial Fibroblasts and Macrophage. In *Vivo (Brooklyn)* [Internet]. 2016 Jul 1;30(4):413 LP – 419. Available from: <http://iv.iijournals.org/content/30/4/413.abstract>
 245. Hafez Ghoran S, Calcaterra A, Abbasi M, Taktaz F, Nieselt K, Babaei E. Curcumin-

- Based Nanoformulations: A Promising Adjuvant towards Cancer Treatment. Vol. 27, Molecules. 2022.
246. Zhang M, Moalin M, Haenen GRMM. Connecting West and East. Vol. 20, International journal of molecular sciences. Switzerland; 2019.
 247. Wang Y, Xue Y, Guo H-D. Intervention effects of traditional Chinese medicine on stem cell therapy of myocardial infarction. *Front Pharmacol.* 2022;13:1013740.
 248. Fadus MC, Lau C, Bikhchandani J, Lynch HT. Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. *J Tradit Complement Med.* 2017 Jul;7(3):339–46.
 249. Sivanantharajah L, Mudher A. Curcumin as a Holistic Treatment for Tau Pathology [Internet]. Vol. 13, *Frontiers in Pharmacology* . 2022. Available from: <https://www.frontiersin.org/articles/10.3389/fphar.2022.903119>
 250. Wilkinson HN, Hardman MJ. Wound healing: cellular mechanisms and pathological outcomes. *Open Biol.* 2020 Sep;10(9):200223.
 251. Barchitta M, Maugeri A, Favara G, Magnano San Lio R, Evola G, Agodi A, et al. Nutrition and Wound Healing: An Overview Focusing on the Beneficial Effects of Curcumin. *Int J Mol Sci.* 2019 Mar;20(5).
 252. Vollono L, Falconi M, Gaziano R, Iacovelli F, Dika E, Terracciano C, et al. Potential of Curcumin in Skin Disorders. *Nutrients.* 2019 Sep;11(9).
 253. Yen Y-H, Pu C-M, Liu C-W, Chen Y-C, Chen Y-C, Liang C-J, et al. Curcumin accelerates cutaneous wound healing via multiple biological actions: The involvement of TNF- α , MMP-9, α -SMA, and collagen. *Int Wound J.* 2018 Aug;15(4):605–17.
 254. Ali M, Khan NR, Subhan Z, Mehmood S, Amin A, Rabbani I, et al. Novel Curcumin-Encapsulated α -Tocopherol Nanoemulsion System and Its Potential Application for Wound Healing in Diabetic Animals. *Biomed Res Int.* 2022;2022:7669255.
 255. Enumo AJ, Argenta DF, Bazzo GC, Caon T, Stulzer HK, Parize AL. Development of curcumin-loaded chitosan/pluronic membranes for wound healing applications. *Int J Biol Macromol.* 2020 Nov;163:167–79.
 256. Leng Q, Li Y, Pang X, Wang B, Wu Z, Lu Y, et al. Curcumin nanoparticles

- incorporated in PVA/collagen composite films promote wound healing. *Drug Deliv.* 2020 Nov;27(1):1676–85.
257. Liu C, Zhu Y, Lun X, Sheng H, Yan A. Effects of wound dressing based on the combination of silver@curcumin nanoparticles and electrospun chitosan nanofibers on wound healing. *Bioengineered.* 2022 Feb;13(2):4328–39.
 258. Bhubhanil S, Talodthaisong C, Khongkow M, Namdee K, Wongchitrat P, Yingmema W, et al. Enhanced wound healing properties of guar gum/curcumin-stabilized silver nanoparticle hydrogels. *Sci Rep.* 2021 Nov;11(1):21836.
 259. Huang C, Dong L, Zhao B, Lu Y, Huang S, Yuan Z, et al. Anti-inflammatory hydrogel dressings and skin wound healing. *Clin Transl Med.* 2022 Nov;12(11):e1094.
 260. Nešović K, Janković A, Radetić T, Perić-Grujić A, Vukašinović-Sekulić M, Kojić V, et al. Poly(Vinyl alcohol)/chitosan hydrogels with electrochemically synthesized silver nanoparticles for wound dressing applications. *J Electrochem Sci Eng.* 2020;10(2):185–98.
 261. Hu T, Lo ACY. Collagen-Alginate Composite Hydrogel: Application in Tissue Engineering and Biomedical Sciences. *Polymers (Basel).* 2021 Jun;13(11).
 262. Kraljević Pavelić S, Simović Medica J, Gumbarević D, Filošević A, Pržulj N, Pavelić K. Critical Review on Zeolite Clinoptilolite Safety and Medical Applications in vivo. *Front Pharmacol.* 2018;9:1350.
 263. Hao J, Stavljenić Milašin I, Batu Eken Z, Mravak-Stipetic M, Pavelić K, Ozer F. Effects of Zeolite as a Drug Delivery System on Cancer Therapy: A Systematic Review. *Molecules.* 2021 Oct;26(20).
 264. Mastinu A, Kumar A, Maccarinelli G, Bonini SA, Premoli M, Aria F, et al. Zeolite Clinoptilolite: Therapeutic Virtues of an Ancient Mineral. *Molecules.* 2019 Apr;24(8).
 265. Fan X, McLaughlin C, Robinson C, Ravasini J, Schelch K, Johnson T, et al. Zeolites ameliorate asbestos toxicity in a transgenic model of malignant mesothelioma. *FASEB bioAdvances.* 2019 Sep;1(9):550–60.
 266. Ulutaş PA, Kırıl F, Ulutaş B, Aşıcı GSE. Cytotoxic and Apoptotic Effect of Nanoclinoptilolite on Canine Osteosarcoma Cell Lines. *J Vet Res.* 2020 Dec;64(4):589–96.

267. Shahsavari M, Mohammadzadeh Jahani P, Sheikhshoae I, Tajik S, Aghaei Afshar A, Askari MB, et al. Green Synthesis of Zeolitic Imidazolate Frameworks: A Review of Their Characterization and Industrial and Medical Applications. *Mater (Basel, Switzerland)*. 2022 Jan;15(2).
268. Tiwari A, Singh A, Garg N, Randhawa JK. Curcumin encapsulated zeolitic imidazolate frameworks as stimuli responsive drug delivery system and their interaction with biomimetic environment. *Sci Rep*. 2017 Oct;7(1):12598.
269. Ahali Abadeh Z, Saviano G, Ballirano P, Santonicola MG. Curcumin-loaded zeolite as anticancer drug carrier: effect of curcumin adsorption on zeolite structure. 2020;92(3):461–71. Available from: <https://doi.org/10.1515/pac-2018-1213>
270. Seely KD, Kotelko CA, Douglas H, Bealer B, Brooks AE. The Human Gut Microbiota: A Key Mediator of Osteoporosis and Osteogenesis. *Int J Mol Sci*. 2021 Aug;22(17).
271. Fan D, Lu J, Yu N, Xie Y, Zhen L. Curcumin Prevents Diabetic Osteoporosis through Promoting Osteogenesis and Angiogenesis Coupling via NF- κ B Signaling. *Evid Based Complement Alternat Med*. 2022;2022:4974343.
272. Liang Z, Xue Y, Wang T, Xie Q, Lin J, Wang Y. Curcumin inhibits the migration of osteoclast precursors and osteoclastogenesis by repressing CCL3 production. *BMC Complement Med Ther*. 2020 Jul;20(1):234.
273. Li G, Bu J, Zhu Y, Xiao X, Liang Z, Zhang R. Curcumin improves bone microarchitecture in glucocorticoid-induced secondary osteoporosis mice through the activation of microRNA-365 via regulating MMP-9. *Int J Clin Exp Pathol*. 2015;8(12):15684–95.
274. National Institutes of Health. Dietary Supplement Label Database (DSLDB) [Internet]. 2013. Available from: https://ods.od.nih.gov/Research/Dietary_Supplement_Label_Database.aspx
275. Panahi Y, Ghanei M, Hajhashemi A, Sahebkar A. Effects of Curcuminoids-Piperine Combination on Systemic Oxidative Stress, Clinical Symptoms and Quality of Life in Subjects with Chronic Pulmonary Complications Due to Sulfur Mustard: A Randomized Controlled Trial. *J Diet Suppl*. 2016;13(1):93–105.

276. Chen Y, Lu Y, Lee RJ, Xiang G. Nano Encapsulated Curcumin: And Its Potential for Biomedical Applications. *Int J Nanomedicine*. 2020;15:3099–120.
277. Kong Z-L, Kuo H-P, Johnson A, Wu L-C, Chang KLB. Curcumin-Loaded Mesoporous Silica Nanoparticles Markedly Enhanced Cytotoxicity in Hepatocellular Carcinoma Cells. *Int J Mol Sci*. 2019 Jun;20(12).
278. Ayubi M, Karimi M, Abdpour S, Rostamizadeh K, Parsa M, Zamani M, et al. Magnetic nanoparticles decorated with PEGylated curcumin as dual targeted drug delivery: Synthesis, toxicity and biocompatibility study. *Mater Sci Eng C [Internet]*. 2019;104:109810. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928493119306137>

PRILOZI

Prilog A – popis ilustracija

Slika 1. Prikaz kemijske strukture kurkumina, dvo- i trodimenzionalno, str. 1

Slika 2. Shematski prikaz pretraživanja literature, str. 6

Slika 3. Kurkuma, str. 8

Slika 4. Kemijska struktura kurkuminoida, str. 10

Slika 5. Keto – enolna tautomerija kurkumina i mjesta kemijske reaktivnosti u kurkuminu koja doprinose njegovoj aktivnosti i bioraspoloživosti, str. 11

Slika 6. Kemijske strukture kurkuminoida i metabolizam kurkumina, str. 15

Slika 7. Metabolizam kurkumina *in vivo*, faze I i II biotransformacije, str. 15

Slika 8. Važne metaboličke i nemetaboličke transformacije kurkumina, str. 16

Slika 9. Metabolizam kurkumina i alternativni metabolizam kurkumina pomoću crijevne mikrobiote, str. 19

Slika 10. Antioksidativni mehanizmi kurkumina, str. 28

Slika 11. Nf- κ B signalizacija, str. 32

Slika 12. Efektori imunološkog sustava i utjecaj kurkumina na njihov status i aktivnost, str. 37

Slika 13. Epigenetske promjene kod karcinoma, str. 48

Slika 14. Nanoformulacije kurkumina, str. 64

Slika 15. Faze cijeljenja rane, str. 67

Prilog B – popis tablica

Tablica 1. Prikaz pronađenih radova prema vrsti publikacije, str. 7

Tablica 2. Učinci kurkumina na crijevnu mikrobiotu, str. 22

Tablica 3. Antioksidativni učinci kurkumina, str. 30

Tablica 4. Protuupalni i imunomodulatorni učinci kurkumina, str. 38

Tablica 5. Učinci kurkumina na tirozin kinaze, str. 41

Tablica 6. Antitumorski učinci kurkumina, str. 44

Tablica 7. Različiti biološki učinci kurkumina, str. 57

Tablica 8. Nanoformulacije kurkumina i njihov opis, str. 61

Tablica 9. Prikaz odabranih formulacija i njihovih bioloških učinaka, str. 63

Tablica 10. Uporaba kurkumina u liječenju rana, str. 67

ŽIVOTOPIS

Sara Bezak rođena je 29.6.1988. Nakon završene Prirodoslovno – matematičke gimnazije u Puli, 2010. godine upisuje stručni studij Radiološke tehnologije na Medicinskom fakultetu u Rijeci. Tijekom studija sudjeluje u radu Studentskog zbora i Fakultetskog vijeća Medicinskog fakulteta u Rijeci te kao aktivan član Fakultetskog odbora svih studenata sudjeluje u brojnim studentskim projektima. Dobitnica je nekoliko stipendija i nagrada dekana za najboljeg studenta.

Nakon završenog preddiplomskog studija i položenog državnog ispita te rada u nekoliko zdravstvenih ustanova, 2017. godine zapošljava se na Kliničkom zavodu za radiologiju Kliničkog bolničkog centra Rijeka. Aktivno sudjeluje u edukacijama radioloških tehnologa te je nekoliko godina za redom aktivni sudionik kongresa iz područja radiologije i radiološke tehnologije kao prezentator vlastitih stručnih radova.

2021. godine upisuje diplomski sveučilišni studij Klinički nutricionizam. Tijekom studija djeluje kao zamjenik predstavnika studenata, sudjeluje u projektu Nutrition day te objavljuje pregledni znanstveni rad „Resveratrol – znanstveni dokazi o utjecaju na zdravlje“ u časopisu World of Health, za koji dobiva i nagradu za najbolji pregledni znanstveni rad. Također, koautor je na stručnom radu „Izvođenje pregleda kompjuteriziranom tomografijom kod bolesnika na ekstrakorporalnoj membranskoj oksigenaciji (ECMO)“ koji je objavljen u Radiološkom vjesniku.