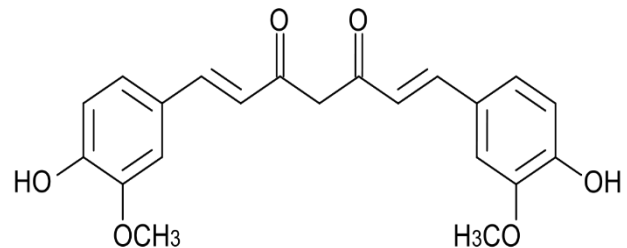


Curcumin



Curcumin ist ein lipophiles Polyphenol der Gelbwurzel *Curcuma longa*, der ihr die typische, tiefgelbe Farbe verleiht. *Curcuma longa* ist ein Mitglied der Familie der Ingwergewächse (*Zingiberaceae*) und ist in Südost-Asien beheimatet. Curcumin wird als Gewürz, sowie in der indisch-ayurvedischen Heilkunst wegen seiner anti-oxidativen, anti-septischen, analgetischen und entzündungshemmenden Eigenschaften geschätzt und eingesetzt [1].

Die anti-oxidative Eigenschaft von Curcumin lässt sich aufgrund seiner chemischen Struktur (s. Abb. rechts) erklären [2]. Zu der Hemmung der Lipidperoxidation kommt noch die weitere Eigenschaft als Radikalfänger hinzu [3]. In einer Studie [4] war Curcumin in der Lage, die



Aktivität der induzierbaren Stickstoffmonoxidsynthase (iNOS) zu reduzieren, indem es die Menge an freien reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) verringerte. Durch die Runterregulation anhand transkriptionaler und post-translationaler Enzyminhibition der Lipoxygenase (LOX) und der Cyclooxygenase 2 (COX) und somit der Hemmung des Arachidonsäuremetabolismus, trägt Curcumin zur Entzündungshemmung bei [5, 6]. Diese Eigenschaften von Curcumin sind auf dem Einfluss eines Signalweges zurück zu führen, der Teil der zellulären Antwort auf Stresssignale ist [7, 8]. Curcumin unterdrückt dabei die Aktivierung von *nuclear factor 'kappa-light-chain-enhancer' of activated B-cells* (NF- κ B), einem induzierbaren Transkriptionsfaktor (TF), der die Expression von Genen reguliert, die an der Entzündungsreaktion, der Proliferation und dem Überleben der Zellen beteiligt sind. Zu diesen Genen gehören z.B. die COX-2, *tumor necrosis factor alpha* (TNF- α), Cyclin D1, *B-cell lymphoma 2* (Bcl-2), *B-cell lymphoma-extra large* (Bcl-XL), iNOS und Interleukine [9-11]. Die Aktivierung von NF- κ B ist in Tumoren erhöht und mit der Entwicklung, wie der Expression von anti-apoptotischen Genen, der Angiogenese, der Tumorpromotion und der Metastasierung assoziiert [12]. Die Angiogenese und die Metastasierung werden durch die Inhibition der proliferativen Reize über den NF- κ B-Weg gehemmt [13]. NF- κ B ist ein Heterodimer und liegt an seinem Inhibitor *nuclear factor of kappa light polypeptide gene enhancer in B-cells inhibitor* (I κ B) gebunden im Zytoplasma vor. Kommt nun ein Signal, phosphoryliert die *I κ B kinase* (IKK) den Proteinkomplex und setzt NF- κ B frei. Dieses wandert in den Zellkern und induziert die Transkription der relevanten Gene [14, 15]. Curcumin blockiert die Phosphorylierung des Inhibitors [13].

Diese anti-oxidativen und anti-inflammatorischen Eigenschaften von Curcumin spielen bei der Initiation von Krebs eine große Rolle [16]. Auch der Einfluss auf die Phase I und II-Enzyme des Zellmetabolismus, in erster Linie die Cytochromoxidasen (Cyt) und Glutathion-Transferasen, tragen zum Schutz gegen die Krebsentstehung bei. Curcumin inhibiert Phase I-Enzyme (z.B. Cyt P450), die zwar für die Entgiftung der Zelle wichtig sind, sekundäre Kanzerogene jedoch erst aktivieren [17]. Es induziert jedoch auch Phase II-Enzyme (Glutathion-Transferasen, -peroxidasen und -reduktasen), die durch Konjugation die Entgiftung von Metaboliten erst möglich machen [18].

Curcumin beeinflusst neben NF- κ B auch den TF *activator protein 1* (AP-1), der auch die Expression einer Vielzahl von Genen induziert, die an der Apoptose und dem Zellzyklus beteiligt sind [19]. Die selektive Induktion der Apoptose durch Curcumin in Tumorzellen ist zum einen durch die Hochregulation der p53-Expression, zum anderen durch die Initiation des mitochondrialen, intrinsischen Apoptoseweges durch die Expression der pro-apoptotischen Faktoren *Bcl-2-associated X protein* (Bax), *Bcl-2-associated death promoter* (Bad) und *Bcl-2-like protein 11* (Bim) und somit der Freisetzung von Cytochrom C möglich [20, 21]. Auch der extrinsische Apoptoseweg, die Bindung von apoptotischen Liganden an ihre Rezeptoren, wird von Curcumin beeinflusst. Es konnte eine Erhöhung des Fas-Liganden und des *Fas-Associated protein with Death Domain-Rezeptors* (FADD-R) und die dadurch induzierte Apoptose gezeigt werden [22]. Curcumin ist auch in der Lage, den Zelltod durch eingeleitete Autophagie zu induzieren [23, 24].

Curcumin ist seit Jahren Bestandteil der klinischen Forschung. Über kein Polyphenol gibt es eine breitere Datenlage als zum Einsatz von Curcumin bei verschiedenen Krankheiten. Curcumin als auch andere Polyphenole gelten als vielversprechende adjuvante Therapieansätze, um schwerwiegende Erkrankungen besser behandeln zu können. Im Anhang aktuelle Reviews [25 -28].

Literatur:

1. Aggarwal, B.B., et al., *Curcumin: the Indian solid gold*. Adv Exp Med Biol, 2007. **595**: p. 1-75.
2. Masuda, T., et al., *Chemical studies on antioxidant mechanism of curcumin: analysis of oxidative coupling products from curcumin and linoleate*. J Agric Food Chem, 2001. **49**(5): p. 2539-47.
3. Joe, B. and B.R. Lokesh, *Role of capsaicin, curcumin and dietary n-3 fatty acids in lowering the generation of reactive oxygen species in rat peritoneal macrophages*. Biochim Biophys Acta, 1994. **1224**(2): p. 255-63.
4. Chan, M.M., et al., *In vivo inhibition of nitric oxide synthase gene expression by curcumin, a cancer preventive natural product with anti-inflammatory properties*. Biochem Pharmacol, 1998. **55**(12): p. 1955-62.
5. Rao, C.V., *Regulation of COX and LOX by curcumin*. Adv Exp Med Biol, 2007. **595**: p. 213-26.
6. Huang, M.T., et al., *Inhibitory effects of curcumin on in vitro lipoxygenase and cyclooxygenase activities in mouse epidermis*. Cancer Res, 1991. **51**(3): p. 813-9.
7. Gilmore, T.D., *Introduction to NF-kappaB: players, pathways, perspectives*. Oncogene, 2006. **25**(51): p. 6680-4.
8. Brasier, A.R., *The NF-kappaB regulatory network*. Cardiovasc Toxicol, 2006. **6**(2): p. 111-30.
9. Plummer, S.M., et al., *Inhibition of cyclo-oxygenase 2 expression in colon cells by the chemopreventive agent curcumin involves inhibition of NF-kappaB activation via the NIK/IKK signalling complex*. Oncogene, 1999. **18**(44): p. 6013-20.
10. Jobin, C., et al., *Curcumin blocks cytokine-mediated NF-kappa B activation and proinflammatory gene expression by inhibiting inhibitory factor I-kappa B kinase activity*. J Immunol, 1999. **163**(6): p. 3474-83.
11. Jurenka, J.S., *Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research*. Altern Med Rev, 2009. **14**(2): p. 141-53.
12. Garg, A. and B.B. Aggarwal, *Nuclear transcription factor-kappaB as a target for cancer drug development*. Leukemia, 2002. **16**(6): p. 1053-68.
13. Aggarwal, B.B., et al., *Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor-kappaB pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice*. Clin Cancer Res, 2005. **11**(20): p. 7490-8.
14. Brennan, P. and L.A. O'Neill, *Inhibition of nuclear factor kappaB by direct modification in whole cells--mechanism of action of nordihydroguaiaritic acid, curcumin and thiol modifiers*. Biochem Pharmacol, 1998. **55**(7): p. 965-73.
15. Wang, D., et al., *Liposome-encapsulated curcumin suppresses growth of head and neck squamous cell carcinoma in vitro and in xenografts through the inhibition of nuclear factor kappaB by an AKT-independent pathway*. Clin Cancer Res, 2008. **14**(19): p. 6228-36.
16. Oda, Y., *Inhibitory effect of curcumin on SOS functions induced by UV irradiation*. Mutat Res, 1995. **348**(2): p. 67-73.
17. Thapliyal, R. and G.B. Maru, *Inhibition of cytochrome P450 isozymes by curcumins in vitro and in vivo*. Food Chem Toxicol, 2001. **39**(6): p. 541-7.
18. Iqbal, M., et al., *Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity*. Pharmacol Toxicol, 2003. **92**(1): p. 33-8.
19. Hsu, T.C., et al., *Activator protein 1 (AP-1)- and nuclear factor kappaB (NF-kappaB)-dependent transcriptional events in carcinogenesis*. Free Radic Biol Med, 2000. **28**(9): p. 1338-48.
20. Liu, X., et al., *Induction of apoptotic program in cell-free extracts: requirement for dATP and cytochrome c*. Cell, 1996. **86**(1): p. 147-57.
21. Choudhuri, T., et al., *Curcumin selectively induces apoptosis in deregulated cyclin D1-expressed cells at G2 phase of cell cycle in a p53-dependent manner*. J Biol Chem, 2005. **280**(20): p. 20059-68.
22. Lu, H.F., et al., *Curcumin induces apoptosis through FAS and FADD, in caspase-3-dependent and -independent pathways in the N18 mouse-rat hybrid retina ganglion cells*. Oncol Rep, 2009. **22**(1): p. 97-104.
23. Jia, Y.L., et al., *Autophagic and apoptotic mechanisms of curcumin-induced death in K562 cells*. J Asian Nat Prod Res, 2009. **11**(11): p. 918-28.
24. O'Sullivan-Coyne, G., et al., *Curcumin induces apoptosis-independent death in oesophageal cancer cells*. Br J Cancer, 2009. **101**(9): p. 1585-95.
25. González-Reyes RE, Nava-Mesa MO, Vargas-Sánchez K, Ariza-Salamanca D, Mora-Muñoz L. Involvement of Astrocytes in Alzheimer's Disease from a Neuroinflammatory and Oxidative Stress Perspective. Front Mol Neurosci. 2017 Dec 19;10:427. doi: 10.3389/fnmol.2017.00427. eCollection 2017.
26. Zhao Y, Chen B, Shen J, Wan L, Wan L, Zhu Y, Yi T, Xiao Z1., *The Beneficial Effects of Quercetin, Curcumin, and Resveratrol in Obesity*. Oxid Med Cell Longev. 2017;2017:1459497. doi: 10.1155/2017/1459497. Epub 2017 Aug 24.
27. Hewlings SJ, Kalman DS. Curcumin: A Review of Its' Effects on Human Health. Foods. 2017 Oct 22;6(10). pii: E92. doi: 10.3390/foods6100092.
28. Murray-Stewart T, Casero RA. Regulation of Polyamine Metabolism by Curcumin for Cancer Prevention and Therapy. Med Sci (Basel). 2017 Dec 18;5(4). pii: E38. doi: 10.3390/medsci5040038.