

Received: 2013.01.24
Accepted: 2014.02.20
Published: 2014.05.14

Kurkumina w chemoprewencji raka piersi

Curcumin in chemoprevention of breast cancer

Katarzyna Terlikowska¹, Anna Witkowska¹, Sławomir Terlikowski²

¹Zakład Technologii i Towaroznawstwa Żywności, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

²Zakład Położnictwa, Ginekologii i Opieki Położniczo-Ginekologicznej, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku

Streszczenie

Rak piersi jest najczęściej występującym złośliwym nowotworem u kobiet, zarówno w Polsce, jak i na świecie. W związku ze stale narastającą liczbą zachorowań na ten nowotwór, istotnego znaczenia nabiera opracowanie skutecznych działań w zakresie profilaktyki pierwotnej i wtórnej. Jedną z najbardziej obiecujących metod, łączącą oba rodzaje profilaktyki nowotworowej jest chemoprewencja. Chemoprewencja wykorzystuje naturalne bądź syntetyczne związki chemiczne w celu hamowania, opóźnienia lub odwrócenia procesu karcynogenezy.

Wśród składników pochodzenia naturalnego o szerokim przeciwnowotworowym działaniu na szczególną uwagę zasługuje kurkumina – pochodna polifenoli, ekstrahowana z kłącza ostryżu długiego (*Curcuma longa* L.). Kurkumina wykazuje wiele właściwości chemoprewencyjnych, takich jak: działanie przeciwzapalne, indukowanie apoptozy, hamowanie angiogenezy oraz przerzutowania nowotworowego. Wiele badań przeprowadzonych w warunkach *in vivo* i *in vitro* potwierdza wymienione przeciwnowotworowe działania na linii komórkowej nabłonka gruczołu piersiowego MCF-10A oraz liniach nabłonkowych raka piersi MCF-7, BT-474, Sk-BR-3-hr, MDA-MB-231.

Głównym problemem związanym z wykorzystaniem kurkuminy jako środka chemoprewencyjnego u ludzi jest jej niewielka wchłanialność z przewodu pokarmowego, słaba rozpuszczalność w płynach ustrojowych oraz niska biodostępność. Obecnie trwają badania nad zwiększeniem bioprzyswajalności oraz skuteczności działania kurkuminy w warunkach *in vivo*. W profilaktyce i terapii raka piersi dobre rezultaty mogłaby zapewnić kurkumina opłaszczana nanocząsteczkami albuminy, znana jako nanokurkumina. Badania z zastosowaniem nanokurkuminy jednak są jeszcze w fazie przedklinicznej, dlatego potrzebne są randomizowane długoterminowe badania kliniczne w celu określenia jej skuteczności.

Słowa kluczowe: rak piersi • chemoprewencja • kurkumina • apoptoza • proliferacja • metastaza • angiogeneza

Summary

Breast cancer is the most common malignant cancer among women, both in Poland and worldwide. Due to the constantly increasing number of breast cancer cases, it is vital to develop effective activities in primary and secondary prevention.

One of the promising methods of best value, connecting both types of cancer prevention, appears to be chemoprevention. Chemoprevention uses natural or synthetic compounds to inhibit, delay or reverse the process of carcinogenesis.

Among ingredients of natural origin, great attention is paid to curcumin – a broad-spectrum anti-cancer polyphenol derivative, extracted from the rhizome of *Curcuma longa* L. Curcumin has a number of chemopreventive properties such as anti-inflammatory activity, induction of apoptosis, inhibition of angiogenesis as well as tumor metastasis. Numerous *in vitro* and *in vivo* studies have demonstrated the mentioned anti-cancer effect in the

	epithelial breast cell line MCF-10A and in the epithelial breast cell lines MCF-7, BT-474, SK-BR-3-hr and MDA-MB-231. The main problem associated with the use of curcumin as a chemopreventive agent in humans is its low absorption from the gastrointestinal tract, poor solubility in body fluids and low bioavailability. Current studies are underway to increase the bioavailability and effectiveness of curcumin <i>in vivo</i> . Good results in the prevention and the treatment of breast cancer could be ensured by curcumin nanoparticles coated with albumin, known as nanocurcumin. The studies using nanocurcumin, however, are still in the preclinical stage, which is why there is a need to conduct extensive long-term randomized clinical trials to determine its effectiveness.
Key words:	breast cancer • chemoprevention • curcumin • apoptosis • proliferation • metastasis • angiogenesis
Full-text PDF:	http://www.phmd.pl/fulltxt.php?ICID=1102294
Word count:	2293
Tables:	–
Figures:	2
References:	84

Adres autorki: mgr Katarzyna Terlikowska, Zakład Technologii i Towaroznawstwa Żywności, Uniwersytet Medyczny w Białymstoku, 15-295 Białystok, ul. Szpitalna 37; e-mail: katarzyna.terlikowska@umb.edu.pl

WSTĘP

Podział nowotworów piersi opiera się na określeniu stopnia ich inwazyjności, zaawansowania oraz klasyfikacji patomorfologicznej. Do najczęściej diagnozowanych nowotworów należą: nieinwazyjny rak przewodowy *in situ* oraz inwazyjny rak przewodowy, który stanowi 80% wszystkich diagnozowanych przypadków [4]. Rak piersi jest nowotworem o najwyższym stopniu zapadalności wśród kobiet na świecie, a także w Polsce. Międzynarodowa Agencja ds. Badań nad Rakiem w ramach projektu GLOBOCAN oszacowała, że w 2008 r. liczba zachorowań kobiet na raka piersi na świecie wyniosła około 1,38 mln [25]. W Polsce obserwuje się niepokojący wzrost liczby zachorowań na nowotwory złośliwe piersi. W 2006 r. wśród populacji kobiet zarejestrowano ponad 13 tys. przypadków zachorowań na nowotwór złośliwy sutka, a w 2009 r. liczba ta wzrosła do około 16 tys. [20,81]. Najbardziej narażoną grupą są kobiety w wieku 50-69 lat. Uwzględniając wysokie współczynniki zachorowań oraz zgonów z powodu inwazyjnych nowotworów piersi, szczególnego znaczenia nabiera profilaktyka pierwotna i wtórna [20].

Do działań z zakresu profilaktyki pierwotnej zalicza się: stosowanie leków u osób z grupy wysokiego ryzyka, zmniejszenie zawartości tłuszczu w diecie, unikanie picia alkoholu wysokoprocentowego, zaprzestanie palenia papierosów, zwiększenie aktywności fizycznej, zwiększenie podaży kwasu foliowego, utrzymywanie należytej masy ciała, długotrwałe karmienie piersią, a także próbę wyeliminowania doustnych środków antykoncepcyjnych oraz hormonalnej terapii zastępczej [18,52,84]. Regularna, przeprowadzana

co miesiąc samokontrola piersi oraz badania przesiewowe należą do wtórnych metod profilaktyki.

Problemem zarówno wczesnej diagnostyki, jak i terapii nowotworowej jest niska skuteczność. Toksyczność, przerzutowanie, lekooporność oraz nawroty choroby to tylko niektóre ze skutków ubocznych stosowania farmaceutyków, chemio-, hormono- lub radioterapii. W związku z tym istnieje potrzeba wdrożenia skuteczniejszych metod zapobiegania oraz leczenia raka piersi.

Jedną z najbardziej obiecujących metod walki z nowotworami jest chemoprewencja, w której są wykorzystywane naturalne bądź syntetyczne związki chemiczne w celu hamowania, opóźnienia lub odwrócenia procesu karcynogenezy. Zaletami stosowania związków chemoprewencyjnych są: znikome działania uboczne oraz niska toksyczność ogólnoustrojowa. Znaną substancją o udokumentowanych właściwościach przeciwnowotworowych jest pochodna glikozylowa polifenoli – kurkumina, składnik kurkumy ekstrahowanej z kłącza ostryżu długiego (*Curcuma longa* L.). Niniejsza praca ma na celu ocenę możliwości zastosowania kurkuminy w profilaktyce oraz chemoprewencji raka piersi.

KURKUMINA – CHARAKTERYSTYKA

Ostryż długi (*Curcuma longa* L.), nazywany również ostryżem indyjskim lub szafranem indyjskim, należy do rodziny imbirowatych. Roślina ta jest uprawiana w krajach o gorącym, subtropikalnym klimacie, przede wszystkim w: Indiach, Chinach oraz południowo-wschodniej Azji (Indonezja, Tajlandia, Wietnam, Filipiny). Z kłącza szafranu

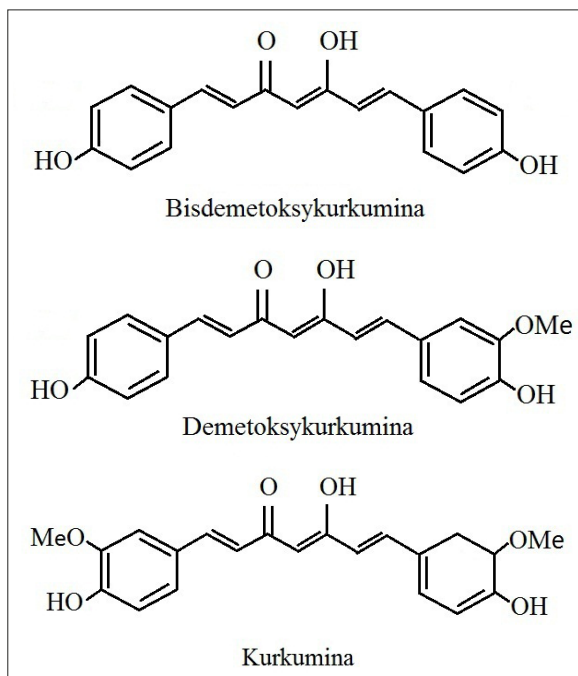
indyjskiego jest otrzymywana kurkuma w postaci żółtopomarańczowego proszku. Kurkuma znalazła zastosowanie jako: barwnik w przemyśle tekstylnym, barwnik żywnościowy, składnik mieszanek przyprawowych, a także jako substancja o działaniu leczniczym. Obecnie największym producentem i eksporterem kurkumy są Indie [29].

Historia leczniczego wykorzystania kurkumy sięga 5000 lat wstecz. W starożytnej medycynie chińskiej i indyjskiej kurkumę stosowano do leczenia niestrawności, kolki, bólów zębów i bólów klatki piersiowej [29]. Zalecano ją również w przypadku dolegliwości związanych z wątrobą, żółdkiem, a także w przypadku leczenia ran i blizn [8]. Do Europy kurkumę sprowadzano drogą lądową już w XIII wieku za sprawą arabskich kupców, jednak dopiero w XV wieku Vasco da Gama ułatwił handel przyprawami dzięki odkryciu drogi morskiej łączącej Europę z Indiami [2]. Największą popularność kurkuma zyskała w XVIII wieku, kiedy Brytyjczycy przywieźli ją do Europy w mieszance przyprawowej „curry powder”.

W skład kłącza kurkumy wchodzi: skrobia 70%, kurkuminoidy 3-5% (ryc. 1), olejki lotne – między innymi: turmeron, gerkakron, zingiberen, elmenon, curlon, fellandren, a także żywice w około 5% [24,44]. Główny kurkuminoid – kurkumina (diferuloilometan) oprócz zastosowania kulinarnego w postaci przyprawy ma również właściwości konserwujące, a także barwiące żywność. W przemyśle spożywczym kurkumina występuje pod symbolem E-100 i jest dodawana m.in. do: musztard, wypieków, produktów mlecznych oraz konserw rybnych [65].

Diferuloilometan jest krystalicznym żółtopomarańczowym proszkiem z rodziny polifenoli o wzorze sumarycznym $C_{21}H_{20}O_6$ i masie molowej 368,39 g/mol. Nazwa systematyczna kurkuminy to (1E,6E)-1,7-bis-(4-hydroksy-3-metoksyfenylo)hepta-1,6-dien-3,5-dion [77]. Oprócz wymienionych zastosowań kurkumina wykazuje wiele właściwości prozdrowotnych, ma działanie antyoksydacyjne, antybakteryjne, przeciwzapalne, przeciwbólowe, przyspieszające gojenie ran, wspomagające trawienie, a także przeciwnowotworowe [13,22,58,72].

Cząsteczka kurkuminy została po raz pierwszy wyizolowana z kurkumy w 1815 r., natomiast dopiero w 1910 r. polscy chemicy ustalili jej strukturę przestrzenną [54]. Kurkumina pod wpływem promieniowania UV oraz środowiska zasadowego szybko ulega degradacji do trans-6-(4'-hydroksy-3'-metoksyfenylo)-2,4-dioks-5-heksanalu, wainiliny, kwasu ferulowego i ferulometanu [80]. Biodostępność kurkuminy dostarczanej doustnie jest niewielka ze względu na niską absorpcję z jelita i szybki rozkład w wątrobie, dlatego stężenie kurkuminy w osoczu jest niskie, często poniżej 1 μmol [15]. Najwyższe stężenie tego polifenolu we krwi obserwuje się 1-2 godz. po spożyciu. W celu poprawienia rozpuszczalności hydrofobowej kurkuminy, a tym samym zwiększenia jej biodostępności stosuje się kompleksy z jonami metali Zn^{2+} , Cu^{2+} , Mg^{2+} , Se^{2+} , a także z albuminami [5]. Przyswajalność kurkuminy może być również zwiększona przez dodatek piperyny,



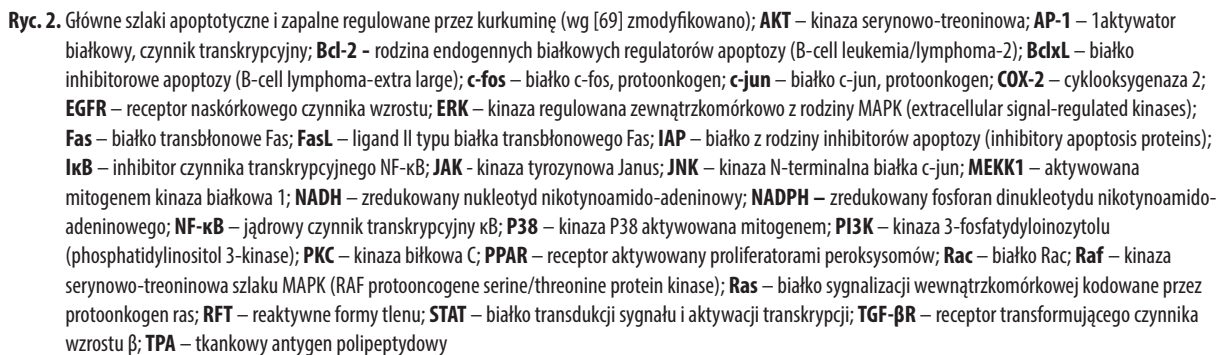
Ryc. 1. Budowa kurkuminoidów

nanocząsteczek, liposomów, fosfolipidów lub stosowanie zmienionych strukturalnie analogów kurkuminy [3].

W krajach słynących z upraw ostryżu długiego obserwuje się wysokie spożycie kurkumy. Dzielne maksymalne spożycie kurkumy w Nepalu wynosi 1,5 g, natomiast w Indiach może oscylować w granicach 2,0-2,5 g (co odpowiada ok. 100 mg kurkuminy) [5]. W 2004 r. Komitet JECFA (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives) ustalił dopuszczalne dziennie spożycie (ADI) kurkuminy na poziomie 0-3 mg/kg masy ciała (max. 250-320 mg/kg masy ciała) [65]. Wiadomo jednak, że dawka 8000 mg kurkuminy na dobę w badaniach krótkoterminowych u ludzi nie wywołuje skutków toksycznych oraz działań niepożądanych [10]. W badaniach z zastosowaniem dawki 12 000 mg kurkuminy na dzień obserwowano działania niepożądane pierwszego stopnia (w postaci biegunki, wysypki, bólu głowy i żółtego zabarwienia kału) u około 30% uczestników w skali toksyczności według National Cancer Institute [43]. Doustna dawka śmiertelna kurkuminy została oszacowana na podstawie badań na myszach (2-10 g/kg masy ciała) oraz szczurach (5-10 g/kg masy ciała) [65].

KURKUMINA – WŁAŚCIWOŚCI CHEMOPREWENCYJNE

Molekularny mechanizm powstawania procesu nowotworowego jest bardzo złożony. W ciągu dwóch ostatnich dekad przeprowadzono wiele badań, z których wynika, że główną przyczyną rozwoju karcynogenezy są zaburzenia w ścieżkach sygnalizacyjnych zdrowych komórek, związanych ze stopniowymi zmianami w białkach regulatorowych. Kurkumina oddziałuje na wiele różnych białek, do których zalicza się: czynniki transkrypcyjne, enzymy, cytokiny, a także czynniki wzrostowe. Badania wykazu-



INDUKCJA ŚMIERCI KOMÓRKOWEJ — APOPTOZA

RFT w większości tkanek są mitochondria [26]. Nasilone wytwarzanie RFT prowadzi do powstawania stresu oksydacyjnego, zaburzeń w funkcjonowaniu komórki (uszkodzenie DNA, białek, lipidów), a w końcowym etapie do apoptozy. Duże stężenie RFT powoduje depolaryzację błony mitochondrium, z której do cytosolu są uwalniane molekuły mogące w sposób pośredni indukować apoptozę (cytochrom c, Smac, AIF, EndoG) [79]. Badania dowodzą, że kurkumina przez wytwarzanie RFT wewnątrz komórki wpływa na nasilenie procesu apoptozy [33,37,76]. Podobne wyniki z zastosowaniem modulowanych transferyną kompleksów kurkuminy otrzymywano w doświadczeniach przeprowadzanych na komórkach nabłonkowych raka piersi linii MCF-7, które mogą mieć zastosowanie w leczeniu raka piersi w warunkach *in vivo* [55]. Istnieją jednak doniesienia, że u osób z nowotworem

piersi poddawanych chemioterapii nie powinno się suplementować kurkuminy ze względu na jej właściwości antyoksydacyjne, a także zdolność do zmniejszenia aktywności JNK kinazy – czynnika transkrypcyjnego, który pośrednio bierze udział w procesie apoptozy [14,74].

W wolnorodnikową odpowiedź wywołaną przez kurkuminę jest zaangażowany również gen *p53* [17]. Gen *p53* to czynnik transkrypcyjny indukujący procesy naprawcze w DNA, stabilizujący cykl komórkowy lub w odpowiedzi na uszkodzenia materiału genetycznego – zapoczątkowujący apoptozę [30]. Ekspresja genu *p53* jest uruchamiana dzięki zdolności kurkuminy do indukcji dwóch zestawów genów *p21^{cip1/waf-1}* oraz *p27^{kip-1}* [60,63]. W badaniach przeprowadzonych na komórkach nabłonkowych raka piersi MCF-7 oraz komórkach nabłonkowych gruczołu sutkowego MCF-10A stwierdzono, że kurkumina reguluje aż 22 geny, w tym 17 genów przy dwóch stężeniach 25 µg/ml oraz 50 µg/ml w linii MCF-7 [59].

NF-κB jest czynnikiem transkrypcyjnym biorącym udział między innymi w kontrolowaniu proliferacji i żywotności komórki [32]. Samoodnawiające się macierzyste komórki raka piersi są przyczyną istnienia nowotworu, a także pełnią główną rolę w przypadku nawrotu choroby i oporności na terapię lekową [71]. Najnowsze badania sugerują, że NF-κB komórek nabłonkowych gruczołu sutkowego reguluje samoodnowę w linii komórkowej zależnej od drugiego receptora ludzkiego czynnika wzrostu nabłonka – HER-2 [49]. W wywołanej przez lek, promieniowanie lub chemioterapię stymulacji apoptotycznej aktywacja NF-κB w komórkach nowotworowych przyczynia się do ich ochrony przed zaprogramowaną śmiercią przez inicjację genów kodujących białka antyoksydacyjne [51]. Kurkumina hamuje sygnalizację kompleksu IKK odpowiedzialnego za fosforylację IκB, blokując w ten sposób działanie NF-κB [1,19,37,75]. Kurkumina może również nasilać działanie niektórych leków przeciwnowotworowych. W przedklinicznym badaniu oceniającym potencjalną użyteczność kurkuminy w leczeniu raka piersi z nadekspresją receptora HER-2 w warunkach *in vitro* stwierdzono, że w 5 liniach komórkowych MCF-7, BT-474, SK-BR-3-hr, MCF-10A oraz MDA-MB-231 kurkumina redukowała wzrost komórek we wszystkich zastosowanych stężeniach (5, 10, 15 µg/ml), ponadto w połączeniu z herceptyną (blokerem receptora HER-2) kurkumina zmniejszała fosforylację kinazy serynowo-treoninowej – Akt, kinazy białkowej aktywowanej mitogenem – MAPK, ekspresję czynnika jądowego κB i onkoproteiny HER-2 w komórkach BT-474 oraz SK-BR-3-hr [41]. W komórkach BT-474 z nadekspresją HER-2 w warunkach *in vivo* kurkumina w połączeniu z cytostatykiem – taxolem zmniejszała rozmiary guza w sposób porównywalny do herceptyny [41].

HAMOWANIE ANGIOGENEZY I PRZERZUTOWANIA

Angiogeneza jest złożonym procesem powstawania naczyń krwionośnych podczas wzrostu guza nowotworowego. Rozwój nowych kapilar jest bezpośrednią przyczyną progresji nowotworowej, w której objętość guza powyżej 1 mm³ nie może funkcjonować bez odpowiedniego

ukrwienia. Głównymi komponentami biorącymi udział w angiogenezie są: cytokiny z rodziny naczyńno-śródbłonkowych czynników wzrostu VEGF, angiopoetyny 1 i 2, zasadowy czynnik wzrostu fibroblastów bFGF, płytkowy czynnik wzrostu PDGF oraz czynnik martwicy nowotworu TNF-α [38,40]. Wiele badań wykazało odwrotną korelację między ekspresją VEGF a całkowitym przeżyciem zarówno w przypadku raka piersi z przerzutami do węzłów chłonnych, jak i bez przerzutów [27,28,83]. Doniesienia dotyczące łącznej terapii hormonalnej, w której kobiety otrzymujące estrogen i prostagen są bardziej narażone na ryzyko rozwoju raka piersi niż kobiety otrzymujące sam estrogen lub placebo są kontrowersyjne [16,62]. Zastosowanie kurkuminy w komórkach raka piersi linii T47-D zmniejszało jednak sekrecję uwalnianego przez medroksyprogesteron (MPA) czynnika VEGF [12]. Podobne wyniki obserwowano w liniach komórkowych MCF-7 oraz MDA-MB-231 [64,67]. W badaniach na szczurach kurkumina wydłużała okres utajenia, redukowała namnażanie i częstotliwość występowania guzów indukowanych przez MPA i DMBA (dimetylobenzantracen) oraz zmniejszała ekspresję VEGF w zmianach przerzutowych [11].

W procesy neowaskularyzacji oraz przerzutowania są zaangażowane również metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej. MMPs to rodzina 23 metalozależnych enzymów proteolitycznych należących do endopeptydaz [35,39]. Metaloproteiny są syntetyzowane przez komórki tkanki łącznej, leukocyty, monocyty, makrofagi, granulocyty obojętnochłonne, komórki śródbłonka, a także komórki nowotworowe [23,56,57]. W warunkach patologicznych zmiany aktywności MMPs obserwowano w procesach zapalnych, chorobach degeneracyjnych, a także w nowotworach [47,82]. Enzymy te są zdolne do degradacji komponentów macierzy pozakomórkowej, ułatwiając w ten sposób przerzutowanie komórek nowotworowych do miejsc wtórnych poprzez naczynia krwionośne i limfatyczne [48]. Ilość MMPs jest regulowana na poziomie transkrypcji, translacji, a także przez grupę endogennych tkankowych inhibitorów metaloproteinaz (TIMPS) [73]. Nadmierne wytwarzanie MMPs w porównaniu do TIMPS powoduje nasilenie procesów degeneracyjnych i nowotworowych, jednak nadaktywność TIMPS może, oprócz hamowania MMPs, stymulować rozwój nowotworów [73]. Wiele prac sugeruje, że podwyższone stężenie metaloproteinaz MMP-2 oraz MMP-9 w surowicy, osoczu oraz innych płynach ustrojowych koreluje z nowotworową progresją, zwiększeniem agresywności choroby oraz możliwością przerzutowania u chorych na raka piersi [21,46,68,78]. Zablockowanie genów odpowiedzialnych za wytwarzanie MMPs i/lub TIMPS może się przyczynić do łagodniejszego przebiegu choroby. Jednym z czynników blokujących te geny w warunkach *in vitro* jest kurkumina. W badaniach na linii komórkowej raka piersi MDA-MB-231 z zastosowaniem kurkuminy aktywność genów TIMP-1, -2, -3, oraz -4 była podwyższona w zależności od stosowanej dawki i czasu inkubacji [31]. Przy zastosowaniu kurkuminy o stężeniu 20 µM oraz 50 µM nadekspresja genów TIMP-1 i TIMP-4 wpływała na obniżenie reaktywności genów MMP-2 oraz MMP-9 po 48- i 72-godzinnej inkubacji [31].

DZIAŁANIE PRZECIWZAPALNE

Cyklooksigenaza 2 (COX-2) jest enzymem katalizującym przemianę fosfolipidów błony komórkowej powodującym powstawanie prostanoidów. COX-2 działa prozapalnie w odpowiedzi na stymulację mitogenów, cytokin, czynników wzrostu lub hormonów [53]. Główny produkt COX-2, prostaglandyna E_2 , jest syntetyzowana przez kilka linii raka piersi, w tym bardzo inwazyjnych komórek MDA-MB-231 [50,66]. Wysokie stężenie prostaglandyny bezpośrednio wpływa na metastazę, gęstość guza, fibroblasty, osteoblasty, a także komórki gruczołu piersiowego [7]. Ekspresja cyklooksigenazy 2 jest niezależnym czynnikiem prognostycznym, związanym z niską przeżywalnością chorych na raka piersi [9,61]. Kurkumina ma zdolność do hamowania aktywności COX-2 [43,70]. W badaniach na komórkach nabłonkowych gruczołu piersiowego MCF-10A indukowanych mutagenem TPA (octanem tetradekanoforbole) stwierdzono, że kurkumina hamowała ekspresję COX-2 w czasie, jak i po procesie transkrypcji oraz redukowała stężenie prostaglandyny E_2 [43].

KURKUMINA — PERSPEKTYWY NA PRZYSZŁOŚĆ

Głównym problemem w wykorzystaniu kurkuminy jako środka chemoprewencyjnego jest jej szybki metabolizm w przewodzie pokarmowym, słaba rozpuszczalność w płynach ustrojowych oraz niska biodostępność. We wcześniejszych badaniach klinicznych, których celem była ocena skuteczności oraz tolerancji dwóch składników terapii łączonej z zastosowaniem kurkuminy oraz docetaxelu na chorych w zaawansowanym stadium choroby nowo-

tworowej sutka z przerzutami stwierdzono, że zalecana dawka kurkuminy niewywołująca efektów toksycznych w połączeniu ze standardową dawką docetaxelu jest 6 mg kurkuminy na dobę stosowaną nieprzerwanie 7 dni w tygodniu przez miesiąc [6]. Po zastosowanej terapii wśród 14 pacjentów nie zaobserwowano progresji choroby, u 8 z badanych poziom markera CEA oraz czynnika VEGF znacznie się obniżyły, jednak nie zależało to od dawki kurkuminy oraz rodzaju uzyskanej odpowiedzi na leczenie w skali RECIST [6].

Obecnie trwają badania nad zwiększeniem bioprzyswajalności oraz skuteczności działania kurkuminy w warunkach *in vivo*. W terapii raka piersi na szczególną uwagę zasługuje kurkumina opłaszczana nanocząsteczkami albuminy. W badaniach przeprowadzonych na szczurach koncentracja kurkuminy kapsułkowanej nanocząsteczkami albuminy w osoczu była o wiele wyższa (425 ng/ml) w porównaniu z podawaniem wolnej kurkuminy (276 ng/ml) [34]. Obecność nanokurkuminy we krwi wykrywano nawet po 25 dniach od podania, ponadto stężenie nanokurkuminy w wątrobie, płucach oraz mózgu było zdecydowanie wyższe niż w przypadku wolnej kurkuminy, co się może wiązać ze zmniejszeniem ryzyka metastazy raka piersi [34].

Dotychczasowe publikacje sugerują, iż kurkumina ma wielokierunkowe działanie chemoprewencyjne i mogłaby być stosowana jako lek w terapii celowanej, jednak istnieje potrzeba wynalezienia efektywniejszego zwiększenia jej bioprzyswajalności oraz przeprowadzenia badań klinicznych na szeroko zakrojoną skalę z użyciem nanokurkuminy.

PIŚMIENICTWO

- [1] Aggarwal B.B., Shishodia S., Takada Y., Banerjee S., Newman R.A., Bueso-Ramos C.E., Price J.E.: Curcumin suppresses the paclitaxel-induced nuclear factor- κ B pathway in breast cancer cells and inhibits lung metastasis of human breast cancer in nude mice. *Clin. Cancer Res.*, 2005; 20: 7490-7498
- [2] Aggarwal B.B., Sundaram C., Malani N., Ichikawa H.: Curcumin. The Indian solid gold. *Adv. Exp. Med. Biol.*, 2007; 595: 1-75
- [3] Anand P., Kunnumakkara A.B., Newman R.A., Aggarwal B.B.: Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol. Pharm.*, 2007; 4: 807-818
- [4] Arpino G., Bardou V.J., Clark G.M., Elledge R.M.: Infiltrating lobular carcinoma of the breast: tumor characteristics and clinical outcome. *Breast Cancer Res.*, 2004; 6: R149-R156
- [5] Basnet P., Skalko-Basnet N.: Curcumin: an anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. *Molecules*, 2011; 16: 4567-4598
- [6] Bayet-Robert M., Kwiatkowski F., Leheurteur M., Gachon F., Planchat E., Abrial C., Mouret-Reynier M.A., Durando X., Barthomeuf C., Chollet P.: Phase I dose escalation trial of docetaxel plus curcumin in patients with advanced and metastatic breast cancer. *Cancer Biol. Therapy*, 2010; 9: 8-14
- [7] Bennett A.: The production of prostanoids in human cancers, and their implications for tumor progression. *Prog. Lipid Res.*, 1986; 25: 539-542
- [8] Biswas T.K., Mukherjee B.: Plant medicines of Indian origin for wound healing activity: a review. *Int. J. Low. Extrem. Wounds*, 2003; 2: 25-39
- [9] Boland G.P., Butt I.S., Prasad R., Knox W.F., Bundred N.J.: COX-2 expression is associated with an aggressive phenotype in ductal carcinoma in situ. *Br. J. Cancer*, 2004; 90: 423-429
- [10] Burgos-Morón E., Calderon-Montano J.M., Salvador J., Robles A., Lopez-Lazaro M.: The dark side of curcumin. *Int. J. Cancer*, 2010; 126: 1771-1775
- [11] Carroll C.E., Benakanakere I., Besch-Williford C., Eilersieck M.R., Hyder S.M.: Curcumin delays development of medroxyprogesterone acetate-accelerated 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumors. *Menopause*, 2010; 17: 178-184
- [12] Carroll C.E., Eilersieck M.R., Hyder S.M.: Curcumin inhibits MPA-induced secretion of VEGF from T47-D human breast cancer cells. *Menopause*, 2008; 15: 570-574
- [13] Chaudhri K.R.: Turmeric, haldi or haridra, in eye diseases. *Antiseptic*, 1950; 47: 67
- [14] Chen Y.R., Tan T.H.: Inhibition of the c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling pathway by curcumin. *Oncogene*, 1998; 17: 173-178
- [15] Cheng A.L., Hsu C.H., Lin J.K., Hsu M.M., Ho Y.F., Shen T.S., Ko J.Y., Lin J.T., Lin B.R., Ming-Shiang W., Yu H.S., Jee S.H., Chen G.S., Chen T.M., Chen C.A. i wsp.: Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res.*, 2001; 21: 2895-2900

- [16] Chlebowski R.T., Kuller L.H., Prentice R.L., Stefanick M.L., Manson J.E., Gass M., Aragaki A.K., Ockene J.K., Lane D.S., Sarto G.E., Rajkovic A., Schenken R., Hendrix S.L., Ravdin P.M., Rohan T.E. i wsp.: Breast cancer after use of estrogen plus progestin in postmenopausal women. *N. Engl. J. Med.*, 2009; 360: 573-587
- [17] Choudhuri T., Pal S., Das T., Sa G.: 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: 20059-20068
- [18] Dal Masol L., Zucchetto A., Talamini R., Serraino D., Stocco C.F., Vercelli M., Falcini F., Franceschi S.: Effect of obesity and other life-style factors on mortality in women with breast cancer. *Int. J. Cancer*, 2008; 123: 2188-2194
- [19] Dhandapani K.M., Mahesh V.B., Brann D.W.: Curcumin suppresses growth and chemoresistance of human glioblastoma cells via AP-1 and NF κ B transcription factors. *J. Neurochem.*, 2007; 102: 522-538
- [20] Didkowska J., Wojciechowska U., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2009 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2011
- [21] Djonov V., Cresto N., Aebersold D.M., Burri P.H., Altermatt H.J., Hristic M., Berclaz G., Ziemiecki A., Andres A.C.: Tumor cell specific expression of MMP-2 correlates with tumor vascularisation in breast cancer. *Int. J. Oncol.*, 2002; 21: 25-30
- [22] Duvoix A., Blasius R., Delhalle S., Schnekenburger M., Morceau F., Henry E., Dicato M., Diederich M.: Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett.*, 2005; 223: 181-190
- [23] Egeblad M., Werb Z.: New functions for the matrix metalloproteinases in cancer progression. *Nat. Rev. Cancer.*, 2002; 2: 161-174
- [24] Esatbeyoglu T., Huebbe P., Ernst I.M., Chin D., Wagner A.E., Rimbach G.: Curcumin-from molecule to biological function. *Angew. Chem. Int. Ed. Engl.*, 2012; 51: 5308-5332
- [25] Ferlay J., Shin H.R., Bray F., Forman D., Mathers C., Parkin D.M.: Estimates of worldwide burden of cancer in 2008: GLOBOCAN 2008. *Int. J. Cancer*, 2010; 127: 2893-2917
- [26] Fogg V.C., Lanning N.J., MacKeigan J.P.: Mitochondria in cancer: at the crossroads of life and death. *Chin. J. Cancer*, 2011; 30: 526-539
- [27] Gasparini G., Toi M., Gion M., Verderio P., Dittadi R., Hanatani M., Matsubara I., Vinante O., Bonoldi E., Boracchi P., Gatti C., Suzuki H., Tominaga T.: Prognostic significance of vascular endothelial growth factor protein in node-negative breast carcinoma. *J. Natl. Cancer Inst.*, 1997; 89: 139-147
- [28] Gasparini G., Toi M., Miceli R., Vermeulen P.B., Dittadi R., Biganzoli E., Morabito A., Fanelli M., Gatti C., Suzuki H., Tominaga T., Dirix L.Y., Gion M.: Clinical relevance of vascular endothelial growth factor and thymidine phosphorylase in patients with node-positive breast cancer treated with either adjuvant chemotherapy or hormone therapy. *Cancer J. Sci. Am.*, 1999; 5: 101-111
- [29] Gupta S.G., Sung B., Kim J.H., Prasad S., Li S., Aggarwal B.B.: Multitargeting by tumeric, the golden spice: from kitchen to clinic. *Mol. Food Res.*, 2013; 57: 1510-1528
- [30] Harris S.L., Levine A.J.: The p53 pathway: positive and negative feedback loops. *Oncogene*, 2005; 24: 2899-2908
- [31] Hassan Z.K., Daghestani M.H.: Curcumin effect on MMPs and TIMPs genes in a breast cancer cell line. *Asian Pac. J. Cancer Prev.*, 2012; 13: 3259-3264
- [32] Hayden M.S., Ghosh S.: Shared principles in NF- κ B signaling. *Cell*, 2008; 132: 344-362
- [33] Jacobson M.D.: Reactive oxygen species and programmed cell death. *Trends Biochem. Sci.*, 1996; 21: 83-86
- [34] Jithan A., Madhavi K., Madhavi M., Prabhakar K.: Preparation and characterization of albumin nanoparticles encapsulating curcumin intended for the treatment of breast cancer. *Int. J. Pharm. Investig.*, 2011; 1: 119-125
- [35] John A., Tuszynski G.: The role of matrix metalloproteinases in tumor angiogenesis and tumor metastasis. *Pathol. Oncol. Res.*, 2001; 7: 14-23
- [36] Kamat A.M., Sethi G., Aggarwal B.B.: Curcumin potentiates the apoptotic effects of chemotherapeutic agents and cytokines through down-regulation of nuclear factor- κ B and nuclear factor- κ B-regulated gene products in IFN- α -sensitive and IFN- α -resistant human bladder cancer cells. *Mol. Cancer Ther.*, 2007; 6: 1022-1030
- [37] Kang J., Chen J., Shi Y., Jia J., Zhang Y.: Curcumin-induced histone hypoacetylation: the role of reactive oxygen species. *Biochem. Pharmacol.*, 2005; 69: 1205-1213
- [38] Kieran M.W., Kalluri R., Cho Y.J.: The VEGF pathway in cancer and disease: responses, resistance, and the path forward. *Cold Spring Harb. Perspect. Med.*, 2012; 2: a006593
- [39] Kohrmann A., Kammerer U., Kapp M., Dietl J., Anacker J.: Expression of matrix metalloproteinases (MMPs) in primary human breast cancer and breast cancer cell lines: New findings and review of the literature. *BMC Cancer*, 2009; 9: 188
- [40] Kopczyńska E., Makarewicz R., Tyrakowski T.: Rola angiopoetyn 1 i 2 w regulacji angiogenezy nowotworowej. *Współcz. Onkol.*, 2007; 11: 350-354
- [41] Lai H.W., Chien S.Y., Kuo S.J., Tseng L.M., Lin H.Y., Chi C.W., Chen D.R.: The potential utility of curcumin in the treatment of HER-2-overexpressed breast cancer: an *in vitro* and *in vivo* comparison study with herceptin. *Evid. Based Complement. Alternat. Med.*, 2012; 2012: 486568
- [42] Lao C.D., Ruffin M.T., Normolle D., Heath D.D., Murray S.I., Bailey J.M., Boggs M.E., Crowell J., Rock C.L., Brenner D.E.: Dose escalation of a curcuminoid formulation. *BMC Complement. Altern. Med.*, 2006; 6: 10-14
- [43] Lee J., Im Y.H., Jung H.H., Kim J.H., Park J.O., Kim K., Kim W.S., Ahn J.S., Jung C.W., Park Y.S., Kang W.K., Park K.: Curcumin inhibits interferon- α induced NF- κ B and COX-2 in human A549 non-small cell lung cancer cells. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 2005; 334: 313-318
- [44] Lee K.H., Kim B.S., Keum K.S., You H.H., Kim Y.H., Chang B.S., Ra J.Y., Moon H.D., Seo B.R., Choi N.Y., You Y.O.: Essential oil of *Curcuma longa* inhibits *Streptococcus mutans* biofilm formation. *J. Food Sci.*, 2011; 76: H226-H230
- [45] Lee K.W., Kim J.H., Lee H.J., Surh Y.J.: Curcumin inhibits phorbol ester-induced up-regulation of cyclooxygenase-2 and matrix metalloproteinase-9 by blocking ERK1/2 phosphorylation and NF- κ B transcriptional activity in MCF10A human breast epithelial cells. *Antioxid. Redox Signal.*, 2005; 7: 1612-1620
- [46] Leppa S., Saarto T., Vehmanen L., Blomqvist C., Elomaa I.: A high serum matrix metalloproteinase-2 level is associated with an adverse prognosis in node-positive breast carcinoma. *Clin. Cancer Res.*, 2004; 10: 1057-1063
- [47] Leppert D., Lindberg R.L., Kappos L., Leib S.L.: Matrix metalloproteinases: multifunctional effectors of inflammation in multiple sclerosis and bacterial meningitis. *Brain Res. Rev.*, 2001; 36: 249-257
- [48] Liotta L.A., Stetler-Stevenson W.G.: Tumor invasion and metastasis: an imbalance of positive and negative regulation. *Cancer Res.*, 1991; 51: 5054s-5059s
- [49] Liu M., Sakamaki T., Casimiro M.C., Willmarth N.E., Quong A.A., Ju X., Ojeifo J., Jiao X., Yeow W.S., Katiyar S., Shirley L.A., Joyce D., Lisanti M.P., Albanese C., Pestell R.G.: The canonical NF- κ B pathway governs mammary tumorigenesis in transgenic mice and tumor stem cell expansion. *Cancer Res.*, 2010; 70: 10464-10473
- [50] Liu X.H., Rose D.P.: Differential expression and regulation of cyclooxygenase-1 and -2 in the human breast cancer cell lines. *Cancer Res.*, 1996; 56: 5125-5127

- [51] Luo J.L., Hideaki K., Karin M.: IKK/NF- κ B signaling: balancing life and death – a new approach to cancer therapy. *J. Clin. Invest.*, 2005; 115: 2625-2632
- [52] Mahoney M.C., Bevers T., Linos E., Willett C.W.: Opportunities and strategies for breast cancer prevention through risk reduction. *CA Cancer J. Clin.*, 2008; 58: 347-371
- [53] Mazhar D., Ang R., Waxman J.: COX inhibitors and breast cancer. *Br. J. Cancer*, 2006; 94: 346-350
- [54] Miłobędzka J., Kostanecki S., Lampe V.: Zur kenntnis des curcumins. *Ber. Dtsch. Chem. Ges.*, 1910; 43: 2163-2170
- [55] Mulik R.S., Mönkkönen J., Juvonen R.O., Mahadik K.R., Paradkar A.R.: Transferrin mediated solid lipid nanoparticles containing curcumin: enhanced *in vitro* anticancer activity by induction of apoptosis. *Int. J. Pharm.*, 2010; 398: 190-203
- [56] Nagase H.: Activation mechanisms of matrix metalloproteinases. *Biol. Chem.*, 1997; 378: 151-160
- [57] Nagase H., Woessner J.F.Jr.: Matrix metalloproteinases. *J. Biol. Chem.*, 1999; 274: 21491-21494
- [58] Niederau C., Gopfert E.: The effect of chelidonium-and turmeric root extract on upper abdominal pain due to functional disorders of the biliary system. Results from a placebo-controlled double-blind study. *Med. Klin.*, 1999; 94: 425-430
- [59] Ramachandran C., Rodrigues S., Ramachandran R., Raveendran Nair P.K., Fonesca H., Khatib Z., Escalone E., Melnick S.J.: Expression profiles of apoptotic genes induces by curcumin in human breast cancer and mammary epithelial cell lines. *Anticancer Res.*, 2005; 25: 3293-3302
- [60] Ramachandran C., You W.: Differential sensitivity of human mammary epithelial and breast carcinoma cell lines to curcumin. *Breast Cancer Res. Treat.*, 1999; 54: 269-278
- [61] Ristimäki A., Sivula J., Lundin J., Ristimäki A., Sivula A., Lundin J., Lundin M., Salminen T., Haglund C., Joensuu H., Isola J.: Prognostic significance of elevated cyclooxygenase-2 expression in breast cancer. *Cancer Res.*, 2002; 62: 632-635
- [62] Rossouw J.E., Anderson G.L., Prentice R.L., LaCroix A.Z., Kooperberg C., Stefanick M.L., Jackson R.D., Beresford S.A., Howard B.V., Johnson K.C., Kotchen J.M., Ockene J.: Risks and benefits of estrogen plus progestin in healthy postmenopausal women: principal results from the Women's Health Initiative randomized controlled trial. *JAMA*, 2002; 288: 321-333
- [63] Sa G., Das T.: Anti cancer effects of curcumin: cycle of life and death. *Cell Div.*, 2008; 3: 14
- [64] Schindler R., Mentlein R.: Flavonoids and vitamin E reduce the release of the angiogenic peptide vascular endothelial growth factor from human tumor cells. *J. Nutr.*, 2006; 136: 1477-1482
- [65] Scientific opinion on the re-evaluation of curcumin (E 100) as a food additive. *EFSA Journal*, 2010; 8: 167
- [66] Screy M.P., Patel K.V.: Prostaglandin E2 production and metabolism in human breast cancer cells and breast fibroblasts. Regulation by inflammatory mediators. *Br. J. Cancer*, 1995; 72: 1412-1419
- [67] Shao Z.M., Shen Z.Z., Liu C.H., Sartippour M.R., Liang Go V., Herbert D., Nguyen M.: Curcumin exerts multiple suppressive effects on human breast carcinoma cells. *Int. J. Cancer*, 2002; 98: 234-240
- [68] Sheen-Chen S.M., Chen H.S., Eng H.L., Sheen C.C., Chen W.J.: Serum levels of matrix metalloproteinase 2 in patients with breast cancer. *Cancer Lett.*, 2001; 173: 79-82
- [69] Shehzad A., Wahid F., Lee Y.S.: Curcumin in cancer chemoprevention: molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials. *Arch. Pharm.*, 2010; 343: 489-499
- [70] Shishodia S., Potdar P., Gairola G.C., Aggarwal B.B.: Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates cigarette smoke-induced NF- κ B activation through inhibition of I κ B α kinase in human lung epithelial cells: correlation with suppression of COX-2, MMP-9 and cyclin D1. *Carcinogenesis*, 2003; 24: 1269-1279
- [71] Shostak K., Chariot A.: NF- κ B, stem cells and breast cancer: the links get stronger. *Breast Cancer Res.*, 2011; 13: 214
- [72] Sidhu G.S., Mani H., Gaddipati J.P., Singh A. K., Seth P., Banaudha K.K., Patnaik G.K., Srimal R.C., Maheshwari R.K.: Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. *Wound Repair Regen.*, 1999; 7: 362-374
- [73] Śliwowska I., Kopczyński Z.: Metaloproteiny macierzy zewnątrzkomórkowej – charakterystyka biochemiczna i kliniczna wartość oznaczania u chorych na raka piersi. *Współcz. Onkol.*, 2005; 9: 327-335
- [74] Somasundaram S., Edmund N.A., Moore D.T., Small G.W., Shi Y.Y., Orlowski R.Z.: Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in model of human breast cancer. *Cancer Res.*, 2002; 62: 3868-3875
- [75] Surh Y.J., Chun K.S., Cha H.H., Han S.S., Keum Y.S., Park K.K., Lee S.S.: Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF- κ B activation. *Mutat. Res.*, 2001; 480-481: 243-268
- [76] Syng-ai C., Kumari A.L., Khar A.: Effect of curcumin on normal and tumor cells: role of glutathione and bcl-2. *Mol. Cancer Ther.*, 2004; 3: 1101-1108
- [77] Szczepański M.A., Grzanka A.: Chemoprewencyjne i przeciwnowotworowe właściwości kurkuminy. *Nowotwory. J. Oncol.*, 2009; 59: 377-384
- [78] Talvensaari-Mattila A., Turpeenniemi-Hujanen T.: Preoperative serum MMP-9 immunoreactive protein is a prognostic indicator for relapse-free survival in breast carcinoma. *Cancer Lett.*, 2005; 217: 237-242
- [79] Wang X.: The expanding role of mitochondria in apoptosis. *Genes. Dev.*, 2001; 15: 2922-2933
- [80] Wang Y.J., Pan M.H., Cheng A.L., Lin L.L., Ho Y.S., Hsieh C.Y., Lin J.K.: Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J. Pharm. Biomed. Anal.*, 1997; 15: 1867-1876
- [81] Wojciechowska U., Didkowska J., Zatoński W.: Nowotwory złośliwe w Polsce w 2006 roku. Centrum Onkologii Instytut im. M. Skłodowskiej-Curie, Warszawa 2008
- [82] Yong V.W., Power C., Forsyth P., Edwards D.R.: Metalloproteinases in biology and pathology of the nervous system. *Nat. Rev. Neurosci.*, 2001; 2: 502-511
- [83] Yoshiji H., Gomez D., Shibuya U., Thorgerisson U.P.: Expression of vascular endothelial growth factor, its receptor, and other angiogenic factors in human breast cancer. *Cancer Res.*, 1996; 56: 2013-2016
- [84] Zografos G.C., Panou M., Panou N.: Common risk factors of breast and ovarian cancer: recent view. *Int. J. Gynecol. Cancer*, 2004; 14: 721-740

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów.