

# Neuroprotecyjne działanie kurkuminy i jej potencjalne zastosowanie w leczeniu chorób neurodegeneracyjnych

mgr Mikołaj Górka<sup>1</sup>✉,

mgr Natalia Białoń<sup>2</sup>,

Dominika Bieczek<sup>2</sup>,

dr hab. Dariusz Górka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Centrum Medycyny Doświadczalnej, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

<sup>2</sup>Zakład Medycyny Sportowej i Fizjologii Wyższego Szkoły Fizycznego, Śląski Uniwersytet Medyczny w Katowicach

[https://doi.org/10.18388/pb.2021\\_472](https://doi.org/10.18388/pb.2021_472)

✉autor korespondujący: mgorka434@gmail.com

**Słowa kluczowe:** kurkumina, choroby neurodegeneracyjne, obwodowy układ nerwowy, białka prozapalne, apoptoza

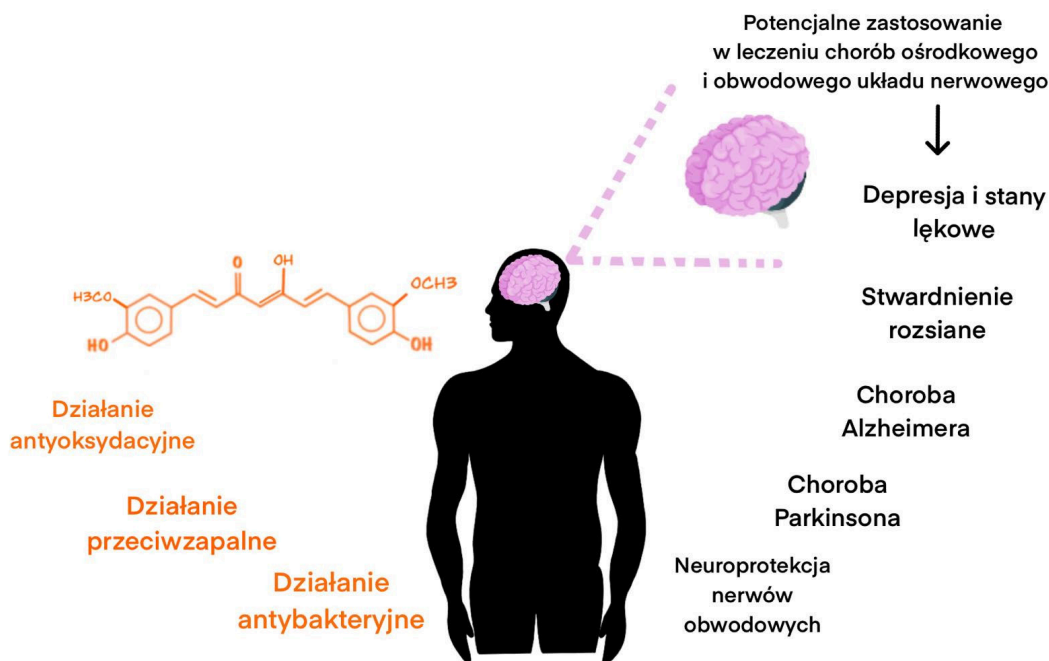
**Wykaz skrótów:** AD (ang. *Alzheimer's disease*) – choroba Alzheimera; ALS (ang. *Amyotrophic lateral sclerosis*) – stwardnienie zanikowe boczne; AP-1 (ang. *activator protein 1*) – czynnik transkrypcyjny AP-1; BBB (ang. *blood-brain barrier*) – bariera krew-mózg; BDNF (ang. *brain-derived neurotrophic factor*) – neurotroficzny czynnik pochodzenia mózgowego; COX-2 (ang. *cyclooxygenase 2*) – cyklooksygenaza indukowana 2; CSIF (ang. *cytokine synthesis inhibitory factor*) – czynnik hamujący syntezę cytokiny; ER (ang. *endoplasmic reticulum*) – siateczka śródplazmatyczna; γ; GCS (ang. *Glutamate-cysteine ligase*) – ligaza glutaminianowo-cysteinowa; Hsp70 (ang. *70 kilodalton heat shock proteins*) – białko szoku cieplnego 70; IGF2 (ang. *insulin-like growth factor 2*) – insulinopodobny czynnik wzrostu 2; IL-1β (ang. *Interleukin 1β*) – interleukina 1 β; IL-6 (ang. *Interleukin 6*) – interleukina 6; IL-8 (ang. *Interleukin 8*) – interleukina 8; iNOS (ang. *inducible nitric oxide synthase*) – indukowalna syntaza tlenu azotu; JNK (ang. *c-Jun N-terminal kinase*) – kinaza domeny N-końcowej białka c-Jun; MMP9 (ang. *matrix metalloproteinase 9*) – metaloproteinaza macierzy 9; MS (ang. *Multiple sclerosis*) – stwardnienie rozsiane; NF-κB (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*) – czynnik jądrowy κB; OUN (ang. *central nervous system*) – ośrodkowy układ nerwowy; PD (ang. *Parkinson's disease*) – choroba Parkinsona; PKB (ang. *protein kinase B*) – kinaza białkowa B; PNS (ang. *peripheral nervous system*) – obwodowy układ nerwowy; ROS (ang. *reactive oxygen species*) – reaktywne formy tlenu; Sirt-1 (ang. *Sirtuin 1*) – sirtulina 1; TNF-α (ang. *tumor necrosis factor-α*) – czynnik martwicy nowotworu α; TNF-β (ang. *tumor necrosis factor-β*) – czynnik martwicy nowotworu β; Trx/TrxR (ang. *Thioredoxin reductases*) – reduktaza tioredoksyny

## STRESZCZENIE

Rozwój metod stosowanych w biologii molekularnej pozwolił na znaczący postęp w nękach medycznych i farmaceutycznych. Obserwuje się go także w farmakognozji, która w centrum zainteresowania stawia substancje pochodzenia naturalnego zawarte w surowcach roślinnych. Od dawna znane są korzystne działania niektórych z nich, natomiast naukowe dowody na ich właściwości prozdrowotne zaczęły pojawiać się już od czasów starożytnych. Fakt ten dotyczy także kurkuminy i długiej drogi od wyizolowania jej w czystej postaci w 1842 roku do poznania jej budowy chemicznej w 1910 roku. Ze względu na właściwości chemiczne cząsteczki kurkuminy przypisuje się wiele właściwości prozdrowotnych. Dotyczą one wielu układów i narządów, takich jak skóra, droga wzrokowa, układ oddechowy, układ krwionośny, układ pokarmowy, a także układ nerwowy. Jednym z powikłań następujących po uszkodzeniu nerwów jest utrata funkcji lokomotorycznych i rozwój stanu zapalnego w obrębie nerwu. Kurkumina cechuje się właściwościami przeciwzapalnymi. Potwierdzeniem tego jest inhibicja czynnika jądrowego κB (ang. *nuclear factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells*, NF-κB), który jest mediatorem w procesach zapalnych. Ponadto, bardzo ważnym obszarem związanym z dysfunkcją neuronów jest proces starzenia się organizmu, spowodowany między innymi obecnością reaktywnych form tlenu. Neuroprotecyjne działanie kurkuminy pozwala na zmniejszenie ich stężenia, którego podwyższony poziom spowodowany jest nagromadzeniem mutacji w obrębie DNA mitochondrialnego. Pozytywny wpływ kurkuminy na układ nerwowy wynika z jej zdolności do przenikania przez barierę krew-mózg. Jednak jej słaba rozpuszczalność limituje znacznie właściwości terapeutyczne wynikające z suplementacji kurkuminy. Obecnie opracowuje się metody, które mają na celu zwiększenie jej biodostępności, wykorzystując do tego nanocząsteczki. Celem niniejszej pracy jest przedstawienie zagadnień dotyczących molekularnego działania kurkuminy, jak również wykazanie jej istotnego wpływu na układ nerwowy. Poznanie działania kurkuminy i jej właściwości terapeutycznych może stanowić istotny czynnik w redukcji stanów zapalnych w obrębie ośrodkowego układu nerwowego.

## WPROWADZENIE

Kurkumina jest związkami fenolowym naturalnie występującym w korzeniu *Curcuma longa* L. Ostatnie badania naukowe jednoznacznie wykazują zależność między jej suplementacją a korzystnym działaniem biologicznym na organizm człowieka. W szczególności należy podkreślić jej działanie antyoksydacyjne [1,2], przeciwzapalne [3], antybakteryjne [4,5] i neuroprotecyjne [6]. Coraz lepiej znane jest terapeutyczne działanie kurkuminy w kontekście różnych chorób, tj. chorób skóry [7], chorób układu oddechowego [8] czy chorób związanych z przewodem pokarmowym [9]. Oprócz wyżej wymienionych funkcji, działanie kurkuminy jest także szeroko opisywane w neuroprotekcji, które wynika z jej zdolności do pokonywania bariery krew-mózg (ang. *blood-brain barrier*, BBB) i potencjalnego regulowania różnych białek biorących udział w patologii chorób neurodegeneracyjnych [10], które to choroby definiowane są jako postępujące i nieodwracalne zwyrodnienia tkanki nerwowej ze względu na obumieranie komórek w wyniku procesów degeneracyjnych. Badania z wykorzystaniem zwierzęcego modelu eksperymentalnego stanowią potwierdzenie neuroprotekcyjnych właściwości kurkuminy. Wykazano, że suplementacja kurkumina może prowadzić do neurogenezy w obrębie hipokampu poprzez zwiększenie liczby nowopowstałych neuronów w rejonie zakrętu zębatego [11]. Zmniejszenie liczby neuronów, będące przyczyną chorób neurodegeneracyjnych, związane jest między innymi z akumulacją białek o nieprawidłowej strukturze w przestrzeni międzykomórkowej. Dodatkowo stres oksydacyjny, będący następstwem obecności reaktywnych form tlenu (ang. *reactive oxygen species*, ROS) przyczynia się do zmniejszenia liczby neuronów, co wiąże się z dysfunkcją mitochondriów. Dotyczy to takich chorób jak choroba Alzheimera (ang. *Alzheimer's Disease*, AD), choroba Parkinsona (ang. *Parkinson's disease*, PD), stwardnienie zanikowe boczne (ang. *amyotrophic lateral sclerosis*, ALS) i stwardnienie rozsiane (ang. *multiple sclerosis*, MS). Patologia tych zaburzeń wiąże się z utratą neuronów w różnych rejonach ośrodkowego układu nerwowego (OUN), co prowadzi do dysfunkcji poznawczych, sensorycznych i motorycznych [12]. Terapeutyczne korzyści wy-



Rycina 1. Korzyści wynikające z suplementacji kurkuminy w organizmie człowieka (zmienione, na podstawie [13]).

nikające z suplementacji kurkuminy w organizmie człowieka przedstawia rycina 1.

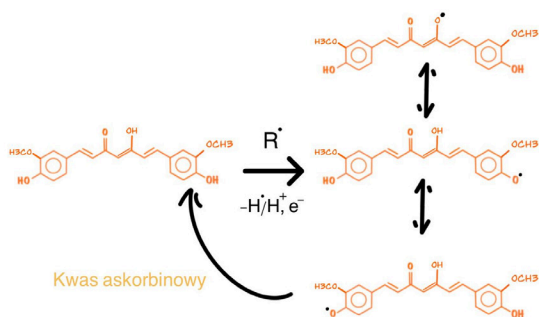
#### PRZECIWPALNE DZIAŁANIE KURKUMINY W OBRĘBIE UKŁADU NERWOWEGO

Kurkumina po raz pierwszy została opisana przez Vogela i Pellrtiera w 1815 roku jako mieszanina żywicy i olejku turmalinowego. Związek ten na szeroką skalę znalazł swoje zastosowanie w przemyśle gastronomicznym jako środek konserwujący bądź stanowiący przyprawę i dodatek do żywności w dawce 5–500 mg na 1 kg masy ciała, w celu polepszenia smaku potraw [14,15].

Badania nad funkcjonowaniem układu nerwowego od lat są tematem szeroko poruszonym przez naukowców i wciąż poszukiwane są czynniki biologiczne wpływające na molekularne ścieżki regulacyjne, które są kluczowe dla zrozumienia funkcjonowania OUN i chorób rozwijających się w jego obrębie, prowadzących do degeneracji neuronów. Niezwykle ważne są mechanizmy neuroprotekcji, a nadrzędną rolę w tych procesach odgrywa mikroglej, którego funkcją jest obrona immunologiczna ośrodkowego układu nerwowego. Stanowi on od 9% do 12% całkowitej populacji komórek glialowych w istocie szarej i od 7,5% do 9% w istocie białej [16, 17]. Jego aktywność, a tym samym zdolność do kontroli homeostazy, regulowana jest przez neurony za pomocą białek regulatorowych, wydzielanych na drodze autokrynej, do których zaliczamy między innymi: antygen CD200, czynnik hamujący syntezę cytokin (ang. *cytokine synthesis inhibitory factor*, CSIF), transformujący czynnik wzrostu  $\beta$  (ang. *transforming growth factor beta*, TGF- $\beta$ ) [18,19].

Dotychczas zidentyfikowano wiele substancji pochodzenia roślinnego zapewniających ochronę układu nerwowego

go przed zaburzeniem homeostazy. Wynika to z procesów zapalnych w obrębie układu nerwowego. Aktualnie podejmowane są próby ich przedklinicznego zastosowania i zbadania ich dokładnego molekularnego działania na komórkę. Kurkumina ma zdolność do regulowania szlaków komórkowych na różnym poziomie, przez co zaliczana jest (jako jedna z nielicznych) do obiecujących substancji do terapeutycznego zastosowania w chorobach zapalnych, neuroplastycznych i metabolicznych [20]. Wynika to bezpośrednio z jej molekularnego działania. Dowiedziono, że kurkumina obniża poziom białka Bcl-2, metaloproteinazy macierzy 9 (ang. *Matrix metalloproteinase 9*, MMP9), cykliny D1, syntazy tlenku azotu, interleukiny i czynnika martwicy nowotworu  $\alpha$  (ang. *tumor necrosis factor  $\alpha$* , TNF- $\alpha$ ) [21]. Ponadto zauważono, że kurkumina ma zdolność regulowania stężenia interleukiny 6 (ang. *Interleukin 6*, IL-6), interleukiny 8 (ang. *interleukin 8*, IL-8) [22] oraz cyklooksygenazy 2 (ang. *cyclooxygenase 2*, COX-2), których rola w procesie zapalnym wiąże się z hamowaniem wapniowej ATPazy, co przyczynia się do rozwoju stresu w obrębie retikulum endoplazmatycznego [23]. Co istotne, dowiedziono, że kurkumina posiada zdolność do przywracania plastyczności synaptycznej mózgu [24,25]. Ponadto, działania kurkuminy upatruje się również w innych ważnych szlakach metabolicznych, w których biorą udział także białka związane z układem przekąźnikowym: JAK-STAT (ang. *Janus kinase signal transducer and activator of transcription*), kinaza białkowa B (ang. *protein kinase B*, PKB) i czynnik martwicy nowotworu  $\beta$  (ang. *tumor necrosis factor  $\beta$* , TNF- $\beta$ ) [25]. Wyżej wymienione białka są związane bezpośrednio z procesem apoptozy, która ma miejsce w starzejących się neuronach. Apoptoza definiowana jest jako naturalna, zaprogramowana śmierć komórki i stanowi jeden z naturalnych procesów biologicznych. Kurkumina indukuje ten proces poprzez inhibicję PKB [27]



**Rycina 2.** Powstawanie form rodnikowych kurkuminy i ich regeneracja dzięki obecności kwasu askorbinowego (zmienione, na podstawie [35]).

i insulinopodobnego czynnika wzrostu 2 (ang. *insulin-like growth factor 2*, IGF2) [28] w szlaku transdukcji sygnału, który promuje przetrwanie i wzrost w odpowiedzi na sygnały zewnątrzkomórkowe. W dalszym etapie zachodzi inhibicja białka SHH (ang. *sonic hedgehog homolog*), prowadząc do aktywacji komórek dendrytycznych [29]. Kurkumina działa także hamująco na szlak mTOR (ang. *mammalian target of rapamycin kinase*), który stanowi odpowiedź na uszkodzenie rdzenia kręgowego [30]. Ochrona aksonów spowodowana obecnością kurkuminy związana jest także z hamowaniem szlaku MyD88 (ang. *myeloid differentiation primary response 88*) [31]. Znaczenie kurkuminy nie ogranicza się tylko do roli w regulacji białek biorących udział w prawidłowym funkcjonowaniu układu nerwowego na poziomie potranslacyjnym, ale obejmuje ich regulację głównie na poziomie transkrypcji. Kurkumina wywołuje zmiany epigenetyczne na poziomie DNA poprzez zmniejszenie acetylacji histonów H3 i H4, przez co kontroluje ekspresję genów odpowiedzialnych za los neuronalnych komórek macierzystych [32].

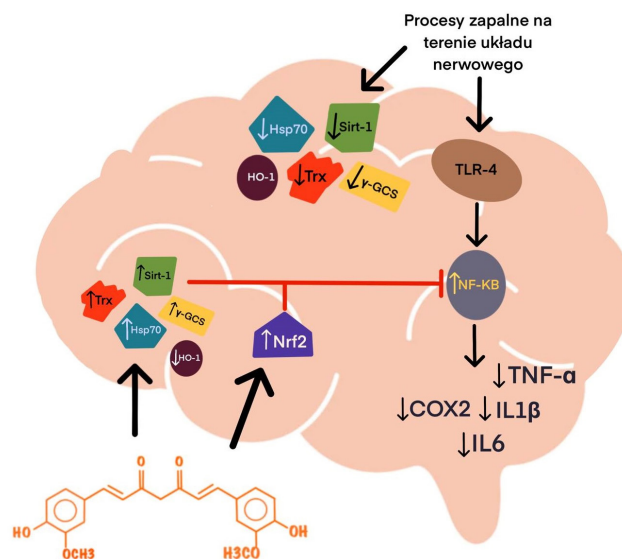
### PODŁOŻE MOLEKULARNE DZIAŁANIA KURKUMINY W PROCESIE STARZENIA SIĘ KOMÓRKI

Jednym z głównych czynników prowadzących do chorób neurodegeneracyjnych jest starzenie się komórki, a tym samym starzenie się organizmu. W literaturze anglojęzycznej ta zależność często opisywana jest pod pojęciem 'neuro-inflammaging' i dotyczy ona szeregu genów i ich produktów [33]. Uzasadnienie znaczenia kurkuminy w działaniu przeciwzapalnym można upatrywać już w samej budowie cząsteczki kurkuminy. Związek ten posiada trzy reaktywne grupy funkcyjne: jedną cząsteczkę diketonową oraz dwie grupy fenolowe [34]. Reakcje chemiczne, ważne dla komórki i związane z aktywnością biologiczną, obejmują reakcje oddawania wodoru prowadzące do utlenienia kurkuminy, odwracalne i nieodwracalne reakcje addycji nukleofilowej, hydrolizę i reakcje enzymatyczne. Wszystkie wyżej wymienione reakcje mają duże znaczenie w odniesieniu do właściwości przeciwzapalnych kurkuminy. Łatwość oddawania wodoru grup fenolowych spowodowana przesunięciem polaryzacji wiązania w stronę atomu tlenu prowadzi do powstania rodników fenoksylowych [35]. Mogą one powstawać przykładowo w wyniku reakcji rodników peroksylowych z kurkumina. Rodniki fenoksyłowe są mniej aktywne w porównaniu do peroksylowych, co chroni komórkę przed stresem oksydacyjnym [36,37,38]. Synteza kurkuminy za-

chodzi przy udziale kwasu askorbinowego, co przedstawia rycina 2.

Jednym z przykładów powiązania procesu starzenia z dysfunkcją gleju jest zwiększone stężenie NF-κB, COX2 i indukowalnej syntazy tlenu azotu (ang. *inducible nitric oxide synthase*, iNOS) [39,40]. To z kolei powoduje uwolnienie prozapalnych cytokin, takich jak IL-6, interleukina 1 β (ang. *Interleukin-1 β*, IL-1β), czynniki neurotroficzne (do których należą ROS) oraz TNF-α. Obecność tych białek może prowadzić do śmierci neuronów i zaburzeń kognitywnych, charakterystycznych dla okresu wieku starczego [41]. Wzrost stężenia tych cytokin zachodzi głównie przez szlak NF-κB, aktywowany między innymi przez TLR4 (ang. *toll-like receptor 4*) i MYD88. Działanie neuroprotektoryjne kurkuminy objawia się indukcją białka Nrf2 (ang. *nuclear factor erythroid-related factor 2*), którego obecność działa hamująco na NF-κB, tym samym prowadząc do zmniejszenia stężenia cytokin prozapalnych [42]. Sytuacja taka ma miejsce w obrębie mikrogleju. Dodatkowo, kurkumina prowadzi do aktywacji białka HO-1 (ang. *Heme oxygenase 1*), białka szoku cieplnego 70 (ang. *heat shock proteins*, Hsp70), reduktazy tioredoksyny (ang. *Thioredoxin reductases*, Trx/TrxR), sirtuina 1 (ang. *Sirtuin 1*, Sirt-1) i ligazy glutaminianowo-cysteinowej (ang. *Glutamate – cysteine ligase*, γ-GCS), które również odgrywają znaczącą rolę w prawidłowym funkcjonowaniu tkanki nerwowej [43]. Znaczenie kurkuminy w procesach zapalnych w obrębie OUN przedstawiono na rycinie 3.

Starzejący się mózg, a tym samym budujące go neurony, cechuje zaburzenie homeostazy, wynikające z braku ekspresji genów kodujących białka przeciwstawiające się rozwijającemu się stresowi oksydacyjnemu. Mitochondria w procesie starzenia odgrywają kluczową rolę [44]. Proces ten jest związany z mitochondrialnym DNA, które wraz z wiekiem ulega mutacjom, co prowadzi do zmian w budowie białek biorących udział w łańcuchu oddechowym [45]. W wyniku tych zdarzeń dochodzi do produkcji ROS i śmierci komórki [46,47]. Co więcej, mitochondrium jest kluczowym organelum w procesach inicjacji apoptozy oraz w utrzymaniu homeostazy wapniowej. Dlatego dysfunkcja mitochondriów



**Rycina 3.** Wpływ kurkuminy na wybrane szlaki [42].

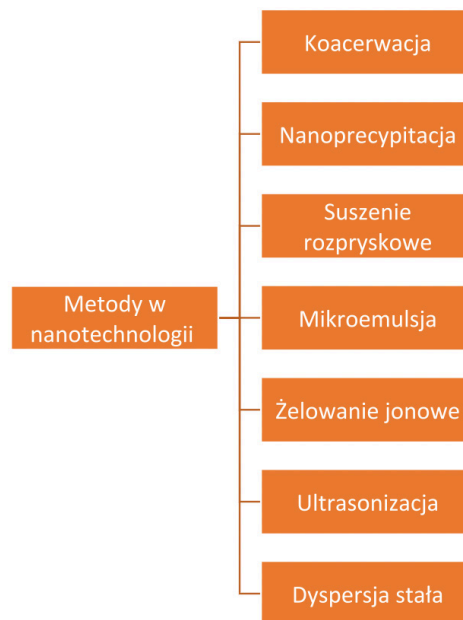
wpływa bezpośrednio na nieprawidłowe funkcjonowanie tkanek i narządów w odpowiedzi na starzenie się organizmu [48].

#### ADMINISTRACJA KURKUMINY W ODPOWIEDZI NA USZKODZENIE NERWÓW OBWODOWYCH, NA PRZYKŁADZIE MODELU ZWIERZĘCEGO

Urazy nerwów obwodowych stanowią dużą grupę chorób neurologicznych z szerokim spektrum objawów w zależności od stopnia uszkodzenia. Do badań nad procesem regeneracji w obrębie uszkodzonego neuronu najczęściej wykorzystuje się nerw kulszowy modelu zwierzęcego [49]. Konsekwencją uszkodzenia nerwu kulszowego może być utrata jego funkcji motorycznych, czuciowych i autonomicznych, co powoduje upośledzenie ruchu. W modelach eksperymentalnych poddawany jest on procesowi zmiażdżenia, czego konsekwencją jest pojawienie się cytokin prozapalnych [50,51]. Wspomniana wcześniej neuroprotektoryjna funkcja kurkuminy bezpośrednio wpływa na regenerację w obrębie obwodowego układu nerwowego (ang. *peripheral nervous system*, PNS) [52]. Przeciwwzpalne działanie kurkuminy obserwuje się bezpośrednio na poziomie molekularnym. Kluczową funkcją w tym procesie, co wynika bezpośrednio z samej budowy kurkuminy (obecność pierścienia fenylowego), jest inhibicja NF- $\kappa$ B [52-55]. Rodzina tych białek reprezentowana jest przez 5 różnych białek, które wzajemnie uczestniczą w odpowiedzi na procesy immunologiczne. Należą do nich: NF- $\kappa$ B1, NF- $\kappa$ B2, RelA (zwanego również p65), RelB i c-Rel. Wszystkie te białka pośredniczą w transkrypcji docelowych genów poprzez wiązanie się ze specyficznym elementem DNA, prowadząc do odpowiedzi zapalnej [56]. Kurkumina ponadto hamuje aktywację kaspaz, co w niektórych przypadkach ułatwia regenerację uszkodzonego nerwu obwodowego [57]. Badania pokazują również inhibicję szlaku JNK (ang. *c-Jun N-terminal kinases*) oraz czynników transkrypcyjnych AP-1 (ang. *activator protein 1*) odpowiedzialnych za regulację aktywności białek prozapalnych [58]. Hamowanie kaspaz w odpowiedzi na kurkuminę obserwowane jest również w obrębie uszkodzonego rdzenia kręgowego poprzez zahamowanie utraty neuronów i poprawę funkcji lokomotorycznych zwierzęcia [57].

#### TRUDNOŚCI W SUPLEMENTACJI KURKUMINY

Pomimo naukowo potwierdzonych dowodów dobroczynnego działania kurkuminy, jej suplementacja wiąże się z pewnymi ograniczeniami. Wynika to z jej słabej rozpuszczalności w wodzie, szybkim metabolizowaniu przez komórkę, eliminacji ogólnoustrojowej, słabym wchłanianiu i ograniczonej przenikalności kurkuminy przez BBB w odniesieniu do administrowanej dawki [59]. Trudności te stara się rozwiązać szeroka gałąź biotechnologii, która opracowuje różne strategie mające na celu zwiększenie dostępności biologicznej i maksymalizację suplementacji substancjami biologicznymi, w tym kurkumina, celem uzyskania jak najbardziej zadowalających efektów. Obecne badania wyraźnie skupiają się nad wykorzystaniem nanocząstek w transporcie substancji do układu nerwowego. Do tej pory opracowano różne strategie takiego transportu, a priorytetowe znaczenie mają egzosomy, czyli homogenne,



Rycina 4. Wybrane metody nanotechnologiczne przyczyniające się do zwiększenia przyswajalności kurkuminy przez komórkę (zmienione na podstawie [63]).

sferyczne pęcherzyki zewnątrzkomórkowe, które ze względu na swoje właściwości wynikające z biokompatybilności i łatwości przenikania przez BBB, stanowią ważną strategię w przyszłym leczeniu chorób neurodegeneracyjnych [60]. Dodatkowo, enkapsulacja kurkuminy do nanocząstek (na przykład przy wykorzystaniu liposomów) powoduje stabilizację kurkuminy i wzrost biodostępności poprzez zmniejszenie jej metabolizowania przez komórkę [61,62]. W konsekwencji kurkumina dłużej czas znajduje się w krwiobiegu, a tym samym na poziomie komórkowym zauważalne będą zmiany w szlakach metabolicznych opisanych wyżej. Kwestia słabej rozpuszczalności kurkuminy stanowi poważne ograniczenie w przenikaniu kurkuminy z krwi do OUN. Nanotechnologia jest obecnie ważną gałęzią w przemyśle farmaceutycznym i bez wątpienia przyczyniła się do zwiększenia biodostępności kurkuminy dla organizmu człowieka. Wybrane metody nanotechnologiczne, stosowane w celu zwiększenia przyswajalności kurkuminy przez komórkę obrazuje rycina 4.

#### KURKUMINA W WYBRANYCH CHOROBACH OŚRODKOWEGO UKŁADU NERWOWEGO

##### KURKUMINA A CHOROBA ALZHEIMERA

Właściwości terapeutyczne kurkuminy obecnie stanowią duże zainteresowanie w wykorzystaniu jej do leczenia pacjentów cierpiących na choroby neurodegeneracyjne, wśród których można wyróżnić chorobę Alzheimera. Warto podkreślić, że prowadzone badania wykazały istotny statystycznie wzrost poziomu witaminy E i białka A $\beta$ 40 w osoczu pacjentów chorych na tę chorobę. Białko A $\beta$ 40 stanowi jedną z izoform amyloidu  $\beta$ , a jego obecność w krwiobiegu świadczy o deagregacji złożeń amyloidu, co stanowi ważne przesłanie do leczenia tej choroby [64,65]. Objawy AD nie są jednorodne, a u każdego pacjenta wyróżnia się inny jej przebieg. Wśród głównych objawów występujących u

większości chorych wyróżnia się splątanie, zaburzenia nastroju, zaburzenia orientacji w czasie i przestrzeni, postępujące trudności w wykonywaniu codziennych obowiązków, a w ostateczności utratę kontaktu z otoczeniem. Na obecnym etapie wiedzy medycznej, AD nie można wyleczyć, stosuje się jedynie terapię mającą na celu zmniejszenie dolegliwości [66]. Co istotne, w mózgu kurkumina przyczynia się do zmniejszenia agregacji  $\beta$  – amyloidu, a więc może okazać się skuteczną bronią przeciwko chorobie Alzheimera [67,68]. W leczeniu depresji i stanów lękowych po suplementacji kurkuminy stwierdzono istotny statystycznie spadek stężenia IL-1 $\beta$ , TNF $\alpha$  i stężenia kortyzolu w ślinie pacjentów z grupy badanej i wzrost stężenia neurotroficznego czynnika pochodzenia mózgowego (ang. *brain-derived neurotrophic factor*, BDNF) [69]. Inne badanie wykazały istotny statystycznie spadek tromboksanu B2, substancji P, ET-1 (ang. *Endothelin 1*) i leptyny w moczu. Uważa się, że taka zależność może być związana z antydepresyjnym działaniem kurkuminy [70].

#### ZNACZENIE SUPLEMENTACJI KURKUMINY W STWARDNIENIU ROZSIANYM

Stwardnienie rozsiane jest postępującą, autoimmunologiczną chorobą układu nerwowego objawiającą się zapaleniem, demielinizacją i zwyrodnieniem aksonów w OUN [71]. Większość przypadków MS objawia się masywnym napływem leukocytów z krążenia obwodowego do OUN, co skutkuje aktywacją mikrogleju, a następnie demielinizacją i uszkodzeniem aksonów. Bariera krew-mózg w tym przypadku przyczynia się w znacznym stopniu do regulacji napływu leukocytów z krwi, a zachwianie jej homeostazy świadczy o wystąpieniu stanu chorobowego [72]. Wśród przyczyn MS wymienia się nadmierną ekspresję receptora interleukiny 17 (ang. *interleukin-17 receptor*, IL-17r) i interleukiny 22 (ang. *interleukin-22 receptor*, IL-22R) przez BBB i przenikanie limfocytów Th17 przez BBB [73]. W konsekwencji prowadzi to do zmniejszenia ekspresji białek takich jak okludyna i ZO-1 (ang. *Zonula occludens-1*, ZO-1), biorących udział w połączeniach międzykomórkowych. Kurkumina reguluje prawidłowe stężenie białka ZO-1 i promuje fosforylację MLC1 (ang. *Membrane protein*, MLC1), co zapobiega migracji limfocytów do układu nerwowego [72,73]. Badania na modelu zwierzęcym wykazały, że ekspozycja kurkuminy w dawce 1,5  $\mu$ M na komórki progenitorowe szczurzych oligodendrocytów powodowała różnicowanie komórek progenitorowych OP (ang. *oligodendrocyte progenitor*, OP) w docelowe komórki i indukcję fosforylacji kinazy białkowej ERK1/2 (ang. *Extracellular signal-regulated kinases*) [74].

#### POZYTYWNY WPŁYW KURKUMINY NA MÓZGI PACJENTÓW Z CHOROBA PARKINSONA

Choroba Parkinsona także należy do jednej z najczęściej występujących chorób neurozwyrodnieniowych i podobnie jak choroba Alzheimera, dotyczy przede wszystkim pacjentów po 50. roku życia. Głównymi objawami choroby Parkinsona są zaburzenia w postaci spowolnienia ruchowego, drżenia spoczynkowego i wzmocnienia napięcia mięśni typu plastycznego. W obrazie patomorfologicznym wewnątrz neuronów stwierdza się obecność wtęretów nazywanych ciałami Lewy'ego, których głównym składnikiem jest białko  $\alpha$ -synukleina [75].

Badania Cui Q i wsp. potwierdziły, że suplementacja kurkumina zmniejsza objawy zespołu pozapiramidowego charakterystycznego dla choroby Parkinsona i zwiększa ekspresję oksygenazy hemu HO-1 (ang. *heme oxygenase*, HO-1) przez fosforylację Akt/Nrf2 w części zbitej istoty czarnej u szczurów wystawionych na działanie rotenonu, który w warunkach eksperymentalnych przyczynia się do rozwoju tej choroby [76]. Konsekwencją hydrofilowej budowy kurkuminy jest jej przenikanie przez błony komórkowe i wywieranie wewnątrzkomórkowych efektów w postaci neuroprotekcji poprzez zmniejszanie procesów fałdowania białek i ich akumulacji w przestrzeni międzykomórkowej [77]. Dzieje się to poprzez regulację białek szoku cieplnego, do których należą HSP90, HSP60 i HSP40 [78].

#### PODSUMOWANIE

Podsumowując, kurkumina cechuje się szerokim spektrum działania, a jej aktywność biologiczna jest zróżnicowana. Wykazuje działanie prewencyjne w przypadku schorzeń neurodegeneracyjnych, a przegląd literatury bez wątplenia potwierdził dobroczynny efekt suplementacji kurkuminy i jej wpływu na układ nerwowy. Dotyczy to zarówno ośrodkowego, jak i obwodowego układu nerwowego. Mechanizmy molekularne zachodzące na terenie komórki przyczyniają się do zmniejszenia stężenia cytokin prozapalnych, co wskazuje na neuroprotektoryjne działanie tej substancji na neurony oraz na samą tkankę glejową. Kluczowym jest fakt, że rozwój nanotechnologii przyczynił się maksymalnie do wykorzystania kurkuminy przez organizm człowieka poprzez wzrost jej biodostępności, a co za tym idzie, wydłużenia działania kurkuminy i jej efektu terapeutycznego. Dodatkowo, kurkumina może stanowić obiecującą perspektywę w terapii wielu chorób nowotworowych. W celu potwierdzenia jej skuteczności wymagane jest przeprowadzenie dalszych badań, których wyniki przyczynią się do lepszego poznania mechanizmów jej molekularnego działania.

#### PIŚMIENNICTWO

1. Sharma OP (1976) Antioxidant activity of curcumin and related compounds. *Biochem Pharmacol* 25: 1811-1812
2. Jefremov V, Zilmer M, Zilmer K, Bogdanovic N, Karelson E (2007) Antioxidative effects of plant polyphenols: from protection of G protein signaling to prevention of age-related pathologies. *Ann N Y Acad Sci* 1095: 449-457
3. Lubbad A, Oriowo MA, Khan I (2009) Curcumin attenuates inflammation through inhibition of TLR-4 receptor in experimental colitis. *Mol Cell Biochem* 322: 127-135
4. Kim MK, Choi GJ, Lee HS (2003) Fungicidal property of Curcuma longa L. rhizome-derived curcumin against phytopathogenic fungi in a greenhouse. *J Agric Food Chem* 51: 1578-1581
5. Reddy RC, Vatsala PG, Keshamouni VG, Padmanaban G, Rangarajan PN (2005) Curcumin for malaria therapy. *Biochem Biophys Res Commun* 326: 472-474
6. Cole GM, Teter B, Frautschy SA (2007) Neuroprotective effects of curcumin. *Adv Exp Med Biol* 595:197-212
7. Heng MC, Song MK, Harker J, Heng MK (2000) Drug-induced suppression of phosphorylase kinase activity correlates with resolution of psoriasis as assessed by clinical, histological and immunohistochemical parameters. *Br J Dermatol* 143: 937-949
8. Zuccotti GV, Trabattoni D, Morelli M, Borgonovo S, Schneider L, Clerici M (2009) Immune modulation by lactoferrin and curcumin in

- children with recurrent respiratory infections. *J Biol Regul Homeost Agents* 23: 119–123
9. Durgaprasad S, Pai CG, Vasanthkumar P, Alvres JF, Namitha S (2005) A pilot study of the antioxidant effect of curcumin in tropical pancreatitis. *Indian J Med Res* 122: 315–318
  10. Askarizadeh A, Barreto GE, Henney NC, Majeed M, Sahebkar A (2020) Neuroprotection by curcumin: A review on brain delivery strategies. *Int J Pharm* 585: 119–476
  11. Nour M, Scalzo F, Liebeskind DS (2013) Ischemia-reperfusion injury in stroke. *Interv Neurol* 1: 185–199
  12. Alexander GE (2004) Biology of Parkinson's disease: pathogenesis and pathophysiology of a multisystem neurodegenerative disorder. *Dialogues Clin Neurosci* 6: 259–280
  13. Panzarini E, Mariano S, Tacconi S, Carata E, Tata AM, Dini L (2020) Novel Therapeutic Delivery of Nanocurcumin in Central Nervous System Related Disorders. *Nanomaterials* 11: 2
  14. Lakshmi G (2014) Food coloring: the natural way. *Res J Chem Sci* 4:87–96
  15. Solymosi K, Latruffe N, Morant-Manceau A, Schoefs B (2015) Food colour additives of natural origin, W: Scotter M (red) Colour Additives for Foods and Beverages. Woodhead Publishing, Sawston, Cambridge, UK, str. 3–34
  16. Hoek RM, Ruuls SR, Murphy CA, Wright GJ, Goddard R, Żurawski SM, Blom B, Homola ME, Streit WJ, Brown MH, Barclay AN, Sedgwick JD (2000) Down-regulation of the macrophage lineage through interaction with OX2 (CD200). *Science* 290: 1768–1771
  17. Neumann H (2001) Control of glial immune function by neurons. *Glia* 36: 191–199
  18. Aloisi F (2001) Immune function of microglia. *Glia* 36: 165–179
  19. Jana M, Liu X, Koka S, Ghosh S, Petro TM, Pahan K (2001) Ligation of CD40 stimulates the induction of nitric-oxide synthase in microglial cells. *J Biol Chem* 276: 44527–44533
  20. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB (2013) Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J* 15: 195–218
  21. Pan Z, Zhuang J, Ji C, Cai Z, Liao W, Huang Z (2018) Curcumin inhibits hepatocellular carcinoma growth by targeting VEGF expression. *Oncol Lett* 15: 4821–4826
  22. Rafiee P, Nelson V M, Manley S, Wellner M, Floer M, Binion DG, Shaker R (2009) Effect of curcumin on acidic pH-induced expression of IL-6 and IL-8 in human esophageal epithelial cells (HET-1A): role of PKC, MAPKs, and NF- $\kappa$ B. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol* 296: 388–398
  23. Bilmen JG, Khan SZ, Javed MH, Michelangeli F (2001) Inhibition of the SERCA Ca<sup>2+</sup> pumps by curcumin. Curcumin putatively stabilizes the interaction between the nucleotide-binding and phosphorylation domains in the absence of ATP. *Eur J Biochem* 268: 6318–6327
  24. Samini F, Samarghandian S, Borji A, Mohammadi G, Bakaian M (2013) Curcumin pretreatment attenuates brain lesion size and improves neurological function following traumatic brain injury in the rat. *Pharmacol Biochem Behav* 110: 238–244
  25. Wu A, Ying Z, Gomez-Pinilla F (2006) Dietary curcumin counteracts the outcome of traumatic brain injury on oxidative stress, synaptic plasticity, and cognition. *Exp Neurol* 197: 309–317
  26. Alberts B (2017) *Molecular Biology of the Cell*, CRC Press
  27. Yu Z, Wan Y, Liu Y, Yang J, Li L, Zhang W (2016) Curcumin induced apoptosis via PI3K/Akt-signalling pathways in SKOV3 cells. *Pharm Biol* 54:2026–2032
  28. Tian B, Zhao Y, Liang T, Ye X, Li Z, Yan D, Fu Q, Li Y (2017) Curcumin inhibits urothelial tumor development by suppressing IGF2 and IGF2-mediated PI3K/AKT/mTOR signaling pathway. *J Drug Target* 25:626–636
  29. Elamin MH, Shinwari Z, Hendrayani SF, Al-Hindi H, Al-Shail E, Khafaga Y, Al-Kofide A, Aboussekhra A (2010) Curcumin inhibits the Sonic Hedgehog signaling pathway and triggers apoptosis in medulloblastoma cells. *Mol Carcinog* 49:302–314
  30. Kanno H, Ozawa H, Sekiguchi A, Yamaya S, Tateda S, Yahata K, Itoi E (2012) The role of mTOR signaling pathway in spinal cord injury. *Cell cycle* 11:3175–3179
  31. Tegenge MA, Rajbhandari L, Shrestha S, Mithal A, Hosmane S, Venkatesan A (2014) Curcumin protects axons from degeneration in the setting of local neuroinflammation. *Exp Neurol* 53:102–110
  32. Hassan FU, Rehman MS, Khan MS, Ali MA, Javed A, Nawaz A, Yang C (2019) Curcumin as an Alternative Epigenetic Modulator: Mechanism of Action and Potential Effects. *Front Genet* 10: 514
  33. Loprest AL, Maes M, Maker GL, Hood SD, Drummond PD (2014) Curcumin for the treatment of major depression: a randomised, double-blind, placebo controlled study. *J Affect Disord* 167: 368–375
  34. Priyadarsini KI (2013) Chemical and structural features influencing the biological activity of curcumin. *Curr Pharm Des* 19: 2093–2100
  35. Priyadarsini KI (2014) The chemistry of curcumin: from extraction to therapeutic agent. *Molecules* 19: 20091–20112
  36. Borsari M, Ferrari E, Saladini M (2002) Curcuminoids as potential new iron-chelating agents: Spectroscopic, polarographic and potentiometric study on their Fe(III) complexing ability. *Inorg Chim Acta* 328: 61–68
  37. Priyadarsini KI (1997) Free radical reactions of curcumin in membrane models. *Free Radic Biol Med* 23: 838–843
  38. Jovanovic SV, Boone CW, Steenken S, Trinoga M, Kaskey RB (2001) How curcumin works preferentially with water soluble antioxidants. *J Am Chem Soc* 123: 3064–3068
  39. Agostinho P, Cunha RA, Oliveira C (2010) Neuroinflammation, oxidative stress and the pathogenesis of Alzheimer's disease. *Curr Pharm Des* 16: 2766–2778
  40. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW (2008) From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 9: 46–56
  41. Ferreira VH, Nazli A, Dizzell SE, Mueller K, Kaushic C (2015) 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*, 10: 0124903
  42. Concetta SM, Mancuso C, Tomasello B, Laura OM, Cavallaro A, Frasca F, Maiolino L, Trovato Salinaro A, Calabrese EJ, Calabrese V (2019) Curcumin, Hormesis and the Nervous System. *Nutrients* 11: 2417
  43. Bhattacharjee S, Zhao Y, Dua P, Rogaeve EI, Lukiw WJ (2016) MicroRNA-34a-Mediated Down-Regulation of the Microglial-Enriched Triggering Receptor and Phagocytosis-Sensor TREM2 in Age-Related Macular Degeneration. *PLoS One* 11: e0150211
  44. Sun N, Youle RJ, Finkel T (2016) The Mitochondrial Basis of Aging. *Mol Cell* 61: 654–666
  45. Lin M, Simon D, Ahn C, Kim L, Beal M (2002) High aggregate burden of somatic mtDNA point mutations in aging and Alzheimer's disease brain. *Hum Mol Gen* 11: 133–45
  46. Bender A, Krishnan KJ, Morris CM, Taylor GA, Reeve AK, Perry RH, Jaros E, Hershenson JS, Betts J, Klopstock T, Taylor RW, Turnbull DM (2006) High levels of mitochondrial DNA deletions in substantia nigra neurons in aging and Parkinson disease. *Nature Genet* 38: 515–517
  47. Jazin EE, Cavellier L, Eriksson I, Orelund L, Gyllenstein U (1996) Human brain contains high levels of heteroplasmy in the noncoding regions of mitochondrial DNA. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America* 93: 12382–12387
  48. Zhang Y, Yang H, Wei D, Zhang X, Wang J, Wu X, Chang J (2021) Mitochondria-targeted nanoparticles in treatment of neurodegenerative diseases. *Exploration* 1: 20210115
  49. Joshi P, Bisht A, Joshi S, Semwal D, Nema NK, Dwivedi J, Sharma S (2022) Ameliorating potential of curcumin and its analogue in central nervous system disorders and related conditions: A review of molecular pathways. *Phytotherapy Res* 36: 3143–3180
  50. Amado S, Simões MJ, Armada PA, Luís AL, Shirosaki Y, Lopes MA, Santos JD, Fregnan F, Gambarotta G, Raimondo S, Fornaro M, Veloso AP, Varejão AS, Maurício AC, Geuna S (2008) Use of hybrid chitosan membranes and N1E-115 cells for promoting nerve regeneration in an axonotmesis rat model. *Biomaterials* 29: 4409–4419

51. Luís AL, Rodrigues JM, Geuna S, Amado S, Simões MJ, Fregnan F, Ferreira AJ, Veloso AP, Armada PA, Varejão AS, Maurício AC (2008) Neural cell transplantation effects on sciatic nerve regeneration after a standardized crush injury in the rat. *Microsurgery* 28: 458–470
52. Ma J, Liu J, Yu H, Wang Q, Chen Y, Xiang L (2013) Curcumin promotes nerve regeneration and functional recovery in rat model of nerve crush injury. *Neurosci Lett* 547: 26–31
53. Ma QL, Zuo X, Yang F, Ubada OJ, Gant DJ, Alaverdyan M, Teng E, Hu S, Chen PP, Maiti P, Teter B, Cole GM, Frautschy SA (2013) Curcumin suppresses soluble tau dimers and corrects molecular chaperone, synaptic, and behavioral deficits in aged human tau transgenic mice. *J Biol Chem* 288: 4056–4065
54. Inoue K (2005) PLP1-related inherited dysmyelinating disorders: Pelizaeus-Merzbacher disease and spastic paraplegia type 2. *Neurogenetics* 6: 1–16
55. Smith D, Tweed C, Fernyhough P, Glazner GW (2009) Nuclear factor- $\kappa$ B activation in axons and Schwann cells in experimental sciatic nerve injury and its role in modulating axon regeneration: studies with etanercept. *J Neuropathol Exp Neurol* 68: 691–700
56. Sun SC, Chang JH, Jin J (2013) Regulation of nuclear factor- $\kappa$ B in autoimmunity. *Trends Immunol* 34: 282–289
57. Lin MS, Lee YH, Chiu WT, Hung KS (2011) Curcumin provides neuroprotection after spinal cord injury. *J Surg Res* 166: 280–289
58. Chen YR, Tan TH (1998) Inhibition of the c-Jun N-terminal kinase (JNK) signaling pathway by curcumin. *Oncogene* 17: 173–178
59. Bhat A, Mahalakshmi AM, Ray B, Tuladhar S, Hediya TA, Manthiannem E, Padamati J, Chandra R, Chidambaram SB, Sakharkar MK (2019) Benefits of curcumin in brain disorders. *BioFactors* 45: 666–689
60. Sun D, Zhuang X, Xiang X, Liu Y, Zhang S, Liu C, Barnes S, Grizzle W, Miller D, Zhang HG (2010) A novel nanoparticle drug delivery system: the anti-inflammatory activity of curcumin is enhanced when encapsulated in exosomes. *Mol Ther* 18: 1606–1614
61. Subramani PA, Panati K, Narala VR (2017) Curcumin Nanotechnologies and Its Anticancer Activity. *Nutr Cancer* 69: 381–393
62. Hussain Z, Thu HE, Ng SF, Khan S, Katas H (2017) Nanoencapsulation, an efficient and promising approach to maximize wound healing efficacy of curcumin: A review of new trends and state-of-the-art. *Colloids Surf B Biointerfaces* 1: 150:223–241
63. Rai M, Pandit R, Gaikwad S, Yadav A, Gade A (2015) Potential applications of curcumin and curcumin nanoparticles: From traditional therapeutics to modern nanomedicine. *Nanotechnol Rev* 4: 161–172
64. Baum L, Lam CW, Cheung SK, Kwok T, Lui V, Tsoh J, Lam L, Leung V, Hui E, Ng C, Woo J, Chiu HF, Goggins WB, Zee BC, Chen KF, Fong CY, Wong A, Mok H, Chow MS, Ho PC, Mok V (2008) Six-month randomized, placebo-controlled, double-blind, pilot clinical trial of curcumin in patients with Alzheimer disease. *J Clin Psychopharmacol* 28: 110–113
65. Weller J, Budson A (2018) Current understanding of Alzheimer's disease diagnosis and treatment. *F1000* 7: 1161
66. Młynarczyk R, Bochon B, Piontek A, Kunert Ł, Sobiś JW, Gorczyca P (2016) Choroba Alzheimerowa – nowe strategie leczenia. *Psychiatria* 13: 210–214
67. Sikora E, Scapagnini G, Barbagallo M (2010) Kurkumina, stan zapalny, proces starzenia i choroby związane z wiekiem. *Immun Ageing* 7: 1
68. Dochniak M, Ekiert K (2015) Żywność w prewencji i leczeniu choroby Alzheimerowa i choroby Parkinsona. *Piel Zdr Publ* 5: 199–208
69. Lopresti AL, Maes M, Maker GL, Hood SD, Drummond PD (2014) Curcumin for the treatment of major depression: a randomized, double-blind, placebo controlled study. *J Affect Disord* 167: 368–375
70. Lopresti AL, Maes M, Meddens MJM, Maker GL, Arnoldussen E, Drummond PD (2015) Curcumin and major depression: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial investigating the potential of peripheral biomarkers to predict treatment response and antidepressant mechanisms of change. *Eur Neuropsychopharmacol* 25: 38–50
71. Bennett JL, Stive O (2009) Update on inflammation, neurodegeneration, and immunoregulation in multiple sclerosis: therapeutic implications. *Clin Neuropharmacol* 32: 121–132
72. Kornek B, Lassmann H (2003) Neuropathology of multiple sclerosis-new concepts. *Brain Res Bull* 61: 321–326
73. Aloisi F, Ria F, Adorini L (2000) Regulation of T-cell responses by CNS antigen-presenting cells: different roles for microglia and astrocytes. *Immunol Today* 1: 141–147
74. Bernardo A, Plumitallo C, De Nuccio C, Visentin S, Minghetti L (2021) Curcumin promotes oligodendrocyte differentiation and their protection against TNF- $\alpha$  through the activation of the nuclear receptor PPAR- $\gamma$ . *Sci Rep* 11: 4952
75. Gawęł M, Anna P (2016) Choroby neurodegeneracyjne: choroba Alzheimerowa i Parkinsona. *Postępy Nauk Medycznych* 7: 468–476
76. Cui Q, Li X, Zhu H (2016) Curcumin ameliorates dopaminergic neuronal oxidative damage via activation of the Akt/Nrf2 pathway. *Mol Med Rep* 13: 1381–1388
77. Xie L, Li XK, Takahara S (2011) Curcumin has bright prospects for the treatment of multiple sclerosis. *Int Immunopharmacol* 11: 323–330
78. Huppert J, Closhen D, Croxford A, White R, Kulig P, Pietrowski E, Kuhlmann CRW (2010) Cellular mechanisms of IL-17-induced blood-brain barrier disruption. *FASEB J* 24: 1023–1034

# Neuroprotective effect of curcumin and its potential use in the treatment of neurodegenerative diseases

Mikołaj Górka<sup>1</sup>✉, Natalia Białoń<sup>2</sup>, Dominika Bieczek<sup>2</sup>, Dariusz Górka<sup>2</sup>

<sup>1</sup>Center for Experimental Medicine, Silesian Medical University in Katowice

<sup>2</sup>Department of Sports Medicine and Exercise Physiology, Medical University of Silesia in Katowice

✉corresponding author: mgorka434@gmail.com

**Keywords:** curcumin, neurodegenerative diseases, peripheral nervous system, pro-inflammatory proteins, apoptosis

## SUMMARY

The development of methods used in molecular biology has allowed a milestone in medical and pharmaceutical sciences. Progress has also been made in the field of pharmacognosy, which places substances of natural origin contained in plant raw materials at the center of attention. The beneficial effects of some of them have been known for years, while scientific evidence of their health-promoting properties was lacking for a long time. This was also the case with curcumin and the long road from its isolation in pure form in 1842 to the knowledge of its chemical structure in 1910. Due to the chemical properties of the molecule, curcumin is attributed with many health-promoting properties. These affect many organ systems including the skin, visual pathway, respiratory system, circulatory system, digestive system and nervous system. One of the complications that follow nerve damage is the loss of locomotor function in the animal and the development of inflammation within it. Curcumin has anti-inflammatory properties. This is confirmed by its inhibition of nuclear factor  $\kappa$ B, a mediator in inflammatory processes. In addition, a very important field associated with neuronal dysfunction is the aging process. This is caused, among other things, by the presence of reactive oxygen species. The neuroprotective effect of curcumin allows to reduce their concentration caused by the accumulation of mutations within the mitochondrial DNA. The beneficial effect on the nervous system is due to the penetration of curcumin across the blood-brain barrier. However, its poor solubility significantly limits the therapeutic properties resulting from curcumin supplementation. Methods are currently being developed to increase its bioavailability using nanoparticles.

