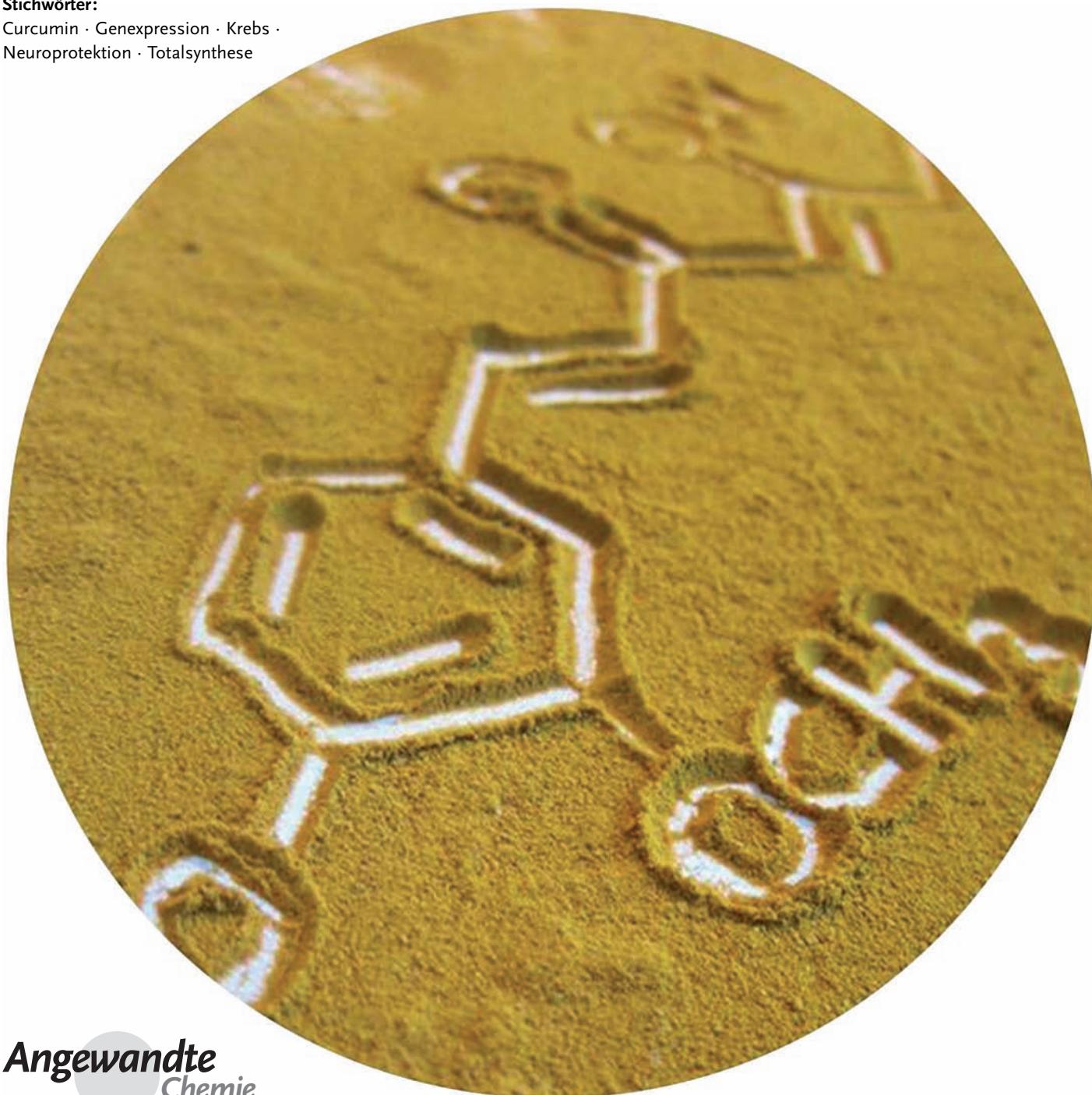


# Curcumin – vom Molekül zur biologischen Wirkung

Tuba Esatbeyoglu, Patricia Huebbe, Insa M. A. Ernst, Dawn Chin,  
Anika E. Wagner und Gerald Rimbach\*

**Stichwörter:**

Curcumin · Genexpression · Krebs ·  
Neuroprotektion · Totalsynthese



**C**urcuma (*Gelbwurzel*) wird traditionell als Würzmittel für Lebensmittel eingesetzt. Curcumin ist ein wichtiger Bestandteil des Currypulvers und verleiht dem Pulver seine charakteristische Farbe. Aufgrund seiner intensiven gelben Farbe wird Curcuma bzw. Curcumin (Zusatzstoff E100) auch zum Färben von Lebensmitteln (z. B. Senf) verwendet. Curcuma enthält die Curcuminoide Curcumin, Demethoxycurcumin und Bisdemethoxycurcumin. In jüngster Zeit werden vermehrt gesundheitsfördernde Eigenschaften (Neuroprotektion, Chemo- bzw. Krebsprävention) von Curcuminoiden diskutiert. Curcuminoide induzieren im Organismus endogene antioxidative Schutzsysteme und wirken entzündungshemmend. Curcuminoide beeinflussen die Genexpression sowie epigenetische Regulationsmechanismen. Synthetische Curcumin-Analoga zeigen zum Teil biologische Wirkungen. Dieser Aufsatz beschreibt die Entwicklung von Curcuma vom „traditionellen“ Würz- und Färbemittel zum „modernen“ biologischen Regulator.

## 1. Geschichte und Anbau des *Curcuma longa*

*Curcuma* ist schon lange als Würz-, Heil- und Färbemittel bekannt.<sup>[1]</sup> Bereits 1280 erwähnte Marco Polo *Curcuma* in seinen Reiseberichten nach China und Indien. Im 13. Jahrhundert brachten arabische Kaufmänner *Curcuma* von Indien auf den europäischen Markt. Während der britischen Herrschaft im 15. Jahrhundert in Indien wurde *Curcuma* mit vielen anderen Gewürzen kombiniert und als Currypulver benannt.<sup>[1]</sup>

Der lateinische Name *Curcuma* stammt aus dem Arabischen, dem Wort Kourkoum, das ursprünglich Safran bedeutete.<sup>[2]</sup> Aufgrund der goldenen Farbe und dem Geschmack wurde *Curcuma* in Europa auch als Indischer Safran bezeichnet (Abbildung 1).<sup>[1,3]</sup> *Curcuma longa* L. (dt. Kurkuma, Gelbwurz(el), engl. turmeric) gehört zur Familie der Ingwergewächse (Zingiberaceae), zu der auch die Gattung Zingiber, Ingwer, zählt. *Curcuma* wird den Rhizomgewürzen zugeordnet und ist eine einkeimblättrige, mehrjährige Staude



Abbildung 1. Curcuma auf dem Ägyptischen Basar in Istanbul.

## Aus dem Inhalt

|   |      |
|---|------|
| 1. Geschichte und Anbau des <i>Curcuma longa</i>              | 5403 |
| 2. Curcumin und seine Derivate – Struktur und Stabilität      | 5403 |
| 3. Biologische Verfügbarkeit und Sicherheit von Curcumin      | 5409 |
| 4. Biologische Wirkungen und molekulare Targets des Curcumins | 5412 |
| 5. Schlussfolgerungen und Ausblick                            | 5422 |

mit intensiv gelben dickfleischigen Wurzelknollen (Rhizomen), die äußerlich der mehrfach verzweigten, fingerförmigen Ingwerwurzel sehr ähnlich sind. Diese ausdauernde krautige Pflanze trägt sechs bis zehn bis zu einem Meter lange zweizeilig angeordnete, eiförmige/elliptische Blätter. Die 10–15 cm großen gelben Blüten blühen von Ende Herbst bis Mitte Sommer, die in spiralförmig angeordneten zapfenähnlichen „Ähren“ angeordnet sind. *Curcuma* trägt keine Früchte.

*Curcuma* entstand durch Kreuzung und kontinuierliche Selektion. Heute sind etwa 120 *Curcuma*-Pflanzen bekannt. Neben der meist bekannten *Curcuma longa* (syn. *C. domestica*) sind auch *C. aromatic*a und *C. xanthorrhiza* relativ weit verbreitet.<sup>[4–6]</sup> *Curcuma* benötigt heißes, feuchtes Klima und relativ viel Wasser. *Curcuma* ist daher in tropischen und subtropischen Regionen vor allem in Indien, China und Südostasien wie Indonesien, Thailand, Vietnam und auf den Philippinen verbreitet. Hauptanbaugebiete befinden sich heute in Indien. Hier ist *Curcuma* unter dem Namen „Haldi“ bekannt.<sup>[2,4,7–9]</sup> Indien ist der weltweit größte *Curcuma*-Produzent, Verbraucher und Exporteur. In den letzten rund 10 Jahren ist die *Curcuma*-Produktion in Indien um ca. 40 % gestiegen. So betrug die jährliche Produktion in den Jahren 2008–2009 ca. 900 000 Tonnen.<sup>[10]</sup>

## 2. Curcumin und seine Derivate – Struktur und Stabilität

*Curcuma* enthält 3–5 % Curcuminoide (50–60 % Curcumin) und bis zu 5 % ätherische Öle und Harze.<sup>[8,11]</sup> Je nach

[\*] Dr. T. Esatbeyoglu, Dr. P. Huebbe, Dr. I. M. A. Ernst, M. Sc. D. Chin, Prof. Dr. A. E. Wagner, Prof. Dr. G. Rimbach  
Abteilung Lebensmittelwissenschaft, Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde, Christian-Albrechts-Universität zu Kiel  
Hermann-Rodewald-Straße 6, 24118 Kiel (Deutschland)  
E-Mail: rimbach@foodsci.uni-kiel.de  
Homepage: <http://www.foodsci.uni-kiel.de>

geographischen Gegebenheiten variiert der Curcuminoidgehalt in der Gelbwurzel von 2 bis 9 %.<sup>[8]</sup> Unter den zahlreichen untersuchten *Curcuma*-Arten weist *Curcuma zedoaria* mit >100 µg g<sup>-1</sup> im Vergleich zu *Curcuma longa* (1–2 µg g<sup>-1</sup>) und *Curcuma aromatica* (<0.1 µg g<sup>-1</sup>) den höchsten Gehalt an Curcuminoiden auf.<sup>[12]</sup> Mehrere Studien beschäftigen sich mit der Biosynthese der Curcuminoide in der Pflanze.<sup>[13–18]</sup> Die Biosynthese der Curcuminoide ist ein mehrstufiger Prozess und beginnt mit der Aminosäure L-Phenylalanin, aus der über Zimtsäure und p-Cumarsäure p-Cumaroyl-CoA gebildet wird.<sup>[15]</sup> Nach Kita und Mitarbeitern (2008) geht die Biosynthese der Curcuminoide allerdings bevorzugt von Cinnamoyl-CoA aus.<sup>[18]</sup> Unter Kondensation des p-Cumaroyl-CoA mit Malonyl-CoA wird das Diketid-Intermediat gebildet. Das Schlüsselenzym der Curcuminoid-Biosynthese ist hierbei die Typ-III-Polyketidsynthase. Dieses Enzym synthetisiert aus Diketid, welches als Kettenverlängerer dient, und einem weiteren Molekül p-Cumaroyl-CoA Bisdemethoxycurcumin. In weiteren Schritten wird mithilfe von Hydroxylasen und O-Methyltransferasen Demethoxycurcumin über Bisdemethoxycurcumin sowie aus Demethoxycurcumin Curcumin gebildet. Für die Entstehung von Demethoxycurcumin und Curcumin direkt aus dem p-Cumaroyl-CoA wird zuerst über vier Stufen das Feruloyl-CoA erhalten, welches, wie oben beschrieben, weiter mit Malonyl-CoA über Diketid mit p-Cumaroyl-CoA bzw. einem weiteren Molekül Feruloyl-CoA reagiert.<sup>[15]</sup> Der vereinfachte Biosyntheseweg der Curcuminoide, modifiziert gemäß Ramirez-Ahumada und Mitarbeitern (2006) sowie Katsuyama und Mitarbeitern (2009), ist in Schema 1 wiedergegeben.<sup>[15,17]</sup>

Seine gelbe Farbe hat *Curcuma* den Hauptcurcuminoiden Curcumin, Demethoxycurcumin (Feruloyl-4-hydroxy-cinnamoylmethan) und Bisdemethoxycurcumin (Bis-4-hydroxycinnamoylmethan), die zur Gruppe der Diarylheptanoide gehören, zu verdanken. Diese Farbpigmente werden durch Lösungsmittelextraktion und anschließende Kristallisation aus dem Rhizom gewonnen.<sup>[19]</sup> Ein weiterer neu identifizierter Bestandteil der *Curcuma* ist Cyclocurcumin.<sup>[20]</sup> Die chemischen Strukturen von Curcumin, Demethoxycurcumin, Bisdemethoxycurcumin und Cyclocurcumin sind in Schema 2 dargestellt. Bereits im 19. Jahrhundert wurde aus dem getrockneten Rhizom der *Curcuma* ein orange-gelbes kristallines Pulver isoliert und Curcumin oder auch Diferuloylmethan [IUPAC-Name (1E,6E)-1,7-Bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadien-3,5-dion; CAS-Nummer 458-37-7] genannt.<sup>[2,3,21–24]</sup> Die Summenformel von Curcumin ist C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>. Curcumin hat ein Molekulargewicht von 368.39 g mol<sup>-1</sup>. Der Schmelzpunkt liegt bei 170–175 °C.<sup>[25]</sup> Diese und weitere Informationen zu den chemisch-physikalischen Eigenschaften sind in Tabelle 1 zusammengefasst. Kommerziell erwerbliches Curcumin besteht in der Regel aus ca. 77 % Curcumin, 17 % Demethoxycurcumin und 3 % Bisdemethoxycurcumin. Chemisch betrachtet ist Curcumin ein bis-α,β-ungesättigtes β-Diketon aus zwei Ferulasäureeinheiten, die über eine Methylengruppe miteinander verbunden sind, sowie ein typischer Michael-Akzeptor. Aufgrund seiner Eigenschaft als Michael-Akzeptor sind Reaktionen mit Thiolen (z. B. Glutathion) möglich.<sup>[26,27]</sup> Die Michael-Akzeptor-Funktionalität des Curcumins scheint für epigenetische Regulationsmechanismen von zentraler Bedeutung zu sein (siehe Ab-



Gerald Rimbach studierte Ernährungswissenschaften an der Justus-Liebig-Universität Gießen, wo er 1993 promovierte und sich 1998 für das Fachgebiet Ernährungsphysiologie habilitierte. Er arbeitete zwei Jahre am Institut für Molekular- und Zellbiologie an der University of California at Berkeley/USA. 2000 wurde er als Lecturer für Molekulare Ernährung an die University of Reading/UK berufen. Seit 2003 ist er Professor für Lebensmittelwissenschaften an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Schwerpunkt seiner Forschung ist die gesundheitliche Bewertung sekundärer Pflanzenstoffe unter Anwendung zell- und molekulobiologischer Techniken.



Tuba Esatbeyoglu studierte Lebensmittelchemie und promovierte 2010 an der Technischen Universität Braunschweig über die Isolierung und Charakterisierung sekundärer Pflanzenstoffe und die Synthese von Proanthocyanidinen. Seit November 2010 arbeitet sie als Postdoktorandin am Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Ihre Forschungsschwerpunkte sind die Entwicklung analytischer Nachweismethoden zur Quantifizierung sekundärer Pflanzenstoffe, die Identifizierung von Leitsubstanzen und deren gesundheitliche Bewertung.

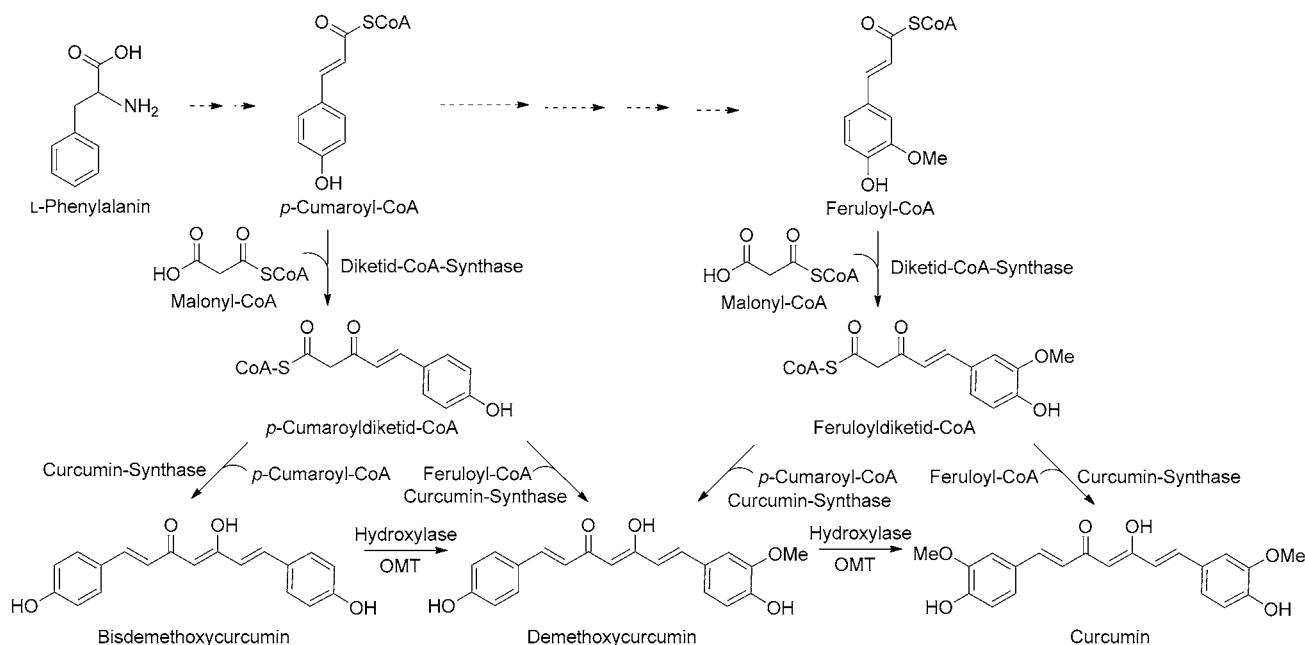


Patricia Huebbe studierte Ökotrophologie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und erhielt 2003 den Master of Science. 2007 promovierte sie über den Einfluss des Apolipoprotein E-Genotyps und von Vitamin E auf die Neurodegeneration. Ihre Forschungsinteressen liegen in der Interaktion von Ernährung und genetischen Faktoren im Kontext des gesunden Alterns. Hierbei kommen Studien in kultivierten Zellen, Mausmodellen und beim Menschen zum Einsatz.



Insa M. A. Ernst studierte Ökotrophologie an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel und der Universidad Politécnica de Madrid. Seit 2008 ist sie an dem Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel tätig, wo sie 2011 promovierte. Fokus ihrer Forschungstätigkeit sind insbesondere chemopräventive und gesundheitsrelevante Effekte sekundärer Pflanzenstoffe.

## Curcumin



**Schema 1.** Biosyntheseweg der Curcuminoide.<sup>[15,17]</sup> Unter Kondensation entsteht aus einem Molekül Phenylpropanoid-CoA mit Malonyl-CoA zunächst das Phenylpropanoiddiketid-Zwischenprodukt mithilfe der Diketid-CoA-Synthase. Aus diesem Zwischenprodukt werden durch Reaktion mit einem weiteren Molekül Phenylpropanoid-CoA mithilfe des Enzyms Curcumin-Synthase die entsprechenden Curcuminoide erhalten. Mithilfe von Hydroxylasen und O-Methyltransferasen entsteht aus Bisdemethoxycurcumin Demethoxycurcumin und hieraus Curcumin.

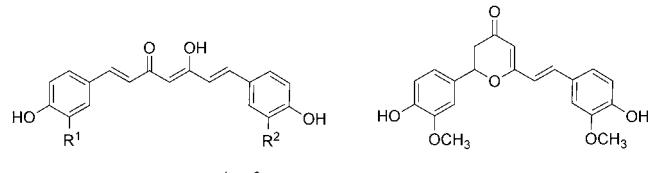
schnitt 4.3).<sup>[26]</sup> Demgegenüber ist beim weniger bekannten Cyclocurcumin das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte  $\beta$ -Diketon durch das  $\alpha,\beta$ -ungesättigte Dihydropyranon ersetzt. Curcumin liegt meist in



Dawn Chin erhielt ihren Master of Science in Ökotrophologie 2009 an der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel. Im selben Jahr begann sie ihre Promotion in der Arbeitsgruppe von Professor Rimbach. Sie beschäftigt sich mit dem Einfluss von Nahrungsfaktoren in der Prävention altersabhängiger neurodegenerativer Erkrankungen.



Anika E. Wagner studierte Ernährungswissenschaften an der Justus-Liebig-Universität in Gießen und der Robert-Gordon-University in Aberdeen/UK. Sie promovierte 2006 an der Universität zu Lübeck und war danach von 2006–2009 als Postdoktorandin im Institut für Humanernährung und Lebensmittelkunde der Christian-Albrechts-Universität zu Kiel tätig. Im November 2009 wurde sie auf die Juniorprofessur für Molekulare Ernährung (Kiel) berufen. Ihre Forschungsinteressen liegen im Bereich der entzündungshemmenden und chemopräventiven Eigenschaften sekundärer Pflanzenstoffe.



- a) Curcumin :  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{OCH}_3$
- b) Demethoxycurcumin :  $\text{R}^1 = \text{H}$ ,  $\text{R}^2 = \text{OCH}_3$
- c) Bisdemethoxycurcumin:  $\text{R}^1 = \text{R}^2 = \text{H}$

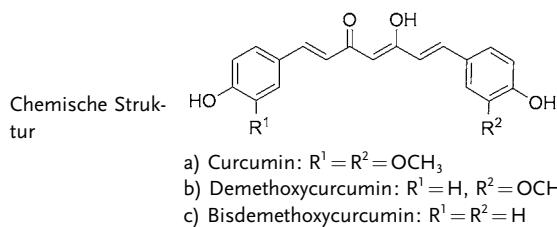
**Schema 2.** Chemische Strukturen der Curcuminoide.

einer durch Wasserstoffbrücken stabilisierten Keto-Enol-Form (Keto-Enol-Tautomerie) vor (Schema 3). Tautomere Gleichgewichte sind unter anderem abhängig von der Polariät und dem pH-Wert des Lösungsmittels. In unpolaren Lösungsmitteln liegt Curcumin unter Ausbildung der intramolekularen Wasserstoffbrücke in der Enolform und in polaren Lösungsmitteln in der Diketoform vor.<sup>[20,28,29]</sup> In sauren und neutralen Medien dominiert die Ketoform und Curcumin fungiert als Protonendonator. Bei  $\text{pH} > 8$  herrscht die Enolat-form vor und Curcumin wirkt als Elektronendonator.<sup>[30,31]</sup> Der orange-gelbe Farbstoff ist in Ethanol und konzentrierter Essigsäure löslich. In Ethanol zeigt Curcumin eine schwach grüne Fluoreszenz. Des Weiteren ist Curcumin in Dichlormethan, Chloroform, Methanol, Ethylacetat, Dimethylsulfoxid und Aceton löslich.<sup>[32]</sup> Curcumin ist unlöslich in Wasser und Ether. Curcumin ist lichtempfindlich und instabil in alkalischer Lösung.<sup>[8,22,33–35]</sup>

Neben Curcuminoiden sind in *Curcuma* als weiterer Wirkstoff ätherische Öle in Mengen von 1 bis 5% enthalten. Zu den ätherischen Ölen des *Curcuma* gehören vor allem Mono- und Sesquiterpene wie  $\alpha$ - und  $\beta$ -Turmeron (ca. 35 %),

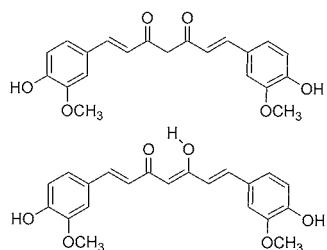
**Tabelle 1:** Steckbrief der Curcuminoide.<sup>[22,25]</sup>

|   |   |
|---|---|
| Chemischer Name                                       | a) 1,7-Bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dion<br>b) 1-(4-Hydroxyphenyl)-7-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dion<br>c) 1,7-Bis-(4-hydroxyphenyl)-hepta-1,6-diene-3,5-dion |
| CAS-Nummer  | a) 458-37-7<br>b) 33171-16-3<br>c) 33171-05-0   |
| Summenformel, Molekulargewicht [g mol <sup>-1</sup> ] | a) C <sub>21</sub> H <sub>20</sub> O <sub>6</sub> , 368.39<br>b) C <sub>20</sub> H <sub>18</sub> O <sub>5</sub> , 338.39<br>c) C <sub>19</sub> H <sub>16</sub> O <sub>4</sub> , 308.39                    |



#### Physikalische und chemische Eigenschaften

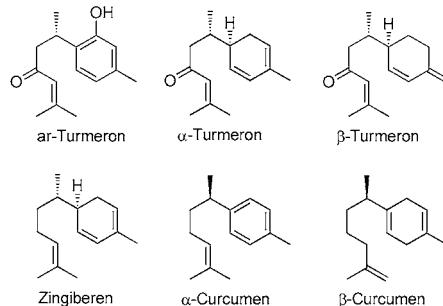
|                      |  |
|----------------------|--|
| Aggregatzustand      | fest   |
| Farbe                | orange-gelb (bei neutralem pH-Wert)                                    |
| Geruch               | geruchlos  |
| Schmelzpunkt         | 170–175 °C   |
| Entzündlichkeit      | nicht entzündlich  |
| Lichtempfindlichkeit | lichtempfindlich   |
| Löslichkeit          | unlöslich in Wasser, Diethylether<br>löslich in u.a. Ethanol, Eisessig |



**Schema 3.** Chemische Strukturen des Curcumins in der Keto- und Enolform.

ar-Turmeron (ca. 12 %), Turmerol, Zingiberen (ca. 25 %), Zingiberol, Curcumol, β-Curcumen und Xanthorrhizol (Schema 4).<sup>[8,9,24,36]</sup> Diese ätherischen Öle des *Curcuma* finden in der Aromatherapie und in der Parfümindustrie Anwendung.<sup>[4]</sup>

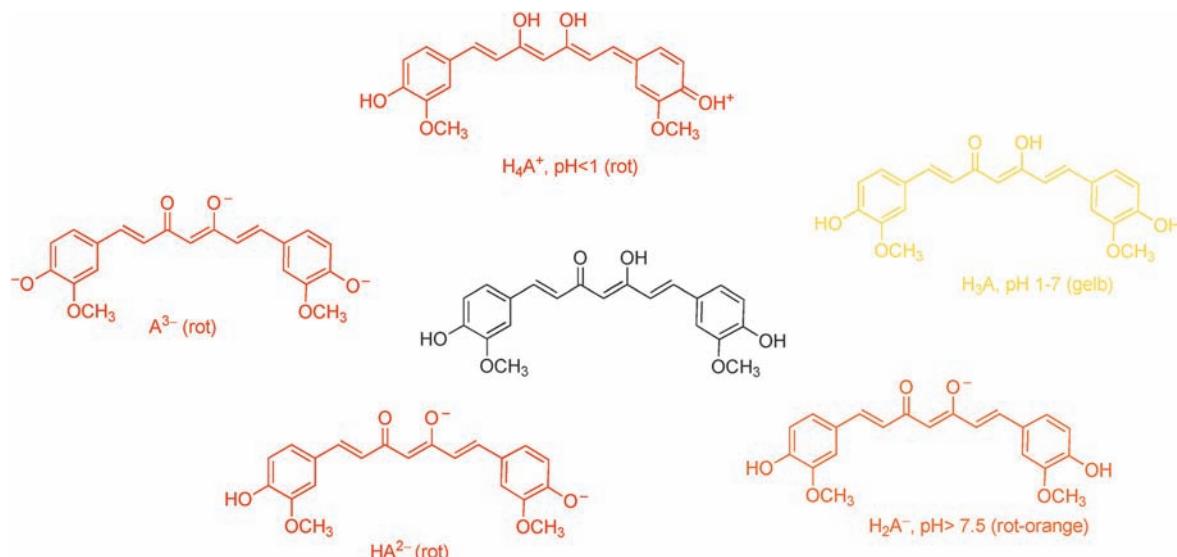
Die beiden symmetrisch angeordneten Chromophore des Strukturelements C=O—C=C und die konjugierten Doppelbindungen verleihen dem Curcumin seine gelbe Farbe.<sup>[37]</sup> Die höchste Absorption weist Curcumin bei 420 nm in organischer Lösung wie Methanol auf, wobei die Absorption in wässriger Lösung sehr stark abnimmt.<sup>[38,39]</sup> Ebenso zeigen die Absorptionsspektren von Curcumin bei unterschiedlichen



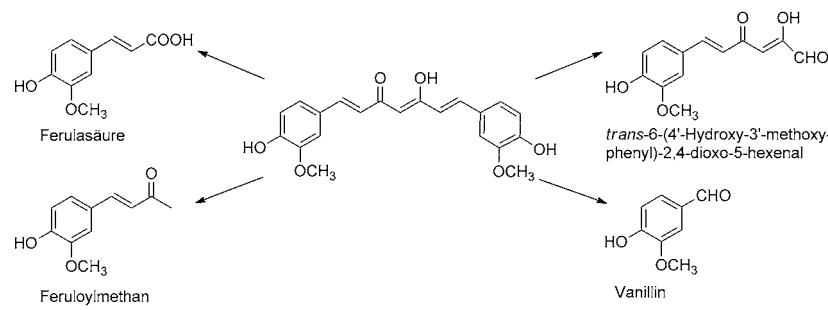
**Schema 4.** Chemische Strukturen einiger Sesquiterpene aus *Curcuma longa*.

pH-Werten einen unterschiedlichen Verlauf, und das Absorptionsmaximum verschiebt sich immer mehr in den hypsochromen Bereich. Eine maximale Absorption in alkalischer Lösung wird bei 463 und 261 nm sowie eine Schulter bei 360 nm beobachtet. In saurer Lösung hingegen ist eine hypsochrome Verschiebung zu erkennen. So wird das Absorptionsmaximum von 463 zu 422 nm in den kurzwelligeren Bereich verschoben. Mit der Erniedrigung des pH-Wertes nimmt auch die Intensität der Absorption ab.<sup>[34,39]</sup> Curcumin hat die Eigenschaft eines Säure-Base-Indikators. Bei pH < 1 liegt Curcumin in protonierter Form vor und zeigt eine Rotfärbung. Bei pH 1–7 weist Curcumin eine leuchtend gelbe Farbe auf und liegt in der neutralen Form vor. Hingegen löst sich deprotoniertes Curcumin bei pH > 7 wiederum mit roter Farbe.<sup>[23,24,34]</sup> Der Umschlagspunkt liegt bei pH 8–9. So kann ein Curcumaextrakt zum Nachweis von Alkalien verwendet werden.<sup>[36]</sup> In Schema 5 ist die mögliche Dissoziation des Curcumins in wässriger Lösung dargestellt. Der alkoholische Extrakt der *Curcuma* dient ebenso zur Nachweisreaktion von Borsäure und Boraten mit Curcuma-Papier. So zeigt die alkalische Lösung zusammen mit Oxalsäure eine typische grün-schwarze Färbung und die saure Lösung eine orange-rote Färbung.<sup>[2,22,32,35,36]</sup>

Die Stabilität des Curcumins ist in wässriger Lösung pH-abhängig.<sup>[30]</sup> Bei pH 1–6, wie z.B. im Magen oder Dünndarm, ist Curcumin am stabilsten, sodass der Abbau sehr langsam verläuft. Jedoch ist die Löslichkeit in wässriger Lösung in diesem pH-Bereich schlecht.<sup>[23,30]</sup> Möglicherweise ist Curcumin aufgrund der undissozierten Form der Hydroxygruppen in diesem Bereich stabil, während bei pH > 7 das Curcumin instabil ist. So zerfallen innerhalb von 30 min unter physiologischen pH-Bedingungen *in vitro* (0.1M Phosphatpufferlösung, 37°C, pH 7.2) über 90 % des Curcumins.<sup>[23,30,40,41]</sup> Hingegen ist Tetrahydrocurcumin, eines der Hauptmetabolite, unter diesen pH- und Temperatur-Bedingungen wesentlich stabiler.<sup>[42]</sup> Der Abbau des Curcumins verläuft nach einer Kinetik erster Ordnung.<sup>[30]</sup> Ein schneller Abbau ist im pH-Bereich 8.2–8.5 zu verzeichnen.<sup>[23]</sup> Curcumin zerfällt hauptsächlich in *trans*-6-(4'-Hydroxy-3'-methoxyphenyl)-2,4-dioxo-5-hexenal und in geringeren Mengen in Vanillin, Ferulasäure und Feruloylmethan.<sup>[30]</sup> Die chemischen Strukturen der Abbauprodukte sind in Schema 6 dargestellt. Bei pH-Werten um 10.2 hat der Abbau sein Maximum erreicht. Der Abbau verläuft für Bisdemethoxycurcumin wesentlich langsamer als für



**Schema 5.** Mögliche Dissoziation des Curcumins in wässriger Lösung.<sup>[23]</sup>



**Schema 6.** Chemische Strukturen der Zerfallsprodukte des Curcumins (0.1 M Phosphatpuffer, pH 7.2, 37°C).<sup>[30]</sup>

**Curcumin und Demethoxycurcumin.** Ein möglicher Grund hierfür ist das Nichtvorhandensein der beiden Methoxygruppen. Aufgrund der Hitzeinstabilität und des geringeren Abbaus (im alkalischen Milieu) von Bisdemethoxycurcumin ist dessen Einsatz in Lebensmitteln zur Verbesserung der Farbstabilität gut möglich. In 0.1M Natronlauge ist Curcumin nur 1–2 h stabil, wobei die Stabilität in wässrigen Lösungen bei pH > 11.7 steigt.<sup>[24,34]</sup> Neben der Erniedrigung des pH-Wertes haben ebenso Antioxidantien wie Ascorbinsäure, *N*-Acetyl-L-cystein und Glutathion die Fähigkeit, den Abbau zu unterdrücken.<sup>[40]</sup> Ebenso sinkt die Stabilität von Curcumin in Zellkulturmedien mit 10% fetalem Kälberserum sowie im Blut (jeweils pH 7.4) wesentlich langsamer als im basischen Milieu. Der Abbau des Curcumins beträgt unter den oben genannten Bedingungen innerhalb einer Stunde nur ca. 20% und steigt innerhalb von 8 h auf ca. 50% an.<sup>[30]</sup> Da Curcumin in wässrigen sauren Lösungen und beim physiologischen pH gering löslich ist und unter alkalischen Bedingungen sehr schnell abgebaut wird, wird eine Stabilisierung des Curcumins mittels Cyclodextrin postuliert. So kann Curcumin möglicherweise zukünftig in Lebensmitteln und in der pharmakologischen Applikation als Curcumin-Cyclodextrin eingesetzt werden.<sup>[43]</sup> Ebenso kann durch den Zusatz von Phospholipid-

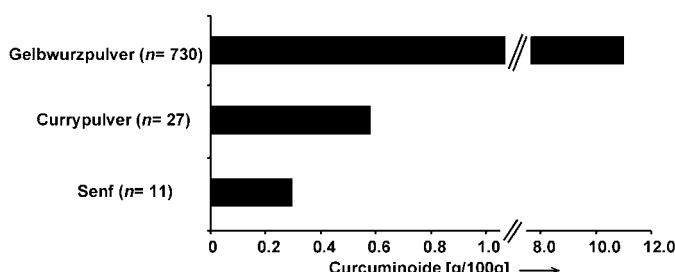
Liposomen oder Rinderserumalbumin die Stabilität von Curcumin gesteigert werden.<sup>[28]</sup>

### 2.1. Vorkommen in Lebensmitteln und Curcumin als Lebensmittelzusatzstoff (E100)

Im Gegensatz zu den USA und England ist *Curcuma* als Einzelgewürz in vielen europäischen Ländern (z.B. Deutschland) wenig bekannt. Heute ist *Curcuma* ein Bestandteil von Gewürzmischungen, vor allem von Currypulver, und ein viel genutzter natürlicher Farbstoff im Bereich der Kosmetik-, Textil- und Lebensmittelindustrie. Curry-Pulver besteht in der Regel aus *Curcuma*, Nelken, Paprika, Ingwer, Kardamom, Koriander, Kreuzkümmel, Macis, Pfeffer und Zimt.<sup>[3,7,8,36]</sup>

Durch die symmetrische Anordnung der Chromophore ist Curcumin in der Lage, Baumwolle zu färben.<sup>[35]</sup> Häufige Anwendung findet *Curcuma* beim Färben von Senf, Backwaren, Milchprodukten und Fischkonserven und dient so als Ersatz für den teuren Safran. Zwar erinnert der intensiv gelbe Farbstoff an Safran, jedoch schmeckt *Curcuma* anders als Safran und weist einen etwas herben, bitteren Geschmack sowie einen aromatisch-würzigen Geruch auf. Aus diesem Grund wird *Curcuma* nicht zum Würzen von Süßspeisen oder Kuchen verwendet, sondern zum Würzen von Reis-, Fleisch- und Fischgerichten.<sup>[2,7]</sup> Aufgrund des bitteren Geschmacks erscheint es plausibel, dass Curcumin in der Gelbwurz als Fraßschutz fungiert.

Wie in Abbildung 2 dargestellt, weist Gelbwurzpulver im Vergleich zu Currypulver und Senf mit Abstand den höchsten Gehalt an Curcuminoiden (Curcumin, Demethoxycurcumin und Bisdemethoxycurcumin) auf. Die Analysen ergaben, dass Curcumin das Hauptcurcuminoid in den analysierten Le-



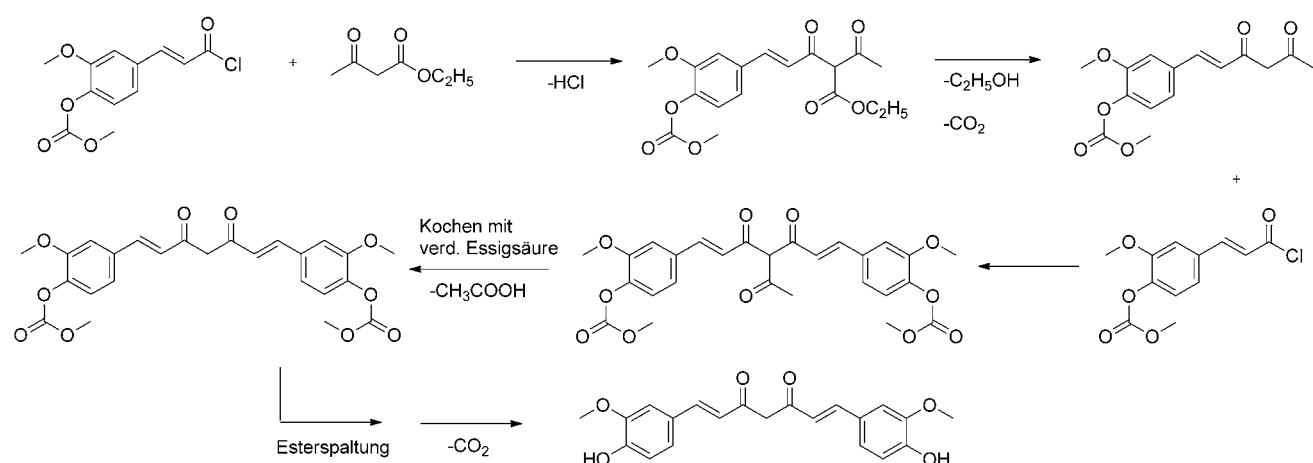
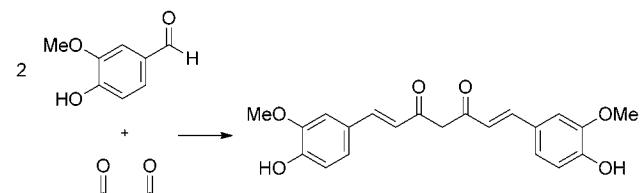
**Abbildung 2.** Curcuminoidgehalte (Curcumin, Demethoxycurcumin, Bisdemethoxycurcumin) von Gelbwurzpulver,<sup>[12,21,44]</sup> Currypulver<sup>[21,38,39]</sup> und Senf.<sup>[38,39]</sup> n: Anzahl der gemessenen Proben.

bensmitteln darstellt. In Indien wurden im Jahr 2009 ca. 100 verpackte und ca. 600 lose Gelbwurzpulver auf ihren Curcumingehalt hin untersucht. Der Curcumingehalt lag bei den verpackten Proben bei etwa 2.2–3.7%, von denen 18 Proben einen Gehalt von  $\geq 3\%$  aufwiesen. Die losen Proben enthalten mit 0.2–2.7% weniger Curcumin als die verpackten Proben.<sup>[44]</sup> Ein wesentlich geringerer Anteil an Curcuminoiden wurde in mit Curcumin angereichertem Dressing,<sup>[12]</sup> Getränken,<sup>[12]</sup> Joghurt,<sup>[45]</sup> Süßigkeiten,<sup>[38]</sup> sauer eingelegten Gurken<sup>[38]</sup> und Tee<sup>[12]</sup> ermittelt.

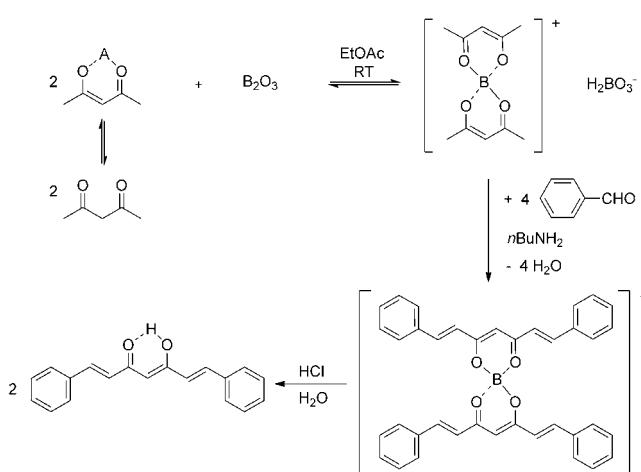
Bislang sind verschiedene natürliche Farbstoffe wie Riboflavin (E101i-ii), Echtes Karmin (Cochinelle, E120), Chlorophyll sowie deren kupferhaltige Komplexe, Chlorophylline (E140-141), Zuckerkulör (E150a-d), Carotinoide (E160a-f, E161b, E161g), Betanin (E162) und Anthocyane (E163) zum Färben von Lebensmitteln zugelassen, zu denen ebenso Curcumin (E100) zählt.<sup>[46]</sup> Aufgrund der Instabilität von Curcumin gegenüber Licht und in alkalischer Lösung ( $\text{pH} > 7$ ) kann Curcumin nur bestimmten Lebensmitteln zugesetzt werden. Curcumin ist nach der Zusatzstoffzulassungsverordnung nach Anlagen 1B (Farbstoffe, die für bestimmte Lebensmittel zugelassen sind) und 1C (Lebensmittel, für die nur bestimmte Farbstoffe zugelassen sind) für Lebensmittel wie Getränke, Räucherfisch, Schmelzkäse, Soßen und Senf in definierten Mengen (20–500 mg kg<sup>-1</sup>) bis quantum satis wie Margarine zugelassen.

## 2.2. Synthese von Curcuminoiden und Curcuminoid-Analoga

Aufgrund der zeitaufwändigen Isolierung der Curcuminoide als Standardsubstanzen wurden Möglichkeiten zur Synthese des Curcumins sowie den Analoga Demethoxy- und Bisdemethoxycurcumin etabliert. Schon 1815 wurde Curcumin erstmals von Vogel und Pelletier isoliert.<sup>[35]</sup> 1870 wurde Curcumin in kristalliner Form hergestellt.<sup>[32]</sup> 1910 wurde die Summenformel  $C_{21}H_{20}O_6$  von Milobedzka bestätigt und die Strukturformel eines Diferuloylmethans postuliert.<sup>[37]</sup> 1918 synthetisierte Lampe in fünf Stufen Curcumin ausgehend von Acetessigester und Carbomethoxyferuloylchlorid (Schema 7). Nach Kondensation, anschließender Verseifung und Decarboxylierung wird erneut mit Carbomethoxyferuloylchlorid versetzt. Das erhaltene Kondensationsprodukt, Carbomethoxydiferuloylaceton, wird unter heißen sauren Bedingungen zu Dicarbomethoxydiferuloylmethan gespalten. Folglich wird Curcumin nach der Esterspaltung und Decarboxylierung erhalten. So konnte die eindeutige Strukturformel von Curcumin gefunden werden.<sup>[35]</sup> Pavolini synthetisierte 1950 Curcumin innerhalb von 30 min unter Erhitzen aus 2 Äquivalenten Vanillin und einem Äquivalent Acetylacetone in Gegenwart von Bortrioxid. Bei dieser einstufigen Reaktion lag die Curcumin-Ausbeute allerdings bei nur 10% (Schema 8).<sup>[47]</sup> Im Jahr 1964 entwickelte Pabon dieses Verfahren weiter und steigerte die Ausbeute der Curcumin-Synthese auf bis zu 80% unter Einsatz von Trialkylboraten und n-Butylamin sowie dem Verzicht auf Vanillin. Ein allgemeiner Syntheseweg der Curcuminoiden ist in Schema 9 gezeigt. Pabon gewann Curcumin aus den Ausgangsverbindungen Vanillin (4-Hydroxy-3-methoxybenzaldehyd) und Ace-



**Schema 7.** Synthese von Curcumin nach Lampe (1918).<sup>[35]</sup>



**Schema 9.** Synthese von Curcuminoiden nach Pabon (1964).<sup>[47]</sup>

tylacetone (Pentan-2,4-dion).<sup>[47]</sup> Zum Schutz der Methylengruppe wird Acetylacetone zunächst mit Borsäureanhydrid komplexiert und somit die Knoevenagel-Kondensation verhindert. Der nukleophile Angriff mit dem entsprechenden Benzaldehyd findet an den beiden endständigen Methylgruppen statt. Danach erfolgt die portionsweise Zugabe des n-Butylamins. Das bei der Kondensation des Benzaldehyds mit dem Borkomplex entstehende Wasser wird mit n-Tributylborat abgefangen. Im leicht sauren Milieu zerfällt schließlich der Borkomplex in 2 Äquivalente des entsprechenden Curcuminoids. Auf die gleiche Weise wird auch das synthetische Demethoxycurcumin hergestellt. Darüber hinaus wurde von Pabon<sup>[47]</sup> die Synthese weiterer Curcuminoid-Analoga gezeigt. Allerdings können nach dieser Methode unsymmetrische Verbindungen wie Demethoxycurcumin nur aus einer Mischung aus Curcuminoiden isoliert und anschließend aufgereinigt werden.<sup>[47–49]</sup> Knapp 20 Jahre später gelang es, Demethoxycurcumin aus Pentan-2,4-dion und äquimolaren Anteilen Vanillin sowie 4-Hydroxybenzaldehyd neben weiteren Curcuminoiden herzustellen.<sup>[50]</sup> Die chemische Struktur von Curcumin wurde 1973 durch Roughley und Whiting bestätigt.<sup>[13]</sup> Das Vorliegen des Curcumins in Lösung als Keto-Enol-Tautomer wurde erst 2007 durch NMR-Studien von Payton et al. beschrieben.<sup>[51]</sup> Da reines Curcumin sehr selten und teuer ist, ist es möglich, aus einem käuflich erwerblichen Curcuminoidgemisch der Gelbwurz die drei Curcuminoiden – Curcumin, Demethoxycurcumin und Bisdemethoxycurcumin – durch Kristallisation und Säulenchromatographie kostengünstig voneinander zu isolieren.<sup>[52]</sup>

In einem Übersichtsartikel aus dem Jahr 2010 wurden mehr als 700 Curcumin-Analoga sowie teilweise die entsprechende biologische Aktivität beschrieben. Einige der Analoga scheinen bezüglich der biologischen Wirkung potenter als Curcumin zu sein.<sup>[11]</sup> Als Modifikation des Curcumerüstes kann zum einen das Substitutionsmuster an den aromatischen Ringen verändert werden, zum anderen kann man die Einheit zwischen den beiden aromatischen Systemen variieren, wie z.B. die Kettenlänge. Curcumin-Analoga werden in vier Hauptgruppen unterteilt: Monophenyl-Analoga, Heterocyclen-Analoga, Analoga mit verschiedenen

substituierten Phenylringen und Analoga mit verschiedenen Verknüpfungen zwischen den beiden Phenylringen. Hierunter sind z.B. Imid-, Pyrazol- und Isoxazol-Analoga sowie Curcumin-Analoga mit Fluor bekannt.<sup>[49,50,53]</sup> Einige synthetische Curcumin-Analoga sind in Schema 10 dargestellt.

### 3. Biologische Verfügbarkeit und Sicherheit von Curcumin

Wichtige Voraussetzung für die biologische Wirkung des Curcumins im menschlichen und tierischen Organismus ist dessen Bioverfügbarkeit. Bioverfügbarkeitsstudien mit Curcumin beschreiben, wie schnell und in welcher Konzentration Curcumin absorbiert wird, im Plasma erscheint und am Wirkort zur Verfügung steht. Die Bioverfügbarkeit des Curcumins wird maßgeblich durch seinen Metabolismus (vor allem in Darm und Leber) determiniert. Im Folgenden werden Absorption, Metabolismus und Gewebespiegel des Curcumins beschrieben sowie Methoden und Verfahren zur Erhöhung der Bioverfügbarkeit von Curcumin vorgestellt. Abschließend erfolgt eine Beurteilung der Sicherheit des Curcumins.

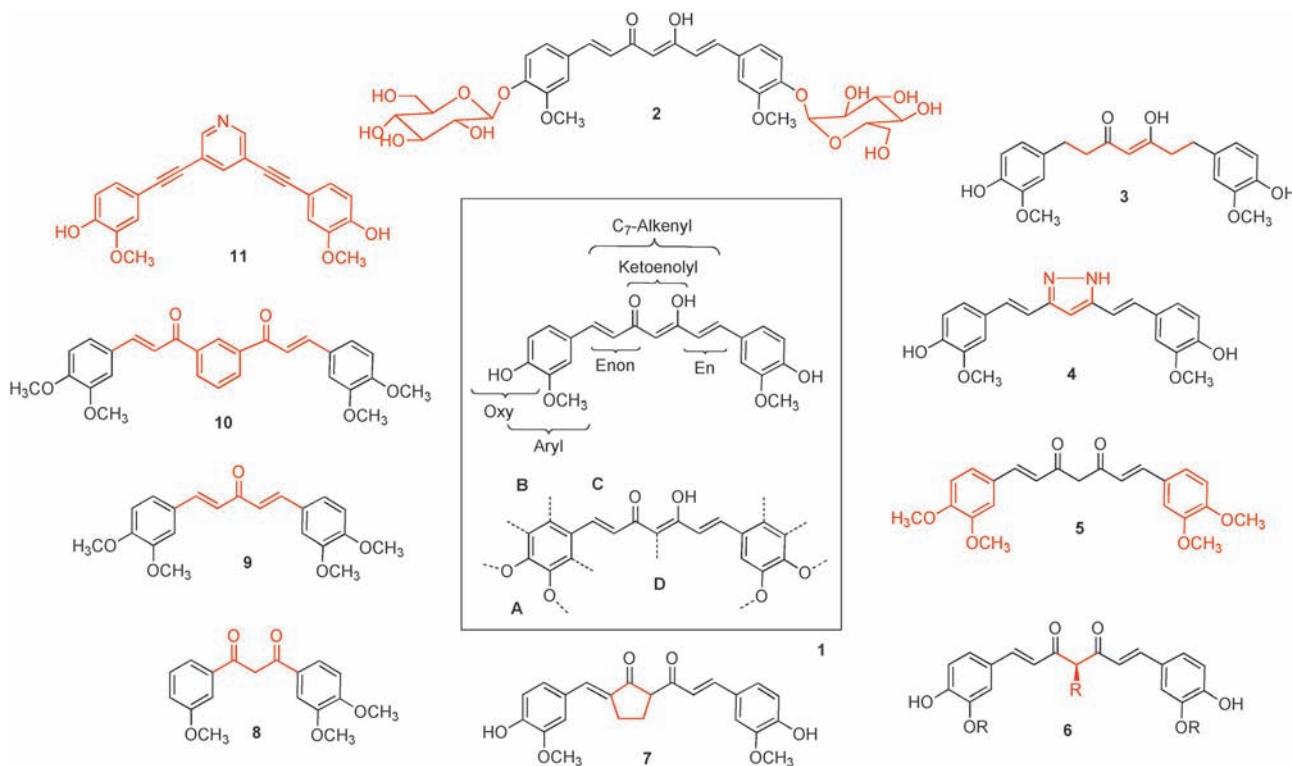
#### 3.1. Absorption, Metabolismus und Gewebespiegel

Die Bioverfügbarkeit des Curcumins wurde in mehreren Untersuchungen beim Labornager (Maus, Ratte) sowie beim Menschen studiert (Tabelle 2).<sup>[42,54–65]</sup>

Die einzelnen Studien zur Bioverfügbarkeit von Curcumin sind dabei nur bedingt vergleichbar, da es neben Speziess Unterschieden teilweise erhebliche Unterschiede in der Höhe und Dauer der Curcumin-Applikation gibt.

Insgesamt wird die orale Bioverfügbarkeit des Curcumins als gering angegeben, was auf eine relativ geringe intestinale Absorption im Dünndarm<sup>[66]</sup> und vor allem die schnelle Metabolisierung des Curcumins in der Leber<sup>[55]</sup> und Eliminierung über die Galle<sup>[67]</sup> zurückgeführt wird. Bei Sprague-Dawley-Ratten wurde gezeigt, dass nach oraler Verabreichung von Curcumin ( $1 \text{ g kg}^{-1}$  Körpergewicht (KG)) ein Großteil des Curcumins unverändert mit der Fäzes eliminiert wird. Im Urin waren hingegen die ausgeschiedenen Mengen an Curcumin vernachlässigbar gering.<sup>[66]</sup> Das heißt, Curcumin wird vor allem fäkal und nur in sehr geringem Umfang renal exkretiert. Ebenso bestätigen weitere Studien bei Labornagern die geringe Absorption des oral verabreichten Curcumins.<sup>[68,71]</sup>

Grundsätzlich scheint erst nach einer sehr hohen oralen Aufnahme von Curcumin im Grammbereich Curcumin in nennenswerten Konzentrationen im Plasma des Menschen nachweisbar zu sein.<sup>[54,55,57,58,65]</sup> Die Plasmaspiegel des Curcumins liegen dabei in sehr vielen Bioverfügbarkeitsstudien unter  $1 \mu\text{mol L}^{-1}$ . Maximale Plasmakonzentrationen von Curcumin werden häufig innerhalb der ersten 1–2 h nach Applikation gefunden.<sup>[54]</sup> Tabelle 2 fasst die Plasma- und Gewebekonzentrationen von Curcumin bei verschiedenen Spezies zusammen. Curcumin wird durch Phase-I- und Phase-II-Enzyme metabolisiert. In Enterozyten und Hepatozyten



**Schema 10.** Synthetische Curcumin-Analoga mit möglichen Stellen (1) für strukturelle Modifikationen des Curcumins. **A:** Modifikation der OCH<sub>3</sub>- und OH-Gruppe, Eliminierung bzw. Ersetzen der OCH<sub>3</sub>-Gruppe; **B:** Einfügen und Eliminierung von Atomen bzw. Gruppen am aromatischen Ring, Ersetzen des aromatischen Rings durch heteroaromatische Ringe oder „Multiringe“; **C:** Modifizierung der Zahl der C=C- und C=O-Bindungen, Einbinden von C=C-Bindungen in cyclischen Strukturen; **D:** Ersetzen der 1,3-Diketon-Verbindung durch Keton, Modifizierung der Zahl der Enon-Einheiten, Maskierung des 1,3-Diketons, Überführung des 1,3-Diketons in cyclische Strukturen wie Pyrazol oder Isoxazol. Curcumin-Derivate (**2**); reduzierte Curcumin-Derivate (**3**); Maskierung des zentralen 3-Diketons (**4**); Aryl-Analoga (**5**); substituierte Acetylaceton-Analoga (**6**); konformativ eingeschränkte Analoga (**7**); C3-verknüpfte Analoga (**8**); C5-verknüpfte Analoga (**9**); C9-verknüpfte Analoga (**10**); exotische Analoga (**11**). Modifiziert nach Lit. [76].

wird Curcumin mit Glucuronsäure und Sulfat konjugiert (Phase-II-Metabolismus).<sup>[59,61,72,73]</sup> Die Phase-I-Metabolite Dihydro-, Tetrahydro- und Hexahydrocurcumin, die vor allem durch hepatische Reduktasen gebildet werden, liegen sowohl in freier als auch in konjugierter Form (vor allem als Glucuronide) vor.<sup>[42,61,63]</sup> In geringeren Mengen wurden auch Dihydroferulasäure und Ferulasäure als Curcumin-Metabolite identifiziert.<sup>[70]</sup> Weiterhin ist auch Hexahydrocurcuminol (aus der Reduktion von Hexahydrocurcumin) als Curcumin-Metabolit bekannt.<sup>[61]</sup> Einige wichtige Phase-I- und Phase-II-Metabolite des Curcumins sind in Schema 11 dargestellt.

Curcumin-Konjugate werden aus dem Enterozyten durch „multidrug resistance-related protein“ (MRP1 und MRP2) aktiv exportiert, was die geringe Bioverfügbarkeit des Curcumins mitbedingt.<sup>[74]</sup> MRPs stehen unter transkriptioneller Kontrolle von Nrf2 (siehe Abschnitt 4.1), ein Transkriptionsfaktor, der selbst wiederum durch Curcumin aktiviert wird.<sup>[75]</sup>

Die höchsten Curcumin-Konzentrationen finden sich im Darm. Im Plasma und in anderen Organen (z.B. Niere, Gehirn) sind die Curcumin-Konzentrationen sehr gering und zum Teil auch unterhalb der Nachweisgrenze (Tabelle 2).

Es werden verschiedene Methoden postuliert, die Löslichkeit des hydrophoben Curcumins in wässriger Lösung und dessen Bioverfügbarkeit zu erhöhen. Die Löslichkeit von

Curcumin kann durch die Bildung von Komplexen mit Metallionen wie Zn<sup>2+</sup>, Cu<sup>2+</sup>, Mg<sup>2+</sup> und Se<sup>2+</sup> sowie mit Serumalbumin erhöht werden.<sup>[6]</sup>

Die Bioverfügbarkeit des Curcumins kann darüber hinaus durch Piperin, Nanopartikel, Liposome und Phospholipide oder durch strukturveränderte Curcumin-Analoga (wie EF-24) moduliert werden.<sup>[64,76]</sup> Mithilfe von Piperin (Alkaloid des schwarzen Pfeffers, 1-Piperoylpiperidin, Schema 12) wird die Glucuronidierung des Curcumins inhibiert und somit, infolge der Hemmung des Phase-II-Metabolismus, dessen Bioverfügbarkeit gesteigert.<sup>[55,71]</sup> Es muss jedoch kritisch hinterfragt werden, ob eine Hemmung des Phase-II-Metabolismus zur Steigerung der Bioverfügbarkeit von Curcumin tatsächlich sinnvoll ist, da über Phase-II-Enzyme eine Vielzahl von Xenobiotika detoxifiziert werden.

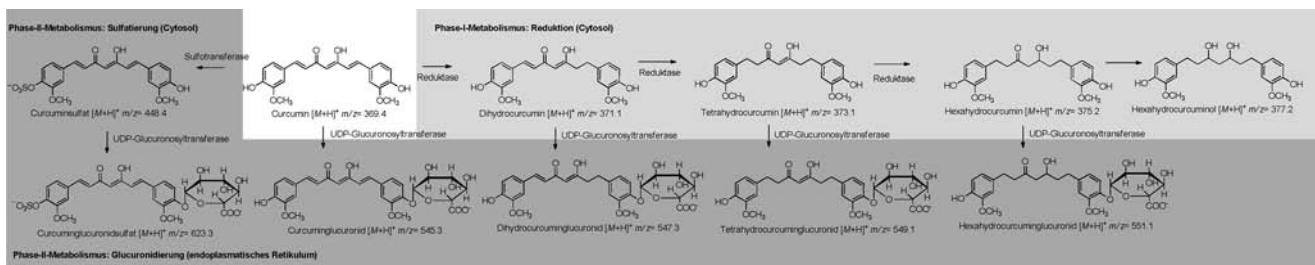
Mit Poly(milchsäure-*co*-glycolsäure) (PLGA) nanoverkapseltes Curcumin („Nanocurcumin“) kann die orale Bioverfügbarkeit in unterschiedlichem Ausmaß erhöhen. Xie et al. zeigten bei der Ratte, dass mit PLGA-Nanopartikeln (Partikelgröße ca. 200 nm) die orale relative Bioverfügbarkeit um das 5- bis 6-fache im Vergleich zu Curcumin gesteigert wird.<sup>[77]</sup> In weiteren Rattenstudien wurde die relative orale Bioverfügbarkeit des Curcumins mit Curcumin-PLGA-Nanopartikel (158 nm) sogar um mehr als das 20-fache gegenüber nicht nanoverkapseltem Curcumin erhöht.<sup>[78,79]</sup>

Die Einbindung von Curcumin in Liposomen (aus Lecithin; Partikelgröße von ca. 220 nm) führte ebenfalls in einer Studie zur Steigerung der Bioverfügbarkeit bei der Labor-

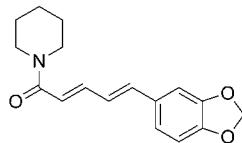
ratte.<sup>[80]</sup> Darüber hinaus führte die Verkapselung von Curcumin mit Cyclodextrin in Zellkulturstudien zur Erhöhung der intrazellulären Curcumin-Konzentration.<sup>[81]</sup>

**Tabelle 2:** Plasma- und Gewebekonzentrationen von Curcumin nach Verabreichung von Curcumin in verschiedenen Spezies.

| Gewebe                | Spezies              | Dosis,<br>Verabreichung                                    | Dauer der<br>Applikation | Plasma/Serum-<br>oder Gewebekonzentration<br>[ $\mu\text{mol L}^{-1}$ bzw. $\mu\text{mol kg}^{-1}$ ] | Lit.  |
|-----------------------|----------------------|--|--------------------------|--|-------|
| Plasma                | Maus BALB/c          | 100 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.p.                             | einmalig                 | 6.1  | [42]  |
| Plasma                | Maus C57Bl/6J        | 100 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.p. [ $^{14}\text{C}$ ]Curcumin | einmalig                 | 25 $\pm$ 2   | [258] |
| Plasma, Leber, Gehirn | Maus NMRI            | 50 mg $\text{kg}^{-1}$ , oral Gavage                       | einmalig                 | n.n.   | [63]  |
| Gehirn                | Maus BALB/c          | 100 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.p.                             | einmalig                 | 1.1 $\pm$ 0.03   | [42]  |
| Gehirn                | Maus C57Bl/6J        | 100 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.p. [ $^{14}\text{C}$ ]Curcumin | einmalig                 | 2.9 $\pm$ 0.4  | [258] |
| Gehirn                | Maus B57BL/6         | 100 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.p.                             | einmalig                 | 13.6   | [63]  |
| Herz                  | Maus C57Bl/6J        | 100 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.p. [ $^{14}\text{C}$ ]Curcumin | einmalig                 | 9.1 $\pm$ 1.1  | [258] |
| Lunge                 | Maus C57Bl/6J        | 100 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.p. [ $^{14}\text{C}$ ]Curcumin | einmalig                 | 16 $\pm$ 3   | [258] |
| Leber                 | Maus BALB/c          | 100 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.p.                             | einmalig                 | 73.0 $\pm$ 7   | [42]  |
| Leber                 | Maus C57Bl/6J        | 2 g $\text{kg}^{-1}$ , oral                                | 1 Woche                  | 0.119 $\pm$ 0.031  | [258] |
| Leber                 | Maus C57Bl/6J        | 100 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.p. [ $^{14}\text{C}$ ]Curcumin | einmalig                 | 73 $\pm$ 20  | [258] |
| Milz                  | Maus BALB/c          | 100 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.p.                             | einmalig                 | 70.7 $\pm$ 2.9   | [42]  |
| Niere                 | Maus BALB/c          | 100 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.p.                             | einmalig                 | 20.4 $\pm$ 0.2   | [42]  |
| Niere                 | Maus C57Bl/6J        | 100 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.p. [ $^{14}\text{C}$ ]Curcumin | einmalig                 | 78 $\pm$ 3   | [258] |
| Darm                  | Maus BALB/c          | 100 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.p.                             | einmalig                 | 480.6 $\pm$ 18.6   | [42]  |
| Dünndarm              | Maus C57Bl/6J        | 1–5 g $\text{kg}^{-1}$ , oral                              | 1 Woche                  | 39 $\pm$ 9–240 $\pm$ 69  | [258] |
| Dickdarmschleimhaut   | Maus C57Bl/6J        | 1–5 g $\text{kg}^{-1}$ , oral                              | 1 Woche                  | 15 $\pm$ 9–715 $\pm$ 448   | [258] |
| Colon mucosa          |                      |  |                          |  |       |
| Intestinale Mucosa    | Maus C57Bl/6J        | 100 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.p. [ $^{14}\text{C}$ ]Curcumin | einmalig                 | 200 $\pm$ 23   | [258] |
| Plasma                | Ratte Sprague-Dawley | 100 mg $\text{kg}^{-1}$ , Gavage                           | einmalig                 | Spuren   | [62]  |
| Plasma                | Ratte F344           | 2%, Diät   | 14 Tage                  | n.n.   | [259] |
| Plasma                | Ratte Sprague-Dawley | 1 g $\text{kg}^{-1}$ , i.v.                                | einmalig                 | $\approx$ 27   | [66]  |
| Plasma                | Ratte F344           | 2%, Diät   | 3 h                      | < 0.01   | [259] |
| Plasma                | Ratte F344           | 500 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.g. per Gavage                  | einmalig                 | 0.03 $\pm$ 0.009   | [259] |
| Plasma                | Ratte F344           | 2%, Diät   | 7 Tage                   | 0.012 $\pm$ 0.005  | [259] |
| Plasma                | Ratte F344           | 500 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.g. per Gavage                  | 7 Tage                   | 0.065 $\pm$ 0.028  | [259] |
| Plasma                | Ratte F344           | 40 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.v.                              | einmalig                 | n.n.   | [61]  |
| Plasma                | Ratte F344           | 500 mg $\text{kg}^{-1}$ , p.o. (Gavage)                    | einmalig                 | 0.005  | [61]  |
| Plasma                | Ratte Sprague-Dawley | 10 mg $\text{kg}^{-1}$ i.v.                                | einmalig                 | 0.98 $\pm$ 0.14  | [67]  |
| Plasma                | Ratte Sprague-Dawley | 500 mg $\text{kg}^{-1}$ p.o.                               | einmalig                 | 0.16 $\pm$ 0.03  | [67]  |
| Plasma                | Ratte Wistar         | 340 mg $\text{kg}^{-1}$ , Gavage                           | einmalig                 | 0.0065 $\pm$ 0.0045  | [83]  |
| Serum                 | Ratte Albino Wista   | 1 g $\text{kg}^{-1}$ p.o.                                  | 7 Tage                   | 1.36   | [82]  |
| Serum                 | Ratte Albino Wistar  | 2 g $\text{kg}^{-1}$ , oral                                | einmalig                 | 3.66 $\pm$ 0.62  | [55]  |
| Serum                 | Ratte Albino Wistar  | 500 mg $\text{kg}^{-1}$                                    | einmalig                 | 227.5 $\pm$ 14.82  | [71]  |
| Blut                  | Ratte Albino Wistar  | 2.0–2.7 g $\text{kg}^{-1}$ , Gavage                        | einmalig                 | n.n.   | [68]  |
| Leber                 | Ratte Sprague-Dawley | 1 g $\text{kg}^{-1}$ , Gavage                              | einmalig                 | $\approx$ 0.41   | [66]  |
| Leber                 | Ratte F344           | $\approx$ 1.2 g $\text{kg}^{-1}$ , Diät                    | 14 Tage                  | 0.8 $\pm$ 0.3  | [259] |
| Leber                 | Ratte Albino Wistar  | 2.0–2.7 g $\text{kg}^{-1}$ , Gavage                        | einmalig                 | n.n.   | [68]  |
| Leber                 | Ratte F344           | 2%, Diät,  | 3 h, einmalig            | $\approx$ 0.1  | [259] |
|                       |                      | 500 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.g. per Gavage                  | oder 7 Tage              |  |       |
| Galle                 | Ratte Sprague-Dawley | 1 g $\text{kg}^{-1}$ , Gavage                              | einmalig                 | $\approx$ 2.7  | [66]  |
| Niere                 | Ratte                | 1 g $\text{kg}^{-1}$ , Gavage                              | einmalig                 | $\approx$ 0.41   | [66]  |
|                       | Sprague-Dawley       |  |                          |  |       |
| Niere                 | Ratte Albino Wistar  | 2.0–2.7 g $\text{kg}^{-1}$ , Gavage                        | einmalig                 | n.n.   | [68]  |
| Colon mucosa          | Ratte F344           | $\approx$ 1.2 g $\text{kg}^{-1}$ , Diät                    | 14 Tage                  | 1800 $\pm$ 800   | [259] |
| Mucosa                | Ratte F344           | 2%, Diät   | 3 h                      | 279 $\pm$ 295  | [259] |
| Mucosa                | Ratte F344           | 500 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.g. per Gavage                  | einmalig                 | 1.7 $\pm$ 0.9  | [259] |
| Mucosa                | Ratte F344           | 2%, Diät   | 7 Tage                   | 482 $\pm$ 412  | [259] |
| Mucosa                | Ratte F344           | 500 mg $\text{kg}^{-1}$ , i.g. per Gavage                  | 7 Tage                   | 18 $\pm$ 24  | [259] |
| Serum                 | Mensch               | 2 g $\text{kg}^{-1}$ , oral                                | einmalig                 | 0.016 $\pm$ 0.014  | [55]  |
| Serum                 | Mensch               | 4–8 g/Tag, oral  | 3 Monate                 | 0.51 $\pm$ 0.11–1.77 $\pm$ 1.87  | [54]  |
| Serum                 | Mensch               | 10–12 g, oral  | einmalig                 | $\approx$ 0.15   | [58]  |
| Plasma                | Mensch               | 36–180 mg/Tag, p.o.  | 4 Monate                 | n.n.   | [56]  |
| Plasma                | Mensch               | 450–3600 mg/Tag, p.o.                                      | 4 Monate                 | n.n.–0.011 $\pm$ 0.0006  | [57]  |
| Plasma                | Mensch               | 10–12 g, oral  | einmalig                 | n.n.   | [65]  |
| Leber                 | Mensch               | 450–3600 mg/Tag, oral                                      | 1 Woche                  | n.n.   | [59]  |
| Kolorektum            | Mensch               | 450–3600 mg/Tag, oral                                      | 1 Woche                  | 0–19.6 $\pm$ 14.8  | [60]  |



**Schema 11.** Phase-I- und Phase-II-Metabolismus des Curcumins bei Labornagern und Menschen.<sup>[42]</sup>



**Schema 12.** Chemische Struktur des Hauptalkaloids Piperin in schwarzem Pfeffer.

Der Einsatz von Curcumin-Phospholipid- oder Curcumin-Phosphatidylcholin-Komplexen erhöht die Absorption von Curcumin nach oraler Applikation bei Ratten.<sup>[82–85]</sup> Im Plasma sowie in der Leber waren die Curcumingehalte um bis zu 5-fach höher im Vergleich zur Kontrolle, der nur Curcumin appliziert wurde.<sup>[83]</sup>

### 3.2. Toxizität

Curcumin wurde seitens des gemeinsamen FAO/WHO-Sachverständigenausschusses für Lebensmittelzusatzstoffe (Joint FAO/WHO Expert Committee on Food Additives; JECFA) und des Wissenschaftlichen Lebensmittelausschusses der EU-Kommission (Scientific Committee for Food; SCF) bewertet. Das JECFA veröffentlichte für Curcumin im Jahr 2004 einen ADI-Wert (acceptable daily intake) von 0–3 mg kg<sup>-1</sup> KG/Tag. Ein ADI-Wert von 3 mg kg<sup>-1</sup> KG/Tag wurde basierend auf dem NOAEL (no observed adverse effect level) von 250–320 mg kg<sup>-1</sup> KG/Tag festgelegt.<sup>[19]</sup> Seitens des SCF wurde für Curcumin hingegen kein ADI-Wert festgelegt.<sup>[19,36]</sup> Curcumin stellt nach der Richtlinie 67/548/EWG kein gefährliches Produkt für Mensch und Umwelt dar.<sup>[25]</sup> JECFA bewertete vier akute orale Toxizitätsstudien bei Mäusen und Ratten. So wurde bei Mäusen ein LD<sub>50</sub>-Wert für Curcumin von 2 bis über 10 g kg<sup>-1</sup> KG und bei Ratten 5 bis über 10 g kg<sup>-1</sup> KG festgelegt.<sup>[19]</sup>

*Curcuma* wird in Indien sowie in einigen anderen asiatischen Ländern praktisch täglich verzehrt. So beträgt in Nepal die maximale *Curcuma*-Aufnahme ca. 1.5 g pro Tag (entsprechend ca. 50 mg Curcumin) und in Indien sogar 2.0–2.5 g pro Tag (entsprechend max. ca. 100 mg Curcumin).<sup>[6,54,86]</sup> In klinischen Studien beim Menschen werden hingegen auch pharmakologisch wirksame Curcumin-Konzentrationen eingesetzt, die die Aufnahme von Curcumin über die normale Diät deutlich überschreiten. In mehreren Phase-I-Studien wurden bei einer oralen Gabe von bis zu 12 g Curcumin pro Tag (200 mg kg<sup>-1</sup> KG) über einen Zeitraum von bis zu vier

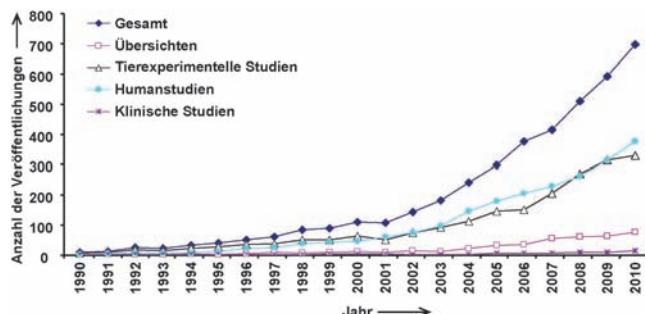
Monaten häufig keine schädlichen Effekte auf den menschlichen Organismus nachgewiesen.<sup>[54–56,58]</sup> Bei 2 von 15 Probanden führte jedoch die tägliche Aufnahme von Curcumin zur Diarrhoe (Grad 1 bis 2) und bei einem Probanden zu Übelkeit (Grad 2).<sup>[57]</sup> In einer Studie von Lao et al. wurde ebenfalls die Sicherheit hoher Curcumin-Dosen (12 g/Tag) geprüft. Bei 7 von 24 Probanden kam es zur Diarrhoe, Hautausschlag sowie Kopfschmerzen (Grad 1) und gelbem Faeces.<sup>[58]</sup>

Insgesamt kann gefolgert werden, dass Curcumin beim Verzehr über die Diät keine oder nur eine sehr geringe Toxizität aufweist. Bei sehr hoher Dosierung, wie diese in klinischen Studien eingesetzt wird, sind Nebenwirkungen nicht völlig auszuschließen. Auch bei der Entwicklung funktioneller Lebensmittel, die mit Curcumin supplementiert werden, sowie von Nahrungsergänzungsmitteln, sollten Sicherheitsaspekte grundsätzlich berücksichtigt werden.

### 4. Biologische Wirkungen und molekulare Targets des Curcumins

Bereits vor mehreren tausend Jahren wurde *Curcuma* als Heilpflanze genutzt. In der traditionellen indischen Medizin (Ayurveda) sowie in der chinesischen Medizin wird die Behandlung von Entzündungen mittels *Curcuma* beschrieben.<sup>[87]</sup> Der erste wissenschaftliche Artikel zur Behandlung von Gallenerkrankungen durch *Curcuma* wurde 1937 veröffentlicht.<sup>[88]</sup> Bis zum Jahr 1990 sind in der medizinischen Datenbank Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=curcumin>, zuletzt aufgerufen am 27.09.2011) unter dem Schlagwort „Curcumin“ 73 Artikel zu finden. In den letzten 20 Jahren ist die Anzahl der Veröffentlichungen zum Thema „Curcumin“ (insgesamt 4055 Artikel, davon 402 Übersichtsartikel, 2042 Artikel zu Studien an Tieren, 2116 Artikel zu Humanstudien und 59 Artikel zu klinischen Studien) rasant angestiegen (Abbildung 3). So finden sich in Pubmed nur für das Jahr 2010 unter dem Stichpunkt „Curcumin“ ca. 700 gelistete Artikel. Die Anzahl abgeschlossener klinischer Studien (Phase I, II und III) ist derzeit relativ gering. Auf der Website der US National Institutes of Health (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=curcumin>, zuletzt aufgerufen am 20.10.2011) sind derzeit insgesamt 62 Phase-I-, -II- und -III-Studien angemeldet.

*Curcuma* werden viele mögliche gesundheitsfördernde Effekte wie antioxidative, antibakterielle, entzündungshemmende, schmerzlindernde, wundheilende und verdauungs-



**Abbildung 3.** Anzahl der Veröffentlichungen unter dem Stichwort „Curcumin“ ab 1990. Quelle: Pubmed (<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed?term=curcumin>, zuletzt aufgerufen am 27.09.2011)

fördernde Eigenschaften zugesprochen. Ebenso werden antikanzerogene und neuroprotektive Wirkungen des Curcumins untersucht.<sup>[1,8]</sup>

Im Folgenden werden radikalfangende, antioxidative, entzündungshemmende, antikanzerogene und neuroprotektive Eigenschaften des Curcumins genauer dargestellt.

#### 4.1. Radikalfangende und zelluläre antioxidative Eigenschaften über die Induktion des Nrf2-Signalweges

Das Vorhandensein der phenolischen Gruppen, des  $\beta$ -Diketons und der Methoxygruppen leisten einen Beitrag zur radikalfangenden Aktivität des Curcumins. Einige Autoren postulieren, dass die radikalfangenden Eigenschaften von Curcumin auf dessen phenolische Gruppen zurückzuführen sind.<sup>[89,90]</sup> Die höchste radikalfangende Aktivität wurde bei Verbindungen beobachtet, bei denen die phenolische Hydroxygruppe durch Elektronendonoren wie zwei Methoxygruppen in der *ortho*-Position gehindert ist.<sup>[5,91–93]</sup> So ist Curcumin ein stärkerer Radikalfänger als Demethoxycurcumin und Bisdemethoxycurcumin.<sup>[91,94]</sup> Demgegenüber erniedrigen elektronenziehende Gruppen wie die Nitrogruppe die radikalfangenden Eigenschaften.<sup>[5]</sup> Ebenso ist das Vorliegen der Enolform in wässriger Lösung eine wichtige Voraussetzung für die radikalfangenden Eigenschaften.<sup>[24]</sup> In der Ketoform des Curcumins macht die Methylengruppe des  $\beta$ -Diketons (Heptadienon) die radikalfangenden Eigenschaften des Curcumins aus.<sup>[31]</sup> Aufgrund des  $\beta$ -Diketons sind Curcumin-Analoga gute Superoxid- und DPPH(1,1'-Diphenyl-2-picrylhydrazyl)-Radikalfänger.<sup>[95]</sup> Das Vorhandensein des  $\beta$ -Diketons ist jedoch nicht ausreichend für die radikalfangende Aktivität.<sup>[96]</sup> Nach Jovanovic et al. sowie Litwinienko und Ingold sind sowohl die zentralen Wasserstoffatome des Methylens als auch die Wasserstoffatome der phenolischen Hydroxygruppe an der Bildung der Phenoxyradikale beteiligt.<sup>[96,97]</sup> Auch Youssef et al. zeigten, dass die radikalfangende Aktivität mit dem Vorhandensein der Methylengruppe und der Hydroxygruppe in der *para*-Stellung steigt.<sup>[93]</sup> Darüber hinaus wird die radikalfangende Eigenschaft durch die Anzahl sowie das Substitutionsmuster der Hydroxygruppen am Benzolring gesteigert.<sup>[95]</sup> Des Weiteren wurde gezeigt, dass phenolische Analoga des Curcumins potenter gegenüber der Hemmung der Lipidperoxidation sind und eine stärkere

radikalfangende Aktivität beim DPPH- und ABTS<sup>+</sup>-Test (2,2'-Azinobis(3-ethyl-benzothiazolin-6-sulfonsäure)) als nicht-phenolische Analoga zeigen.<sup>[92]</sup>

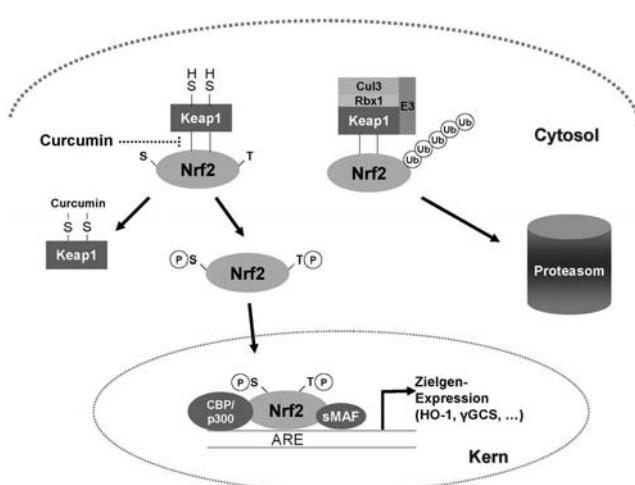
Die radikalfangende Eigenschaft wurde ebenso für synthetische Curcumin-Analoga mit sieben C-Atomen in der „Brücke“ (wie das Curcumin selbst) sowie mit drei und fünf „Brücken-C-Atomen“ mittels ABTS<sup>+</sup> und FRAP (ferric reducing antioxidant power) bestimmt. Es wurden der Einfluss der Substitution der Benzolringe und das Vorhandensein der zentralen Methylen-Wasserstoffatome auf die radikalfangende Eigenschaft untersucht. So zeigte die reduzierte Form von Curcumin, das Tetrahydrocurcumin, im ABTS<sup>+</sup>-Test weitaus die stärksten radikalfangenden Eigenschaften. Folglich ist die Anwesenheit von Enonen oder Dienonen für die radikalfangenden Eigenschaften nicht erforderlich. Auch Analoga ohne Methoxygruppen und das Isomer des Curcumins zeigen radikalfangende Eigenschaften. Ebenso zeigen Curcumin-Analoga mit drei und fünf Brücken-C-Atomen teilweise eine höhere radikalfangende Aktivität als die Bezugssubstanz Trolox (wasserlösliches Derivat des Vitamin E). Die radikalfangende Aktivität von Curcuminoiden wurde auch bei Verbindungen beobachtet, die einen unsubstituierten Benzolring und eine Dienon-Struktur besitzen oder deren zentrale Methylengruppe mit einem Alkylrest substituiert ist. Dagegen sind Verbindungen mit zwei Alkylresten inaktiv. Ebenso sind Verbindungen, die weder einen unsubstituierten Benzolring noch eine zentrale Methylengruppe mit Alkylrest aufweisen, inaktiv.<sup>[98]</sup>

Curcumin, bestehend aus zwei Monomereinheiten Ferulasäure, und sein Monomer Ferulasäure wurden in eigenen Untersuchungen auf radikalfangende Eigenschaften hin untersucht.<sup>[99]</sup> Als Testsysteme dienten der TEAC- (trolox equivalent antioxidant capacity), der FRAP- und der ORAC-Test (oxygen radical absorbance capacity). Interessanterweise sind die radikalfangenden Eigenschaften gemäß TEAC-, FRAP- und ORAC-Test des Curcumins geringer als die seines Monomers Ferulasäure. Die Ergebnisse sind in Tabelle 3 zusammengefasst. In eigenen Zellkulturstudien waren die antioxidativen Effekte von Curcumin jedoch wesentlich höher als die von Ferulasäure. Dies lässt darauf schließen, dass Curcumin endogene antioxidative Schutzsysteme (über genregulatorische Mechanismen) induziert. Eine bedeutende Rolle spielt dabei der redoxregulierte Transkriptionsfaktor Nrf2 (nuclear factor (erythroid-derived 2)-like 2). Die Nrf2-Signaltransduktionskaskade und potentielle Angriffspunkte des Curcumins in diesem Signalweg sind in Abbildung 4 schematisch dargestellt.

Nrf2 ist ein redoxsensitiver Transkriptionsfaktor, der im basalen Zustand im Cytoplasma an seinen Inhibitor Keap1 gebunden ist.<sup>[100]</sup> Die Aktivierung von Nrf2 und damit die

**Tabelle 3:** Radikalfangende Eigenschaften des Curcumins und Ferulasäure bestimmt durch TEAC- (bezogen auf Trolox), FRAP- (bezogen auf Vitamin C) und ORAC-Test (bezogen auf Trolox).

|      | Curcumin<br>[ $\mu\text{M mg}^{-1}$ ] | Ferulasäure<br>[ $\mu\text{M mg}^{-1}$ ] | p-Wert |
|------|---------------------------------------|--|--------|
| TEAC | $1.46 \pm 0.02$                       | $9.91 \pm 0.16$                          | 0.001  |
| FRAP | $2.67 \pm 0.01$                       | $6.68 \pm 0.34$                          | 0.004  |
| ORAC | $13.8 \pm 3.10$                       | $782 \pm 146$                            | 0.002  |



**Abbildung 4.** Keap1-Nrf2-Signalweg. Nrf2 ist ein Transkriptionsfaktor der die Genexpression von antioxidativen und Phase-II-Enzymen reguliert. Im basalen Zustand wird Nrf2 im Cytoplasma durch seinen Repressor Keap1 gebunden. Die durch den Cul3/Rbx1/E3 Ubiquitin-Ligase-Komplex vermittelte Polyubiquitinierung von Nrf2 leitet den proteasomalen Abbau des Proteins ein. In Gegenwart eines Induktors, wie Curcumin, wird die Bindung zwischen Keap1 und Nrf2 gestört, und es kommt durch Oxidation oder kovalente Modifikation zu einer Veränderung der reaktiven Cysteine in Keap1. Dadurch transloziert Nrf2 in den Zellkern, wo es mit den smallMaf-Proteinen ein Heterodimer bildet und zusammen mit dem Cofaktor CBP/p300 an das ARE der DNA bindet und die Zielgenexpression von beispielsweise HO1 induziert. Darüber hinaus kann auch eine Phosphorylierung von Nrf2 am Serin (S) und Threonin (T) durch verschiedene Kinasen wie PI3K, PKC, JNK und ERK die Freisetzung des Nrf2 von Keap1 vereinfachen. Modifiziert nach Lit. [250, 251].

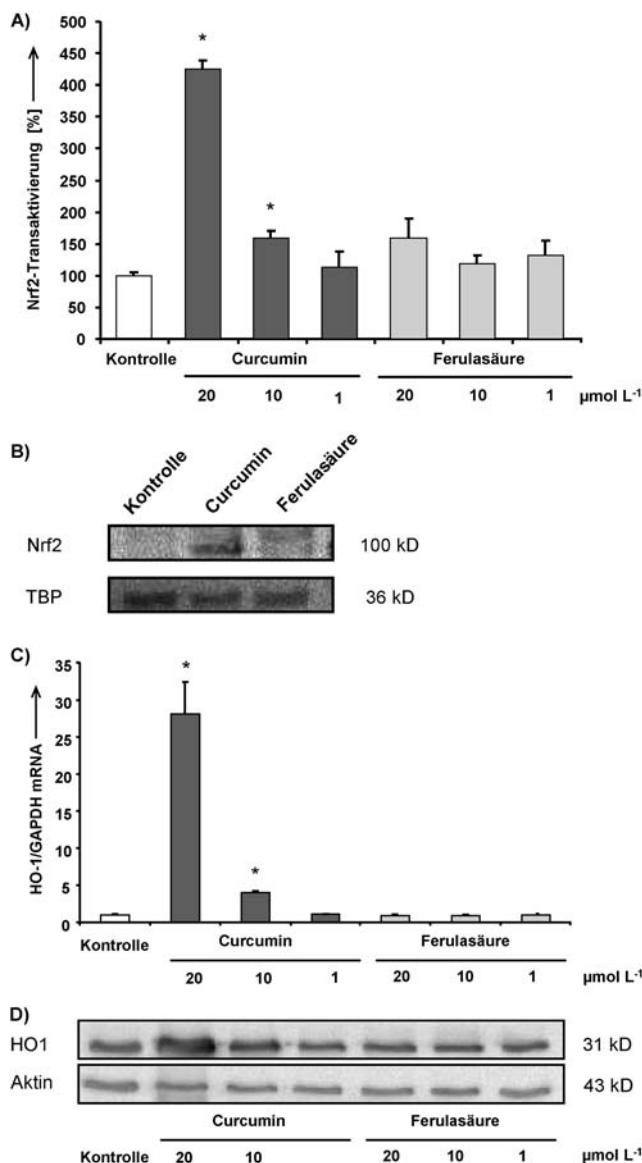
Translokation in den Kern, wo Nrf2 als Heterodimer an das antioxidative responsive Element (ARE) der DNA bindet und die Zielgenexpression initiiert, kann über verschiedene Wege erfolgen.<sup>[101]</sup> Durch Elektrophile können die Cysteinreste des Keap1 modifiziert werden, wodurch Nrf2 freigesetzt wird und in den Kern translozieren kann.<sup>[102, 103]</sup> Weiterhin kann Nrf2 aus dem Nrf2-Keap1-Komplex über verschiedene Kinase-Signalwege wie p38, ERK (extrazelluläre signalregulierte Kinase) oder JNK (cJun-NH2-terminale Kinase) gelöst werden.<sup>[104–106]</sup> Balogun und Mitarbeiter zeigten, dass die in Nierenepithelzellen durch eine Curcumin-Behandlung hervorgerufene Induktion der Hämoxigenase 1 (HO1) über die Aktivierung von Nrf2 vermittelt wird.<sup>[107]</sup> HO1 ist ein Enzym mit antioxidativer Wirkung, welches ubiquitär exprimiert wird. Es katalysiert den Abbau von Häm zu Kohlenmonoxid, Eisen und Biliverdin.<sup>[108]</sup> Balstad und Mitarbeiter (2010)<sup>[109]</sup> beobachteten für Curcumin eine zeit- und dosisabhängige Induktion der Transaktivierung von Nrf2 in HepG2-Leberzellen *in vitro*. Darüber hinaus wiesen die Autoren auch *in vivo* an transgenen Mäusen, die ein ARE in Kombination mit einem Luciferase-Plasmid exprimieren, einen zeitabhängigen Anstieg der Nrf2-Transaktivierung nach intraperitonealer Curcumin-Injektion nach.<sup>[109]</sup> Auch eigene Untersuchungen in murinen NIH3T3-Fibroblasten weisen auf eine Nrf2-aktivierende Wirkung von Curcumin hin. Curcumin wurde dabei im Vergleich zu seinem Monomer Ferulasäure untersucht.<sup>[99]</sup> NIH3T3-Zellen wurden zunächst mit einem

Nrf2-abhängigen Luciferase-Plasmid transfiziert. Anschließend wurden die Zellen mit unterschiedlichen Konzentrationen Curcumin (1, 10, 20  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) und Ferulasäure (1, 10, 20  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) behandelt. Curcumin führte zu einem signifikanten dosisabhängigen Anstieg der Nrf2-Transaktivierung im Vergleich zu unbehandelten Kontrollzellen. Eine Behandlung mit Ferulasäure hatte hingegen keine Auswirkungen auf die Nrf2-Aktivität in NIH3T3-Fibroblasten (Abbildung 5A).<sup>[99]</sup> Diese Beobachtungen konnten auf Proteinebene bestätigt werden. Eine Inkubation von NIH3T3-Zellen mit entweder Curcumin oder Ferulasäure führte unter Curcumin-Behandlung zu einem deutlichen Anstieg der nukleären Nrf2-Proteinspiegel. Ferulasäure hatte auf den Nrf2-Proteinspiegel im Kern wiederum keinen Einfluss (Abbildung 5B).<sup>[99]</sup> Zusätzlich wurde in diesen Zellen der Einfluss von Curcumin und Ferulasäure auf das Nrf2-Zielgen HO1 untersucht. Die Zellen wurden wiederum mit unterschiedlichen Konzentrationen Curcumin und Ferulasäure behandelt. Eine Behandlung mit Curcumin führte zu einem signifikanten dosisabhängigen Anstieg der mRNA-Spiegel von HO1 im Vergleich zu unbehandelten Zellen (Abbildung 5C).<sup>[99]</sup> Der Anstieg der mRNA-Spiegel von HO1 bildet sich auch auf Proteinebene ab (Abbildung 5D).<sup>[99]</sup> Hier führte eine Behandlung mit Curcumin zu einem deutlichen Anstieg der Proteinbande von HO1 im Western-Blot. Bei einer Behandlung der Zellen mit Ferulasäure blieb sowohl auf mRNA- als auch auf Proteinebene eine Induktion der HO1 aus (Abbildung 5C,D).<sup>[99]</sup> Diese Daten weisen sehr deutlich darauf hin, dass die zellulären antioxidativen Wirkungen des Curcumins nicht auf sein Monomer Ferulasäure zurückgeführt werden können. Es scheint seine biologischen Wirkungen nur in Form des Curcumin-Moleküls, also als Dimer der Ferulasäure zu vermitteln.

Curcumin induziert nicht nur HO1 sondern gleichermaßen auch das antioxidative Enzym Paraoxonase 1 (PON1). PON1 wird vor allem in der Leber synthetisiert und zirkuliert im Blut gebunden an HDL.<sup>[110]</sup> PON1 verhindert bzw. verzögert die Oxidation von LDL und vermittelt somit antiatherogene Effekte.<sup>[111]</sup> Die Oxidation des LDL wird als Schlüsselereignis der Atherogenese angesehen. Substrate der PON sind Paraoxon und Phenylacetat, die zur Aktivitätsmessung eingesetzt werden. Abbildung 6 zeigt die dosisabhängige Curcumin-vermittelte Induktion der PON1-Transaktivierung in Huh7-Leberzellen. Im Gegensatz zu Curcumin wird PON1 nicht durch Ferulasäure induziert.<sup>[99]</sup>

Glutathion (GSH) ist ein Tripeptid bestehend aus Glutaminsäure, Cystein und Glycin und das wichtigste cytosolische Antioxidans.<sup>[112]</sup> Das Schlüsselenzym der GSH-Biosynthese ist die  $\gamma$ -Glutamylcysteinsynthetase ( $\gamma$ GCS), welche wiederum unter transkriptioneller Kontrolle von Nrf2 steht.<sup>[113, 114]</sup> Analog den Effekten bei HO1<sup>[107]</sup> und PON1<sup>[110]</sup> lässt sich GSH<sup>[115]</sup> durch Curcumin nicht aber durch Ferulasäure induzieren (Abbildung 7).<sup>[99]</sup> Neben der Induktion antioxidativer Schutzsysteme wie HO1, PON1 und GSH sowie Phase-II-Enzymen<sup>[116]</sup> über Nrf2-abhängige Signalwege scheint Curcumin auch entzündungshemmende Effekte zu vermitteln (Abbildung 8). Dabei spielt der Transkriptionsfaktor NF $\kappa$ B die Rolle als zentraler Schalter in der Entzündungsreaktion.<sup>[117]</sup>

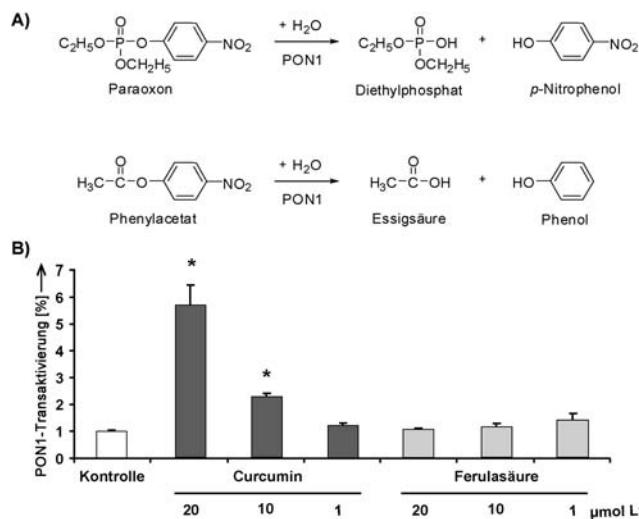
## Curcumin



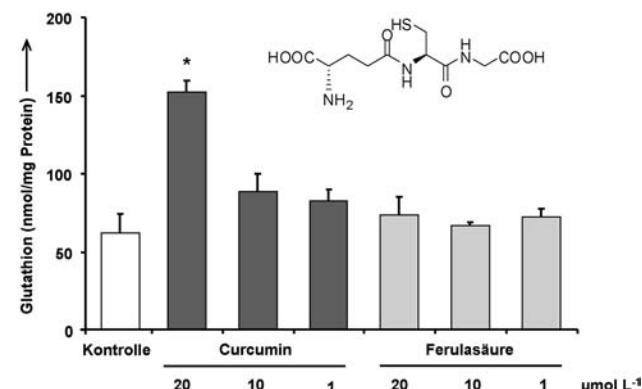
**Abbildung 5.** A) Nrf2-Transaktivierung nach 24 h Inkubation mit Curcumin (20, 10 und 1  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) und Ferulasäure (20, 10 und 1  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) in transient transfizierten NIH3T3-Fibroblasten (Mittelwert + S.E.M., zwei Zellkulturpassagen im Triplikat, Methode siehe Lit. [252], \* $p \leq 0.05$ , Man-Whitney U). B) Nukleäre Nrf2-Proteinspiegel nach 6 h Behandlung von NIH3T3-Fibroblasten mit Curcumin (20  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) und Ferulasäure (20  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) mittels Western-Blot-Verfahren (Methode siehe Lit. [253]). TATA-bindendes Protein (TBP) wurde als Ladekontrolle verwendet. C) HO1-Genexpression und D) HO1-Proteinexpression nach 12 h bzw. 24 h Inkubation von NIH3T3-Fibroblasten mit Curcumin (20, 10 und 1  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) und Ferulasäure (20, 10 und 1  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) bestimmt mittels Echtzeit-PCR und Western-Blot (Mittelwert + S.E.M., zwei Zellkulturpassagen im Duplikat, Methode siehe Lit. [252], \* $p \leq 0.05$ , Man-Whitney U). Aktin wurde als Western-Blot-Ladekontrolle verwendet.

### 4.2. Nukleärer Faktor $\kappa$ B und entzündungshemmende Effekte des Curcumins

Der nukleäre Faktor  $\kappa$ B (NF $\kappa$ B) ist ein eukaryotischer, ubiquitär exprimierter Transkriptionsfaktor, der für die Regulation einer Vielzahl von Genen zuständig ist.<sup>[118]</sup> Es sind

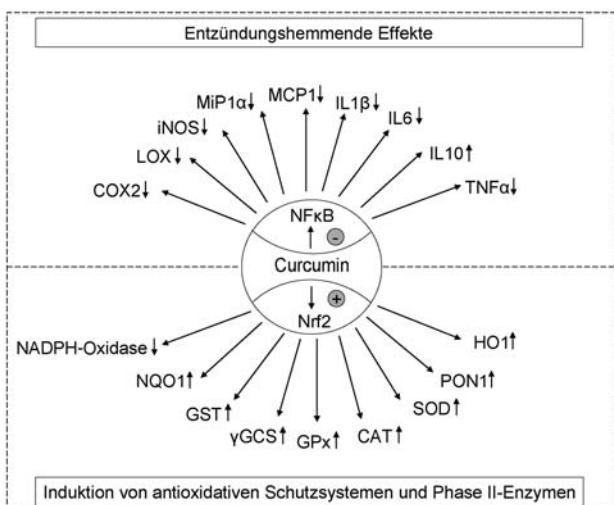


**Abbildung 6.** A) Hydrolyse von Paraoxon und Phenylacetat durch Paraonase 1. B) Dosisabhängige Induktion der Transaktivierung von PON1 in stabil transfizierten humanen Huh-7-Leberzellen (Hepatozyten) nach Inkubation mit Curcumin (20, 10 und 1  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) und Ferulasäure (20, 10 und 1  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ). (Mittelwert + S.E.M.,  $n=3$ , \* $p \leq 0.05$ , ANOVA).



**Abbildung 7.** Glutathionkonzentration in Huh-7-Leberzellen (Hepatozyten) nach 24 h Behandlung mit Curcumin (20, 10 und 1  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) und Ferulasäure (20, 10 und 1  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) (Mittelwert + S.E.M., eine Zellkulaturpassage in Duplikat bzw. Triplikat, Methode siehe Lit. [254], \* $p \leq 0.05$ , einfaktorielle ANOVA nach Transformation (sqrt), Dunnett-Post-Hoc-Test).

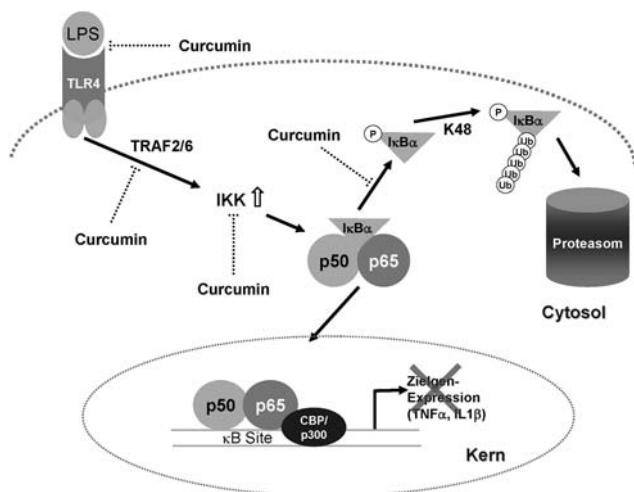
fünf Untereinheiten für NF $\kappa$ B beschrieben: p50 (NF $\kappa$ B1), p52 (NF $\kappa$ B2), p55 (RelB), p65 (RelA) und c-Rel (Rel).<sup>[117]</sup> Wird NF $\kappa$ B durch Stimuli wie z. B. bakterielles Lipopolysaccharid (LPS) oder pro-inflammatorische Cytokine aktiviert, transloziert dieser in den Zellkern und initiiert die Expression verschiedener NF $\kappa$ B-Zielgene, wie TNF $\alpha$  (Tumornekrosefaktor  $\alpha$ ) und IL1 $\beta$  (Interleukin 1 $\beta$ ).<sup>[117]</sup> Diese Entzündungs-moleküle sind an der Steuerung inflammatorischer Vorgänge, der Zellproliferation, der Transformation sowie der Tumorentstehung beteiligt.<sup>[119,120]</sup> In verschiedenen Zellkulturstudien wird eine Hemmung des Transkriptionsfaktors NF $\kappa$ B durch Curcumin beschrieben.<sup>[121–127]</sup> In H-RS-Zellen (Hodgkin- und Reed-Sternberg-Zellen) zeigten Mackenzie und Mitarbeiter (2008), dass Curcumin von den Zellen aufge-



**Abbildung 8.** Biologische Wirkungen des Curcumins. Entzündungshemmende Effekte des Curcumins werden teilweise durch Inhibierung des Transkriptionsfaktors NF $\kappa$ B vermittelt. Die Induktion antioxidativer Schutzsysteme und von Phase-II-Enzymen erfolgt durch die Curcumin-vermittelte Induktion des Nrf2-Signalwegs.

nommen wird und in diesen Zellen die NF $\kappa$ B-DNA-Bindung sowie die Expression von NF $\kappa$ B-Zielgenen hemmt.<sup>[127]</sup> Der klassische NF $\kappa$ B-Signalweg ist in Abbildung 9 dargestellt.

Curcumin hat in der Behandlung entzündlicher Erkrankungen eine lange Tradition.<sup>[128]</sup> In mehreren In-vitro- und In-



**Abbildung 9.** Klassischer NF $\kappa$ B-Signalweg. Durch verschiedene Stimuli, wie LPS, kann der klassische NF $\kappa$ B-Signalweg induziert angeschoben werden. Zunächst werden die Adapterproteine TRAF2 und TRAF6 aktiviert, wodurch der IKK aktiviert wird. Dieser besteht aus den zwei katalytischen Untereinheiten IKK $\alpha$  und IKK $\beta$  sowie der regulatorischen Untereinheit IKK $\gamma$ /NEMO und phosphoryliert – nach Aktivierung – die I $\kappa$ B-Proteine, welche das p50/p65-Heterodimer im Cytoplasma zurückhalten. Während es dadurch zur Freisetzung des p50/p65-NF $\kappa$ B-Dimers kommt, wird das phosphorylierte I $\kappa$ B-Protein an K48 polyubiquitiert und für den proteasomalen Abbau markiert. Das p50/p65-Heterodimer transloziert in den Kern, wo es zusammen mit dem Co-faktor CBP/p300 an die κB-Stelle der DNA bindet und die Expression von Zielgenen wie TNF $\alpha$  und IL1 $\beta$  induziert. In Gegenwart von Curcumin kann der NF $\kappa$ B-Signalweg an verschiedenen Stellen moduliert werden (gestrichelte Linie) wodurch die Zielgenexpression unterbleibt. Modifiziert nach Lit. [255–257].

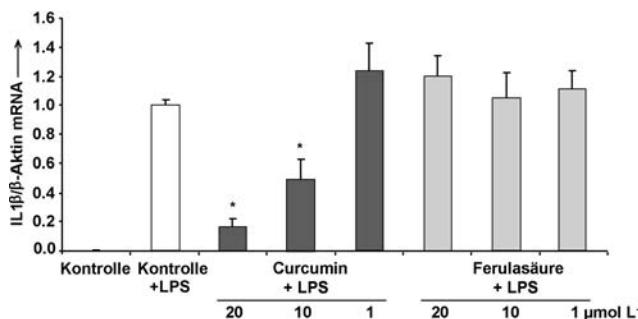
vivo-Studien wurden entzündungshemmende Effekte des Curcumins postuliert.<sup>[6,129]</sup> Jancinova und Mitarbeiter (2011)<sup>[130]</sup> beobachteten in PMA(Phorbolmyristataacetat)-stimulierten isolierten humanen neutrophilen Granulozyten (die 50–65 % der weißen Blutkörperchen ausmachen und zentral an Entzündungsreaktionen beteiligt sind) einen dosisabhängigen Anstieg der präapoptotischen und apoptotischen Zellen nach Verabreichung von Curcumin. Darüber hinaus führte die Behandlung mit ansteigenden Curcumin-Konzentrationen zu einem Anstieg der Caspase-3 Aktivität. Die Autoren zeigten in einem experimentellen Arthritis-Rattenmodell, dass die Applikation von Curcumin die Aktivität neutrophiler Granulozyten signifikant hemmt. Curcumin wirkt also Entzündungsreaktionen im Tiermodell entgegen. Auch in der Niere wurde ein entzündungshemmender Effekt von Curcumin beschrieben. So wurde in Mäusen beobachtet, dass eine Curcumin-Injektion vor einer intraperitonealen LPS-Injektion zu einer Hemmung der LPS-induzierten renalen mRNA-Spiegel von MCP-1 (monocyte chemoattractant protein 1) führte.<sup>[131]</sup> In mechanistischen Studien an der humanen Nierenepithelzelllinie HK-2 konnten die Autoren zeigen, dass die LPS-induzierte mRNA- und Proteinexpression von MCP-1 und Interleukin 8 (IL8) durch eine Behandlung mit Curcumin reduziert wurde. Auch die LPS-induzierte NF $\kappa$ B-DNA-Bindung wurde durch Inkubation mit Curcumin aufgehoben. Die Autoren begründen die entzündungshemmende Wirkung des Curcumins über eine Hemmung der NF $\kappa$ B-DNA-Bindung sowie über eine Abnahme der renalen mRNA-Spiegel von MCP-1.<sup>[131]</sup>

Das Gram-negative Bakterium *Helicobacter pylori* siedelt sich im Magen an und ist für viele gastroduodenale Erkrankungen wie Gastritis, Magengeschwüre und Magenkrebs mit verantwortlich. Die International Agency for Research on Cancer hat *H. pylori* als Karzinogen der Klasse I eingestuft.<sup>[132,133]</sup> Sowohl in mit *H. pylori* infizierten Zellen<sup>[134,135]</sup> als auch in mit *H. pylori* infizierten Mäusen<sup>[132,135]</sup> wurde eine Wachstumshemmung des Bakteriums durch Curcumin beobachtet. Protektive Effekte des Curcumins gegenüber *H. pylori* könnten durch eine Abschwächung der DNA-Bindung von NF $\kappa$ B,<sup>[134]</sup> durch eine Hemmung der pro-inflammatorischen Moleküle MMP-3 (Matrix-Metalloprotease 3) und MMP-9 (Matrix-Metalloprotease 9) oder auch durch verringerte Spiegel pro-inflammatorischer Moleküle wie TNF $\alpha$ , IL1 $\beta$ , iNOS (induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase) und IL8 bedingt sein.<sup>[135]</sup> Allerdings konnte in einer Studie an mit *H. pylori* infizierten Probanden dieser Effekt für Curcumin nicht bestätigt werden.<sup>[136]</sup>

In einem Mausmodell für Ileitis (Entzündung des untersten Teiles des Dünndarms) zeigten Bereswill und Mitarbeiter<sup>[137]</sup> einen entzündungshemmenden Effekt von Curcumin. Auch Studien von Murphy und Mitarbeitern (2011)<sup>[138]</sup> sowie von Villegas und Mitarbeitern<sup>[139]</sup> zeigen entzündungshemmende Effekte von Curcumin im Darm. Im Mausmodell wurde durch eine Infektion mit *Toxoplasma gondii* eine akute Ileitis hervorgerufen, anschließend erhielten die Tiere 100 mg kg<sup>-1</sup> KG Curcumin per os (orale Verabreichung) bis zu 8 Tage nach induzierter Infektion. Im Vergleich zu den mit Plazebo behandelten Tieren wurde bei Verabreichung von Curcumin ein Anstieg der regulatorischen T-Zellen sowie

eine Abnahme der T-Lymphozyten und neutrophilen Granulozyten im Ileum verzeichnet. Darüber hinaus wurde nach Behandlung mit Curcumin eine Zunahme des entzündungshemmenden Cytokins Interleukin 10 (IL10) sowie eine Abnahme der pro-inflammatorischen Cytokine IL-23p19 (Interleukin 23p19), IFN $\gamma$  (Interferon  $\gamma$ ), TNF $\alpha$ , IL6 und MCP-1 in der Mucosa des Ileums gezeigt.<sup>[137]</sup> Ähnliche entzündungshemmende Effekte des Curcumins fanden auch Villegas und Mitarbeiter (2011):<sup>[139]</sup> In einem Mausmodell für chronische Kolon-Inflammation führte eine Fütterung mit 0.6% Curcumin über 5 Wochen zur Hemmung der inflammationsassoziierten Kolon-Kanzerogenese. Auch die Entzündungsmediatoren TNF $\alpha$ , IFN $\gamma$ , COX2 (Cyclooxygenase 2) und iNOS wurden durch die Fütterung mit Curcumin im Vergleich zur Kontrollgruppe reduziert.

In der murinen Monozytenzelllinie (RAW264.7) wurde, in eigenen Untersuchungen, eine entzündungshemmende Wirkung von Curcumin bestätigt.<sup>[99]</sup> Durch Stimulation mit LPS wurden die Zellen in einen pro-inflammatorischen Zustand gebracht und mit ansteigenden Konzentrationen Curcumin und Ferulasäure behandelt. Im Vergleich zu LPS-stimulierten Kontroll-Monozyten führte eine Applikation von Curcumin zu einer dosisabhängigen Hemmung des pro-inflammatorischen Cytokins IL1 $\beta$  (Abbildung 10).<sup>[99]</sup> Das Monomer des Curcumins, die Ferulasäure, zeigte im Vergleich zu LPS-stimulierten Kontrollzellen keine Reduktion der mRNA-Spiegel von IL1 $\beta$ . Diese Ergebnisse deuten erneut darauf hin, dass Curcumin seine entzündungshemmenden Effekte als dimeres Moleköl und nicht über das Monomer vermittelt.



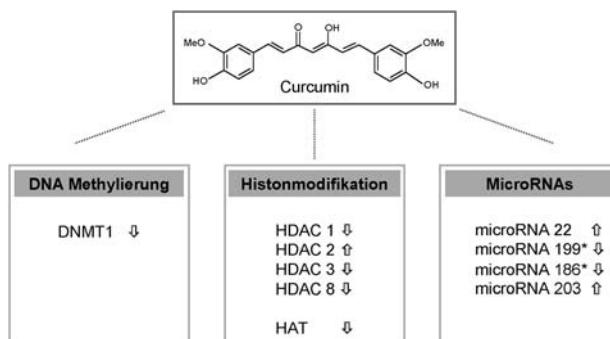
**Abbildung 10.** IL1 $\beta$ -mRNA-Expression in murinen RAW264.7-Makrophagen nach 6 h Inkubation mit Curcumin (20, 10 und 1  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) und Ferulasäure (20, 10 und 1  $\mu\text{mol L}^{-1}$ ) in Gegenwart von 100 ng  $\text{mL}^{-1}$  Lipopolysaccharid (LPS). Die relative mRNA-Konzentration wurde mit Echtzeit-PCR in Bezug auf  $\beta$ -Aktin-mRNA-Konzentration bestimmt. Die Vehikelkontrolle (0.1% Dimethylsulfoxid) plus LPS wurde als 1 definiert. (Mittelwert  $\pm$  S.E.M.,  $n=3$ ,  $*p \leq 0.05$  gegenüber der Kontrolle mit LPS, ANOVA).

### 4.3. Modulation epigenetischer Regulationsmechanismen durch Curcumin

Trotz seiner relativ geringen Bioverfügbarkeit deuten verschiedene Studien auf potentiell gesundheitsfördernde Eigenschaften des Curcumins hin.<sup>[140]</sup> Warum dies so sein könnte, scheint einerseits darin begründet, dass Curcumin infolge regelmäßiger Aufnahme aufgrund hydrophober Eigenschaften möglicherweise intrazellulär akkumuliert,<sup>[141]</sup> oder andererseits dass Curcumin über epigenetische Mecha-

nismen seine biologische Aktivität vermittelt.<sup>[142]</sup> Dafür sind eventuell nur niedrigere Wirkkonzentrationen erforderlich.<sup>[143]</sup>

Epigenetik beschreibt eine vererbbare Veränderung der Genexpression, die nicht durch eine Änderung der DNA-Sequenz zustande kommt.<sup>[144,145]</sup> Epigenetische Regulationsmechanismen umfassen, wie in Abbildung 11 dargestellt,



**Abbildung 11.** Curcumin als putativer epigenetischer Regulator. Curcumin moduliert DNA-Methylierungen (über DNMT1), Histonmodifikationen (über HDAC1, HDAC2, HDAC3, HDAC8 und HAT) und microRNAs (über microRNA-22, microRNA-199\*, microRNA-186\*, microRNA-203). Modifiziert nach Lit. [158].

Veränderungen in der DNA-Methylierung, der Histonmodifikation und der microRNA-Expression.<sup>[144,146,147,158]</sup>

#### 4.3.1. DNA-Methylierung

DNA-Methylierungen sind sowohl an der Regulierung der Genaktivität als auch am Aufbau der nukleären Struktur von Zellen beteiligt. Im Unterschied zu normalen Zellen zeigen Krebszellen häufig eine Veränderung in der DNA-Methylierung sogenannter CpG-Inseln.<sup>[148,158]</sup> Krebszellen können sowohl genomweite Hypomethylierungen als auch Promoter-Hypermethylierungen aufweisen.<sup>[146,158]</sup> An der Regulierung der DNA-Methylierung sind mehrere DNA-Methyltransferasen (DNMT1, DNMT3a, DNMT3b) beteiligt.<sup>[149,158]</sup> Liu und Mitarbeiter konnten 2009 zum ersten Mal zeigen, dass Curcumin ein DNMT1-Analog hemmen kann.<sup>[150,158]</sup> In computerbasierten Modelluntersuchungen wurde Curcumin als kompetitiver Inhibitor des katalytischen Zentrums von DNMT1 identifiziert.<sup>[151]</sup> Im Widerspruch dazu postulieren Medina-Franco und Mitarbeiter in einer früheren Untersuchung, dass Curcumin nur eine niedrige bzw. pharmakologisch nicht relevante Aktivität als DNMT1-Inhibitor aufweist.<sup>[152,158]</sup> Um diese widersprüchlichen Aussagen zu klären, sind weitere Untersuchungen notwendig.

Barve und Mitarbeiter zeigten in TRAMP-Mäusen, einem Modell für Prostatakrebs, dass eine Aufnahme einer mit 2% Curcumin angereicherten Diät über 10 bzw. 16 Wochen zu einer signifikanten Abnahme der Tumorentstehung führte.<sup>[153]</sup> TRAMP-Mäuse weisen signifikant niedrigere mRNA- und Proteinspiegel des Transkriptionsfaktors Nrf2 auf, der eine zentrale Rolle im zellulären antioxidativen Abwehrsystem spielt.<sup>[154,155]</sup> In der tumorigen murinen

TRAMP-C1-Zelllinie fanden Yu und Mitarbeiter (2010)<sup>[155]</sup> fünf methylierte CpG-Stellen in einer CpG-Insel in der Promoterregion des Nrf2-Gens, während diese in der nicht tumorigen TRAMP-C3-Zelllinie keine Methylierungen aufwiesen. Die Autoren zeigten, dass die Methylierung dieser CpG-Inseln zu einer Hemmung der transkriptionellen Aktivität von Nrf2 führt. Die Hypermethylierung dieser CpG-Stellen in TRAMP-C1-Zellen nahm durch eine Behandlung mit Curcumin signifikant ab.<sup>[156]</sup>

#### 4.3.2. Histon-Modifikation

Posttranskriptionale Histon-Modifikationen gehören ebenfalls zu den epigenetischen Mechanismen und sind an der Genregulation sowie der Kanzerogenese beteiligt.<sup>[157,158]</sup> Histone sind Bestandteile des Chromatins. Chromatin setzt sich aus Nukleosomen zusammen, welche wiederum aus mit einem DNA-Strang umwickelten Histonen, den Core-Histonen, aufgebaut sind. Die Modifikation der Histone erfolgt normalerweise am N-terminalen Ende und erleichtert oder verhindert so die Bindung von DNA-Reparatur-Proteinen und Transkriptionsfaktoren an Chromatin.<sup>[158]</sup> Core-Histone können posttranskriptional über Acetylierung, Deacetylierung, Methylierung, Phosphorylierung, Ubiquitinierung, Sumoylierung, ADP-Ribosylierung und Biotinylierung modifiziert werden.<sup>[157,158]</sup> Die durch Histon-Acetyl-Transferasen vermittelten Acetylierungen führen zu einer Genaktivierung, während es durch die von Histon-Deacetylasen kontrollierten Deacetylierungen zu einer Hemmung der Genexpression kommt.<sup>[158–160]</sup>

##### 4.3.2.1. Histon-Deacetylasen (HDACs)

Aufgrund ihrer Sequenzhomologie zu Deacetylasen in der Hefe werden die derzeit bekannten 18 humanen HDACs in vier Gruppen eingeteilt.<sup>[158,161,162]</sup> Zur Klasse I gehören HDAC 1, 2, 3 und 8, zur Klasse IIa die HDACs 4, 5, 7 und 9. In die Klasse IIb werden HDAC 6 und 10 eingeteilt. Die Klasse III repräsentiert die Sirtuine 1–7 und die Klasse IV die HDAC 11.<sup>[161,163]</sup> Verschiedene Studien zeigen, dass HDACs bei Krebskrankungen dereguliert sind.<sup>[157,164]</sup> Aus diesem Grund werden HDAC-Inhibitoren derzeit für den Einsatz in der Krebstherapie in mehreren klinischen Studien untersucht.<sup>[165–167]</sup> Auch wenn in einem In-vitro-Ansatz keine Hemmung der HDAC-Aktivität durch Curcumin beobachtet wurde,<sup>[168]</sup> identifizierten mehrere andere Studien Curcumin als Inhibitor von HDACs.<sup>[169,170–172]</sup> So konnten Bora-Tatar und Mitarbeiter in HeLa-Zellen (Epithelzellen eines Zervixkarzinoms) demonstrieren, dass, im Vergleich zu den bereits bekannten HDAC-Inhibitoren Valproinsäure und Na-triumbutyrat, eine Curcumin-Behandlung zu einer stärkeren Hemmung der HDAC führte.<sup>[158,169]</sup> In Raji-Zellen (B-Lymphozyten isoliert aus Burkitts Lymphom), die mit Curcumin inkubiert wurden, beobachteten Liu und Mitarbeiter eine Hemmung verschiedener Klasse-I-HDAC-Proteine (HDAC1, HDAC3, HDAC8), was zu einem Anstieg von acetyliertem Histon 4 führte.<sup>[158,170]</sup> Auch Chen und Mitarbeiter zeigten in Raji-Zellen, dass Curcumin dosisabhängig HDAC1 und HDAC3 hemmt. HDAC2 spielt eine zentrale

Rolle im entzündungshemmenden Wirkmechanismus von Corticosteroiden.<sup>[158,171]</sup> In Patienten mit COPD (chronic obstructive pulmonary disease) ist die HDAC2-Aktivität vermindert, wobei die Aktivitätsabnahme mit der Schwere der Krankheit einhergeht.<sup>[158,173]</sup> In einer humanen Monozyten-Zelllinie konnte die durch Zigarettenrauch und oxidative Stressoren gehemmte HDAC2-Aktivität durch Inkubation mit Curcumin wiederhergestellt werden.<sup>[158,173]</sup> Es scheint, dass Curcumin – je nach HDAC-Typ – sowohl hemmende als auch induzierende Eigenschaften aufweist.

##### 4.3.2.2 Histon-Acetyl-Transferasen (HAT)

Das Enzym HAT acetyliert Lysin-Reste an Histonen durch die Übertragung einer Acetylgruppe vom Acetyl-CoA auf das Lysin.<sup>[158]</sup> Bis heute wurde eine Vielzahl nukleärer HATs identifiziert. Auf der primären Sequenzhomologie basierend, werden diese in vier Hauptfamilien eingeteilt: Gcn5/PCAF (general control nonrepressed protein 5 and p300 associated and CBP-associated factor), MYST (steht für die Namen der Gründungsmitglieder dieser Klasse: MOZ, Ybf2/Sas3, Sas2 und Tip60), p300/CBP (300 kDa protein und CREB-binding protein) und Rtt109 (regulator des Ty1 transposition gene product 109).<sup>[174]</sup> Mehrere Studien beschreiben Curcumin als potenter HAT-Inhibitor.<sup>[26,158,168,175,176]</sup> Balasubramanyam und Mitarbeiter zeigten in Zellkulturstudien an HeLa-Zellen, dass Curcumin in der Lage ist, die p300/CBP-HAT-Aktivität spezifisch zu hemmen.<sup>[158,175]</sup> Auch Morimoto und Mitarbeiter postulieren, dass Curcumin spezifisch die p300/CBP-HAT-Aktivität präärer Cardiomyozyten der Ratte inhibiert. Die Autoren beobachteten außerdem, dass Curcumin (50 mg kg<sup>-1</sup>/d über 6 Wochen gefüttert) als spezifischer Inhibitor der p300/CBP-HAT-Aktivität vor Herzfehlern bei der Ratte schützen kann.<sup>[158,176]</sup> In Hep3B-Leberzellen führte eine Behandlung mit Curcumin zu einer dosis- und zeitabhängigen Abnahme der Histonacetylierung. Eine direkte Hemmung der HAT-Aktivität durch Curcumin wurde in einem In-vitro-Test bestätigt.<sup>[168]</sup>

##### 4.3.3. MicroRNAs

MicroRNAs sind evolutionär konservierte kleine nicht-codierende RNAs mit einer Länge von rund 22 Nukleotiden. MicroRNAs modulieren post-transkriptional die Expression verschiedener Zielgene und sind daher an einer Vielzahl zellulärer Prozesse beteiligt.<sup>[177–179]</sup> MicroRNAs sind an der Regulation von Zellzyklus, Apoptose, Zeldifferenzierung, Kanzerogenese, Metastasenbildung und Angiogenese beteiligt.<sup>[180]</sup> Es wird vermutet, dass etwa 50% der proteincodierenden Gene unter der Kontrolle von microRNAs stehen. Beim Menschen liegt die Zahl exprimierter microRNAs bei ca. 800, was etwa der Zahl von Transkriptionsfaktoren und RNA-Bindungsproteinen entspricht.<sup>[181]</sup>

Sun und Mitarbeiter zeigten in Mikroarrayanalysen, dass in humanen Pankreaskarzinomzellen eine Behandlung mit Curcumin zu einer Aufregulierung der microRNA-22 sowie zu einer Herunterregulierung der microRNA-199\* führte.<sup>[158,182]</sup> Mithilfe von Computerprogrammen, die eine

genomweite Suche von microRNA-Targets ermöglichen, wurden Östrogenrezeptor 1 (ESR1) und Transkriptionsfaktor SP1 als putative Targets der microRNA-22 identifiziert. Durch Antisense-Versuche mit microRNA-22 fanden die Autoren, dass die hemmenden Effekte von Curcumin auf ESR1 und SP1 über microRNA-22 vermittelt werden. Die Behandlung von multiwirkstoffresistenten pulmonaren Adenokarzinom-Zellen mit Curcumin führt zur Apoptose (programmierter Zelltod). Zhang und Mitarbeiter schlagen vor, dass die Curcumin-vermittelte Induktion der Apoptose über einen von microRNA-186\* abhängigen Signalweg stattfindet. Curcumin führte dabei zu einer signifikanten Herunterregulierung von microRNA-186\*.<sup>[158,183]</sup> Saini und Mitarbeiter beobachteten in Blasen-Karzinomzellen eine Induktion der Tumorsuppressor-microRNA-203 nach Inkubation mit Curcumin. Möglicherweise stellt die Hemmung spezifischer microRNAs durch Curcumin einen potentiellen therapeutischen Ansatz zur Behandlung von Krebserkrankungen dar.<sup>[158]</sup>

#### 4.4. Antikanzerogene Effekte von Curcumin

Mehrere Studien beschreiben für Curcumin antikanzerogene bzw. chemopräventive Wirkungen. Gesteuert werden diese antikanzerogenen und chemoprotektiven Effekte des Curcumins über einen direkten oder indirekten Einfluss auf Curcumin-regulierte Signaltransduktionskaskaden. Für Curcumin wurde gezeigt, dass es seine potentiell antikanzerogene Wirkungen unter anderem über einen Einfluss auf Zellzyklus,<sup>[184]</sup> p53 (Tumorsuppressoren), verschiedene Transkriptionsfaktoren wie Nrf2 und NFκB, Modulation inflammatorischer Signalkaskaden sowie Induktion der Apoptose vermittelt.<sup>[185]</sup> Interessanterweise scheint aber nicht nur Curcumin, sondern auch der Curcumin-Metabolit Tetrahydrocurcumin antikanzerogene Effekte zu vermitteln.<sup>[186]</sup>

##### 4.4.1. p53-vermittelte Signalwege

Das Tumorsuppressorprotein p53 fungiert bei zellulärem Stress als Transkriptionsfaktor, wodurch zahlreiche Zielgene wie p21Cip1 und Bax<sup>[184,187,188]</sup> sowie microRNAs wie miR-34, miR-192 und miR-145<sup>[189]</sup> reguliert werden. Die Hauptfunktion des p53 liegt in seiner tumorsupprimierenden Eigenschaft durch seine zentrale Rolle in der Regulation des Zellzyklus.<sup>[184,190]</sup> Als Antwort auf DNA-Schäden in der Zelle kann p53 den Zellzyklus blockieren und/oder die Apoptose induzieren.<sup>[190]</sup> Choudhuri und Mitarbeiter zeigten in der humanen Mammakarzinom-Zelllinie MCF 7, dass Curcumin die Apoptose durch eine Induktion des p53-Proteins sowie über eine p53-induzierte Proteinexpression von Bax vermittelt.<sup>[184,191]</sup> In einer weiteren Studie demonstrierten Choudhuri und Mitarbeiter, dass es bei Krebszellen durch eine Behandlung mit Curcumin zu einem Anstieg der p53-Spiegel in der G2-Phase des Zellzyklus kommt.<sup>[184,192]</sup> Die gesteigerte Expression von p53 führt wiederum durch eine vermehrte Expression des pro-apoptotischen Proteins Bax zu einer Freisetzung von Cytochrom c (Cyt C) aus den Mitochondrien, was für den weiteren Ablauf der Apoptose benötigt wird.

Einerseits wurde in Untersuchungen an p53-null, dominant-negativ und mit Wildtyp p53 transfizierten Krebszellen nachgewiesen, dass Curcumin die Apoptose über einen p53-abhängigen Weg steuert. Andererseits führte eine Behandlung von normalen Epithelzellen mit Curcumin zu einem Zellzyklusarrest in der G0-Phase. Dies wird möglicherweise durch einen Anstieg eines zellzyklushemmenden Proteins (p21Waf-1) und einen gleichzeitigen Abfall von Cyclin D1 hervorgerufen, was damit auch der Grund sein könnte, dass diese Epithelzellen von der Curcumin-induzierten Apoptose in der G2-Phase verschont bleiben.<sup>[184,192]</sup>

##### 4.4.2. p53-unabhängige Signalwege

Bharti und Mitarbeiter behandelten Zelllinien aus humanen multiplen Myelomen (Krebserkrankung des Knochenmarks) mit Curcumin.<sup>[123,184]</sup> In multiplen Myelomen ist NFκB konstitutiv aktiv. Durch die Behandlung mit Curcumin nahm die DNA-Bindung von NFκB sowie die p65-Proteinmenge im Kern deutlich ab. Curcumin regulierte die IκB-Kinase herab, was folglich zu einer Hemmung der Phosphorylierung des NFκB-Inhibitors α (IκBα) führte. Darüber hinaus beobachteten die Autoren eine Hemmung der NFκB-Zielgene IκBα, B-Zell-Lymphoma 2 (Bcl-2), B-Zell-Lymphoma „extra large“ (Bcl-xL), Cyclin D1 und Interleukin 6 (IL6) nach Curcumin-Behandlung, was zu einer Proliferationshemmung sowie zu einem Arrest der G1-/S-Phasen führte. Darüber hinaus aktivierte die Curcumin-Behandlung sowohl die Expression der Caspase 7 als auch der Caspase 9, beides ein Hinweis auf induzierte Apoptose. Weiterhin wurde infolge der Curcumin-Behandlung ein Anstieg der Poly(ADP-Ribose)-Polymerase(PARP)-Spaltung gefunden, ebenfalls ein Indiz, dass die Zelle in die Apoptose geht.

Durch eine Behandlung mit Curcumin erreichten die behandelten Zellen zudem eine höhere Sensitivität gegenüber bestimmten Chemotherapeutika.<sup>[123,184]</sup> In der unreifen B-Lymphom-Zelllinie BKS-2 kam es durch Behandlung mit Curcumin im Vergleich zu ebenfalls mit Curcumin behandelten gesunden B-Lymphozyten zu einer gesteigerten Proliferationshemmung. Bei den Zellen der BKS-2-Linie wurde darüber hinaus zeit- und dosisabhängig eine gesteigerte Apoptoserate nachgewiesen.<sup>[193]</sup> In BKS-2-Zellen resultierte eine Behandlung mit Curcumin in einer deutlichen Abnahme der mRNA-Konzentrationen der Überlebensgene egr-1, c-myc, Bcl-xL und des Tumorsuppressorgens p53.<sup>[193]</sup> Die Autoren zeigten darüber hinaus, dass Curcumin die NFκB-DNA-Bindung in BKS-2-Zellen deutlich reduziert. In einer Untersuchung von Shishodia und Mitarbeitern ebenfalls an B-Zell-Lymphom-Zellen, wurde demonstriert, dass diese malignen Zellen konstitutiv aktives NFκB sowie aktive IκB-Kinase exprimieren, was zu einer konstitutiv gesteigerten Expression von NFκB-Zielgenen wie IκBα, Bcl-2, Bcl-xL, COX2 und Cyclin D1 führt. Nach Inkubation verschiedener B-Lymphom-Zelllinien mit Curcumin wurde eine Hemmung des konstitutiv aktiven NFκB, der Phosphorylierung von IκBα und der Aktivität der IκB-Kinase beobachtet. Zusätzlich wiesen die Autoren eine Hemmung der Phosphorylierung der p65-Untereinheit von NFκB und damit der Translokation in den Kern nach. Auch die NFκB-Zielgene IκBα, Bcl-2, Bcl-xL,

COX2 und Cyclin D1 wurden auf mRNA-Ebene herunterreguliert.<sup>[125,184]</sup> Anto und Mitarbeiter (2002)<sup>[194]</sup> sowie Mukhopadhyay und Mitarbeiter (2001)<sup>[195]</sup> zeigten in humanen HL-60-Leukämiezellen bzw. in humanen DU145- und LNCaP-Prostatakrebszellen, dass Curcumin in diesen Zellen unter anderem über eine Aktivierung von Caspase 3 und Caspase 8 die Apoptose induzierte. Auch Shishodia et al. beschreiben für Zellen des B-Lymphoms eine durch Curcumin vermittelte Aktivierung der Caspase 3, 7 und 9.<sup>[125,184]</sup> Darüber hinaus führte eine Inkubation dieser Zellen mit Curcumin zu einer Induktion von PARP, einer Proteinfamilie, die DNA-Strangbrüche erkennt und an unterschiedlichen zellulären Vorgängen, wie beispielsweise an der DNA-Reparatur und der Aufrechterhaltung der genetischen Integrität beteiligt ist.<sup>[196]</sup>

#### 4.5. Curcumin und Neuroprotektion – molekulare Mechanismen und experimentelle Befunde

##### 4.5.1. Verfügbarkeit im Gehirn

Potentiell gesundheitsfördernde Effekte des Curcumins im Gehirn sind möglicherweise durch seine relativ geringe orale Bioverfügbarkeit limitiert. Allerdings ist Curcumin aufgrund seiner Lipophilie in der Lage, die Blut-Hirn-Schranke zu passieren und könnte somit in einer biologisch wirksamen Konzentration das Gehirn erreichen. Nach intraperitonealer sowie intravenöser Gabe von Curcumin an Labormäuse (100 mg kg<sup>-1</sup> KG) ist die maximale Curcumin-Konzentration im Gehirn bereits nach 20–60 min erreicht.<sup>[42,63]</sup> Infolge der raschen Metabolisierung ist bereits nach 2 h kein Curcumin mehr im Gehirn nachweisbar.<sup>[197]</sup> Die kurzzeitige Fütterung von Labormäusen mit einer hohen Curcumindosis in der Diät (100 mg kg<sup>-1</sup> Diät) führte zu keiner signifikanten Anreicherung von Curcumin im Gehirn.<sup>[63]</sup> Hingegen wurde in einer anderen Studie nach einer längerfristigen Curcumingabe über 4 Monate (500 bzw. 2000 mg kg<sup>-1</sup>) eine Curcumin-Konzentration von etwa 1.5 µmol kg<sup>-1</sup> im Gehirn von Labormäusen nachgewiesen.<sup>[198]</sup> Somit könnte sich Curcumin bei langfristiger Applikation im Gehirn bis zu einem gewissen Grad anreichern und potentiell neuroprotektive Effekte ausüben.

##### 4.5.2. Neuroinflammation

Im Gehirn existieren neben den Neuronen, den eigentlichen Nervenzellen, auch Gliazellen, die in Mikro- und Makroglia (z. B. Astrozyten) unterteilt werden. Mikroglia entsprechen den Makrophagen und sind die ursprünglichen Immunzellen des Gehirns. Astrozyten sorgen für ein ausgeglichenes Elektrolyt- und Neurotransmittermilieu im Nahbereich von Neuronen, sichern deren Energieversorgung oder übernehmen stützende strukturelle Funktionen. Durch unterschiedliche Stimuli (z. B. bakterielle und virale Infektionen, Hypoxie/Ischämie infolge von Infarkten, neurodegenerative Erkrankungen wie Morbus Alzheimer) werden ruhende Mikroglia aktiviert und die Inflammationskaskade vor allem durch Aktivierung von NFκB initiiert. Die Freisetzung von pro-inflammatorischen Cytokinen wie TNFα und IL1β

steht im Verdacht, Astrogliose zu vermitteln, bei der zusätzlich Astrozyten aktiviert werden und die Entzündungsreaktion im Gehirn verstärken.<sup>[199–201]</sup> Bei lang anhaltender Inflammation, bei der dauerhaft der neuronale Stoffwechsel (Energiehaushalt, Neurotransmitterproduktion, Zytoskelett) gestört wird, können neurodegenerative Veränderungen induziert werden.<sup>[202]</sup> Der Begriff Neuroinflammation beschreibt demnach die Aktivierung von Mikroglia und Astrozyten, welche zu einem vermehrten Neuronenuntergang führen kann. Die dysregulierte Interaktion von aktivierte Gliazellen und Neuronen ist zentral an der Pathogenese der Alzheimer-Demenz (AD) beteiligt, weshalb viele Zellkultur- und tierexperimentelle Studien zum Einfluss des Curcumins auf die Neuroinflammation in AD-relevanten Modellen durchgeführt wurden.

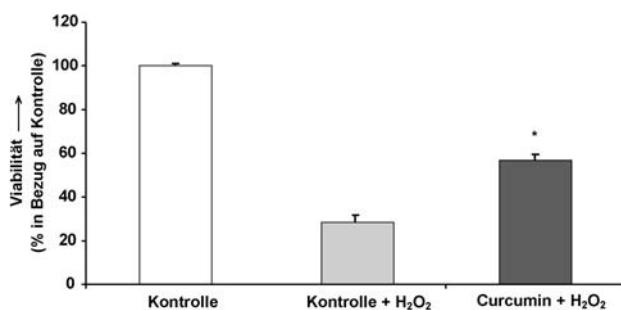
In stimulierten Astrozyten und Mikroglia inhibierte Curcumin dosisabhängig die Freisetzung pro-inflammatoryer Cytokine und Prostaglandine in vitro. Die mRNA-Spiegel von COX2 und iNOS sowie die Aktivierung von Transkriptionsfaktoren wie NFκB waren nach Curcumin-Inkubation signifikant reduziert.<sup>[203,204]</sup> In Labormäusen wurden die mRNA- und Proteinspiegel von IL1β und iNOS durch die Applikation von Curcumin verringert, was mit einer auffälligen Verbesserung der kortikalen Hirnstruktur und Minde rung AD-pathologischer Merkmale verbunden war.<sup>[198,205]</sup> Die LPS-induzierte Aktivierung von Mikroglia und die damit verbundene Expression von iNOS und NADPH-Oxidase (NOX) wurde in vivo durch die Applikation von Curcumin gehemmt. Die mit der Mikrogliaaktivierung assoziierte Schädigung neuronaler Axone im Gehirn (Nervenfortsätze zur Impulsweiterleitung) wurde ebenfalls durch die Gabe von Curcumin reduziert.<sup>[206]</sup>

Nicht-steroidale entzündungshemmende Pharmazeutika (NSAID) wie Ibuprofen, die chronischer Neuroinflammation entgegenwirken,<sup>[207]</sup> hemmen die Prostaglandinsynthese über eine nicht-selektive Hemmung der COX1 und COX2 am katalytischen Zentrum. Dahingegen scheint Curcumin die Produktion von Prostaglandinen auch über die limitierte Verfügbarkeit der Ausgangssubstanz Arachidonsäure infolge einer verminderten Phosphorylierung der zytosolischen Phospholipase A2 (cPLA2) zu steuern.<sup>[208]</sup> Der präzise Mechanismus der entzündungshemmenden Wirkung von Curcumin im Gehirn ist noch unklar, allerdings werden veränderte Phosphorylierungsmuster und Aktivitäten bestimmter Kinasen wie der MAP-Kinasen, ERK und MEKK1-JNK oder JAK-STAT diskutiert.<sup>[208,209]</sup> Die verringerte Phosphorylierung von IκB scheint jedoch auch zentral für die entzündungshemmenden Effekte von Curcumin im Gehirn zuständig zu sein.<sup>[121]</sup> Darüber hinaus gibt es Hinweise, dass Curcumin den Transkriptionsfaktor PPARγ (peroxisome proliferator-activated receptor gamma) stimuliert und dadurch der Entzündung in Gliazellen entgegenwirkt.<sup>[203]</sup>

##### 4.5.3. Exzitotoxizität

Für die Bindung des Neurotransmitters Glutamat gibt es unterschiedliche Rezeptoren im Gehirn, darunter den NMDA(*N*-Methyl-*D*-Aspartat)-Rezeptor. Durch die Aktivierung des NMDA-Rezeptors werden exzitatorische Signale

(Erregungen) zwischen Neuronen übertragen. Ein wichtiges Ereignis ist dabei die Öffnung spannungsabhängiger  $\text{Ca}^{2+}$ -Kanäle und der Anstieg der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Konzentration in den Neuronen. Die übersteigerte Aktivierung (Überstimulation) des NMDA-Rezeptors führt zu exzitotoxischen Effekten, welche im Zusammenhang mit neurodegenerativen Veränderungen bei der AD, Epilepsie oder Schlaganfall stehen. Bei der Exzitotoxizität kommt es zum massiven Anstieg von intrazellulärem  $\text{Ca}^{2+}$  und der Aktivierung calcium-abhängiger Enzyme wie Proteinkinasen, Phospholipasen und Calpaine.<sup>[210,211]</sup> Die Folgen sind unter anderem die Depolarisation mitochondrialer Membranen, Bildung toxischer Radikale und Aktivierung von Caspisen.<sup>[212,213]</sup> In einer Vielzahl an In-vitro-Studien wurde gezeigt, dass Curcumin die NMDA-Rezeptor-vermittelte  $\text{Ca}^{2+}$ -Überladung hemmt und Neuronen vor Exzitotoxizität schützt.<sup>[214–217]</sup> Durch die Modulation der Proteinkinase-C-Aktivität wurde die Phosphorylierung des NMDA-Rezeptors durch Curcumin verringert und seine Aktivierung verhindert.<sup>[216,218]</sup> Die calcium-abhängige Aktivierung von Caspisen war nach Curcumin-inkubation ebenfalls vermindert.<sup>[218]</sup> Durch die exzitotoxische Aktivierung der neuronalen NOS (nNOS) steigen intrazelluläre NO-Spiegel, und es werden vermehrt freie Stickstoffradikale wie Peroxynitrit ( $\text{ONOO}^-$ ) gebildet.<sup>[211,219]</sup> Curcumin hemmt die Induktion der nNOS<sup>[214]</sup> und antagonisiert in vitro Peroxynitrit-induziertem Neuronenuntergang.<sup>[220]</sup> Eigene Studien zeigen darüber hinaus, dass Curcumin gegen Wasserstoffperoxid-induzierte Neurotoxizität in Neuro2A-Zellen schützt (Abbildung 12).<sup>[99]</sup> Es ist jedoch zu berücksichtigen,



**Abbildung 12.** Neuroprotektive Effekte von Curcumin bezüglich Wasserstoffperoxid-induzierte Cytotoxizität. Die Präinkubation (24 h) von neuronalen Zellen (Neuro-2a) mit  $20 \mu\text{mol L}^{-1}$  Curcumin in Gegenwart von Wasserstoffperoxid ( $700 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) erhöht die Zellviabilität im Vergleich zu Neuronen, die nur mit Wasserstoffperoxid behandelt wurden. Die Viabilität der Neuro-2a-Zellen wurde mittels Neutralrot-Test nach 2 h Inkubation mit dem Agonisten ermittelt. Die Ergebnisse sind als % Absorption ( $\lambda = 540 \text{ nm}$ ) der Kontrollzellen (unbehandelte Zellen) dargestellt. (Mittelwert  $\pm$  S.E.M.,  $n=6$ , \* $p \leq 0.05$  gegenüber der mit  $\text{H}_2\text{O}_2$  behandelten Kontrolle, tTest).

dass die eingesetzten Curcumin-Konzentrationen (bis zu  $20 \mu\text{mol L}^{-1}$ ) in Zellkulturstudien häufig über der tatsächlich erreichbaren Curcumin-Konzentrationen im Gehirn liegen. Bei geringerer Curcumin-Konzentration wurden hingegen keine neuroprotektiven Effekte des Curcumins beobachtet.<sup>[216–218]</sup> Angesichts der geringen Bioverfügbarkeit von Curcumin sind mögliche neuroprotektive Effekte des Cur-

cumins in vivo teilweise fraglich und bedürfen weiterer Klärung.

#### 4.5.4 Mitochondriale Dysfunktion und oxidative Schäden

Die intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$ -Überladung infolge exzitotoxischer Signale ist mit der Dysfunktion neuronaler Mitochondrien assoziiert. Das schnell ansteigende intrazelluläre  $\text{Ca}^{2+}$  dringt in die Mitochondrien ein, wo die Komplexe der Atmungskette gehemmt, die ATP-Generierung gedrosselt und die Produktion reaktiver Sauerstoffspezies beschleunigt werden. Die Depolarisation mitochondrialer Membranen führt zur Destabilisierung und Freisetzung mitochondrialer Proteine wie Cyt c ins Cytosol. Curcumin verringert die Schädigung von Mitochondrien durch oxidative Stressoren und verhindert die Freisetzung von Cyt c in primären Neuronen.<sup>[221]</sup> In Tiermodellen wurde gezeigt, dass Curcumin das mitochondriale Membranpotential stabilisiert und so die Membranintegrität erhöht. Der stressinduzierte Aktivitätsverlust der Komplexe I–IV der Atmungskette und die ATP-Generierung werden durch Curcumin normalisiert.<sup>[222–224]</sup> Oxidative Schädigungen können ebenfalls zur mitochondrialen Dysfunktion beitragen. Es wurde gezeigt, dass Curcumin vor Lipidperoxidation schützt und der Depletion der Glutathionspiegel im Gehirn entgegenwirkt. Außerdem war die Aktivität antioxidativer Enzyme (Katalase, Superoxiddismutase (SOD), Glutathionperoxidase (GPx)) nach Curcumin-Applikation erhöht.<sup>[222–224]</sup>

#### 4.5.5 Ischämie/Hypoxie

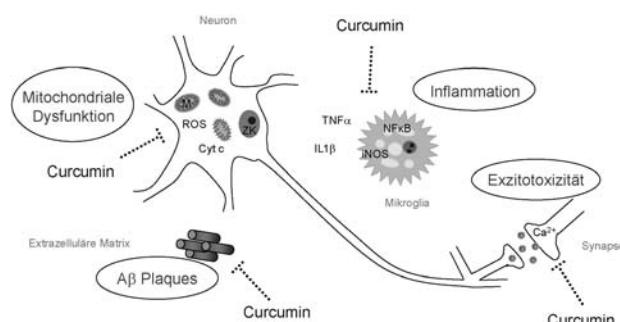
Der neuronale Energiestoffwechsel ist sauerstoff- und glucoseabhängig und kann hypoxische oder hypoglykämische Phasen nicht überbrücken. Der Abfall der lokalen Sauerstoff- oder Glukosekonzentration im Gehirn führt unweigerlich zu neuronalem Funktionsverlust. Als Ischämie wird die mangelnde Blutversorgung des Gehirns bzw. lokal begrenzter Hirnareale bezeichnet, beispielsweise infolge eines Schlaganfalls. Folgen der Ischämie sind die übermäßige mitochondriale Produktion reaktiver Sauerstoffspezies, Anstieg von intrazellulärem  $\text{Ca}^{2+}$  durch Aktivierung der NMDA-Rezeptoren, Aktivierung von Astrozyten und Neuronenuntergang.<sup>[225,226]</sup> Es gibt einige Hinweise aus Tiermodellen, dass Curcumin gegen ischämische Schäden schützen kann. Neben der Eingrenzung geschädigter Areale des Gehirns wurde gezeigt, dass Curcumin das Ausmaß oxidativer Schäden und mitochondrialer Dysfunktion reduziert sowie die neuronale Apoptose und Mikrogliaaktivierung inhibiert.<sup>[222,227–229]</sup> Während und nach der Ischämie werden vermehrt Leukotriene und andere Entzündungsmediatoren wie Cytokine gebildet, welche das Eindringen von Leukozyten vermitteln. Proteolytische Enzyme der rekrutierten Leukozyten greifen die Blut-Hirn-Schranke an, woraufhin es zur Ödembildung in geschädigten Hirnarealen kommt.<sup>[225]</sup> Die Verabreichung von Curcumin an Laborratten konnte der induzierten Ödembildung entgegenwirken und die Integrität der Blut-Hirn-Schranke erhalten.<sup>[230,231]</sup> Darüber hinaus wurde auf neurologischer Ebene in Verhaltenstests eine signifikante Verbesserung der kognitiven Leistung durch Cur-

cumin gegenüber ischämischen Kontrolltieren (ohne Curcuminbehandlung) gefunden.<sup>[222,231,232]</sup> Interessanterweise kann Curcumin unabhängig von der Art der Applikation (intraperitoneale Injektion, Schlundsonde, Supplementierung über die Diät) signifikanten Schutz vor ischämischen Folgen bieten.<sup>[232,233]</sup>

Trotz der breiten Datenlage potentiell anti-ischämischer Effekte des Curcumins in Tiermodellen, gibt es kaum Studien beim Menschen. Tatsächlich wird ein möglicher therapeutischer Einsatz von Curcumin bei Schlaganfällen und Ischämie kontrovers diskutiert. Auf der einen Seite werden auf Basis epidemiologischer Beobachtungen und präklinischer Daten Curcumin und synthetische Curcuminderivate (CNB-001) als potentiell neuroprotektiv eingestuft.<sup>[234,235]</sup> Andererseits müssten, um vergleichbare Konzentrationen wie in den Tiermodellen zu erreichen, sehr hohe Curcumin-Konzentrationen täglich aufgenommen werden.<sup>[235]</sup>

#### 4.5.6. Alzheimer-Demenz

Die AD ist eine multifaktorielle neurodegenerative Erkrankung mit massivem Neuronenverlust. Die zentralen histologischen Merkmale der AD sind extrazelluläre Ablagerungen von Amyloid- $\beta$ -Peptiden (A $\beta$ -Plaques) und intrazelluläre neurofibrilläre Bündel aus hyperphosphoryliertem Tau-Protein.<sup>[236,237]</sup> Die AD ist außerdem mit chronischen Entzündungsprozessen, exzitotoxischen Vorgängen, oxidativen Schädigungen und mitochondrialer Dysfunktion assoziiert.<sup>[238,239]</sup> Curcumin gilt aufgrund seiner potentiell antioxidativen, entzündungshemmenden und anti-exzitotoxischen Effekte als mögliches AD-Therapeutikum. Es wurde in Tiermodellen beobachtet, dass Curcumin nicht nur das Ausmaß der Inflammation oder oxidativer Schäden, sondern auch die A $\beta$ -Plaquadichte und die A $\beta$ -Konzentration reduzierte.<sup>[205,240,241]</sup> Curcumin scheint in der Lage zu sein, die Aggregation von A $\beta$ -Peptiden in vitro zu hemmen und bereits aggregiertes A $\beta$  wieder löslich zu machen.<sup>[242–244]</sup> NMR-Studien weisen darauf hin, dass die mit Hydroxy- und Methoxygruppen benachbarten aromatischen Kohlenstoffatome des Curcumins mit Kohlenstoffatomen der A $\beta$ -Peptide interagieren.<sup>[245]</sup> Darüber hinaus hemmt Curcumin möglicherweise die Reifung des Amyloid-Vorläuferproteins und verhindert somit die Produktion von A $\beta$  in vitro.<sup>[246]</sup> Die Ergebnisse einer plazebokontrollierten klinischen Studie an Patienten mit leichter bis mittlerer AD waren dagegen wenig eindeutig. Die tägliche Einnahme von Curcumin (1 bzw. 4 g/Tag über 6 Monate) hatte keinen signifikanten Effekt auf die Serumkonzentration von A $\beta$  oder F2-Isoprostanen (Surrogatmarker für oxidativen Stress). Allerdings fanden die Autoren einen Trend zu erhöhten Serum-A $\beta$ -Spiegeln, den sie mit einer möglichen Auflösung von A $\beta$ -Plaques im Gehirn und deren Abtransport erklärten.<sup>[247]</sup> Es wurde keine Verbesserung der kognitiven Leistungsfähigkeit während der sechsmonatigen Supplementierungsphase beobachtet. Die Diskrepanz zwischen In-vitro- und In-vivo-Ergebnissen ist unter anderem auf Unterschiede in der effektiven Konzentration von Curcumin zurückzuführen, die in vivo bis zu 1000-fach geringer ist als in Zellkulturstudien oder Tierexperimenten.



**Abbildung 13.** Zusammenfassung potentiell neuroprotektiver Effekte von Curcumin aus Zellkultur- und Tiermodellstudien. Curcumin ist antioxidativ und kann Neuronen vor reaktiven Sauerstoffspezies (ROS) schützen, die bei mitochondrialer Dysfunktion (z.B. durch Ischämie) vermehrt generiert werden. Curcumin schützt vor dem Verlust der mitochondrialen Membranintegrität, verhindert so die Freisetzung von Cytochrome c (Cyt c) ins Zytosol und wirkt der Apoptose entgegen. Die extrazelluläre Aggregation von Amyloid  $\beta$  (A $\beta$ ) wird durch Curcumin verhindert, und die A $\beta$ -Plaquadichte sinkt. Exzitotoxische Effekte werden durch Curcumin abgeschwächt, unter anderem durch die Hemmung der intrazellulären  $\text{Ca}^{2+}$ -Überladung. Curcumin wirkt der Aktivierung von Mikroglia entgegen, unter anderem durch Hemmung des Transkriptionsfaktors NF $\kappa$ B. Die Expression pro-inflammatorischer Proteine wie der induzierbaren Stickstoffmonoxid-Synthase (iNOS) ist durch Curcumin verringert, und es werden weniger pro-inflammatorische Cytokine wie TNF $\alpha$  oder IL1 $\beta$  gebildet. M = Mitochondrien, ZK = Zellkern

In Abbildung 13 sind potentiell neuroprotektive Effekte des Curcumins, die aus Zellkulturstudien und Tiermodellen abgeleitet wurden, zusammengefasst dargestellt.

## 5. Schlussfolgerungen und Ausblick

Curcuma bzw. Curcumin wird bislang vor allem als Würz- und Fär bemittel eingesetzt. In jüngster Zeit werden nun auch vermehrt gesundheitsfördernde Eigenschaften des Curcumins diskutiert. Viele Studien zu den potentiell gesundheitsfördernden Effekten des Curcumins wurden in Zellkulturen durchgeführt. Die dabei eingesetzten Curcumin-Konzentrationen in Zellkulturstudien sind vielfach höher als physiologisch erreichbare Curcumin-Konzentrationen in vivo.

Ein wichtiger molekularer Schalter, über den Curcumin seine gesundheitsfördernden Effekte vermittelt, scheint der Transkriptionsfaktor Nrf2 zu sein, der die Expression von Genen steuert, die für antioxidative und Phase-II-Enzyme codieren. Die Curcumin-vermittelte Nrf2-Induktion geht mit einer reduzierten NF $\kappa$ B-Aktivität einher und wirkt somit entzündungshemmend. Die Induktion antioxidativer Schutzsysteme und Phase-II-Enzyme sowie die entzündungshemmenden Effekte des Curcumins sind möglicherweise zentral an seiner neuroprotektiven, chemopräventiven und antikanzerogenen Wirkung beteiligt. Interessanterweise ist die Nrf2-vermittelte Genexpression im Alter reprimiert.<sup>[248,249]</sup> Daher wären Studien wünschenswert, die die Rolle des Curcumins im Kontext des gesunden Alterns und in der Prävention altersabhängiger Erkrankungen systematisch erforschen.

Da Curcuminoide im Allgemeinen schlecht bioverfügbar sind, wurden Methoden und Verfahren etabliert, um dessen Bioverfügbarkeit zu erhöhen. Darüber hinaus gibt es auch Ansätze, funktionelle Lebensmittel mit Curcumin zu supplementieren. Curcumin selbst hat keine oder nur eine geringe Toxizität. Der intensive Metabolismus von Curcumin in Darm und Leber deutet jedoch darauf hin, dass der Organismus versucht, Curcumin effizient zu eliminieren. Daher bleibt kritisch zu hinterfragen, ob eine Erhöhung der Bioverfügbarkeit des Curcumins aus Lebensmitteln oder eine Supplementierung von Lebensmitteln mit hohen Curcumin-Konzentrationen tatsächlich empfehlenswert ist.

Auf der Basis von Zellkultur- und tierexperimentellen Studien werden pharmakologische Effekte von Curcuminoiden postuliert. Großangelegte kontrollierte Humanstudien zum Curcumin liegen bislang aber kaum vor, sodass eine abschließende Betrachtung von Curcuminoiden als Arzneimittel derzeit nicht möglich ist. In den USA wurden kürzlich mehrere Phase-II-Studien zur antikanzerogenen Wirkung (Darm, Pankreas, Brust, Rektum) und eine Phase-III-Studie (Pankreaskrebs) zum Curcumin aufgesetzt. Diese Studien sind bislang jedoch nicht abgeschlossen (<http://www.clinicaltrials.gov/ct2/results?term=curcumin>, zuletzt aufgerufen am 20.10.2011).

Es bleibt auch zu prüfen, ob und inwieweit sich synthetische Curcumin-Analoga bezüglich der Bioverfügbarkeit sowie der pharamakologisch-toxischen Wirkung von natürlichen Curcuminoiden unterscheiden.

## Abkürzungen

|                   |  |               |   |
|-------------------|--|---------------|---|
| ABTS <sup>+</sup> | 2,2'-Azinobis(3-ethylbenzthiazolin-6-sulfonäsäure) | i.v.          | intravenös  |
| AD                | Alzheimer-Demenz                                   | i.g.          | intragastrisch                                      |
| ADI-Wert          | erlaubte Tagesdosis                                | i.p.          | intraperitoneal                                     |
| ARE               | antioxidatives responsives Element                 | IFN $\gamma$  | Interferon $\gamma$                                 |
| Bcl-2             | B-Zell-Lymphom 2                                   | IKK           | IκB-Kinase-Komplex                                  |
| Bcl-xl            | B-Zell-Lymphom „extra large“                       | IL            | Interleukin   |
| CAT               | Katalase   | iNOS          | induzierbare Stickstoffmonoxidsynthase              |
| CBP               | CREB-bindendes Protein:                            | IκB $\alpha$  | NFκB-Inhibitor $\alpha$                             |
| COPD              | chronisch obstruktive Lungenerkrankung             | IκB           | Inhibitor von κB                                    |
| COX2              | Cyclooxygenase 2                                   | JNK           | c-Jun N-terminale Kinasen                           |
| cPLA2             | zytosolische Phospholipase A2                      | Keap1         | Kelch-artiges ECH-assoziertes Protein 1             |
| Cul3/Rbx1         | Cullin3-RING-Box1                                  | KG            | Körpergewicht                                       |
| Cyt c             | Cytochrom c  | LOX           | Lipoxygenase  |
| DNMT              | DNA-Methyltransferase                              | LPS           | Lipopolsaccharid                                    |
| DPPH              | 1,1'-Diphenyl-2-picrylhydrazyl                     | MCP-1         | Monozyten-chemotaktisches Protein 1                 |
| ERK               | extrazelluläre signalregulierte Kinase             | MIP1 $\alpha$ | Makrophagen-inflammatorisches Protein 1 $\alpha$    |
| ESR1              | Östrogenrezeptor 1                                 | MMP-3         | Matrix-Metalloprotease 3                            |
| FRAP              | ferric reducing antioxidant power                  | MMP-9         | Matrix-Metalloprotease 9                            |
| GPx               | Glutathionperoxidase                               | MRP           | multidrug resistance-related protein                |
| GSH               | Glutathion   | n.n.          | nicht nachweisbar                                   |
| GST               | Glutation-S-Transferase                            | NEMO          | NFκB-essentieller Modulator                         |
| $\gamma$ GCS      | $\gamma$ -Glutamylcysteinsynthetase                | NFκB          | nuklearer Faktor κB                                 |
| HAT               | Histon-Acetyl-Transferase                          | NMDA          | N-Methyl-D-aspartat                                 |
| HDAC              | Histon-Deacetylase                                 | nNOS          | neuronale NOS                                       |
| HO1               | Hämoxigenase 1                                     | NOAEL         | no observed adverse effect level                    |
| H-RS-Zellen       | Hodgkin- und Reed-Sternberg- Zellen                | NQO1          | NAD(P)H-Chinonoxidoreduktase-1                      |
|                   |  | NSAID         | nichtsteroidale entzündungshemmende Pharmazeutika   |
|                   |  | ORAC          | Sauerstoffradikalabsorptionskapazität               |
|                   |  | p300/CBP      | 300-kDa-Protein/CREB-bindendes Protein              |
|                   |  | PI3K          | Phosphatidylinositol-3-Kinase                       |
|                   |  | PKC           | Proteinkinase C                                     |
|                   |  | PLGA          | Poly(milchsäure-co-glycolsäure)                     |
|                   |  | PMA           | Phorbol-12-myristat-13-acetat                       |
|                   |  | PON1          | Paraoxonase 1                                       |
|                   |  | PPAR $\gamma$ | Peroxisomproliferator-aktivierter Rezeptor $\gamma$ |
|                   |  | Rtt109        | Regulator des Ty1-Transpositions- genprodukts 109   |
|                   |  | SCF           | Scientific Committee for Food                       |
|                   |  | SOD           | Superoxiddismutase                                  |
|                   |  | TBP           | TATA-bindendes Protein                              |
|                   |  | TEAC          | Trolox-äquivalente antioxidative Kapazität          |
|                   |  | TNF $\alpha$  | Tumornekrosefaktor $\alpha$                         |
|                   |  | TRAF          | TNF $\alpha$ -Rezeptor-assoziierter Faktor          |

Wir danken der Deutschen Forschungsgemeinschaft (Exzellenzcluster „Inflammation at Interfaces“) und dem Bundesministerium für Bildung und Forschung für die finanzielle Unterstützung.

Eingegangen am 2. November 2011  
Online veröffentlicht am 4. Mai 2012

[1] B. B. Aggarwal, C. Sundaram, N. Malani, H. Ichikawa, *Adv. Exp. Med. Biol.* **2007**, 595, 1.

[2] P. Scartezzini, E. Speroni, *J. Ethnopharmacol.* **2000**, 71, 23.

- [3] S. Himesh, P. S. Sharan, K. Mishra, N. Govind, A. Singh, *Int. Res. J. Pharm. Chem.* **2011**, 2, 180.
- [4] B. Sasikumar, *Plant Genet. Resour.* **2005**, 3, 230.
- [5] H. Itokawa, Q. Shi, T. Akiyama, S. L. Morris-Natschke, K. H. Lee, *Chin. Med.* **2008**, 3, 11.
- [6] P. Basnet, N. Skalko-Basnet, *Molecules* **2011**, 16, 4567.
- [7] H. Schmandke, *Ernähr.-Umsch.* **2003**, 50, 134.
- [8] P. Chaudhary, P. K. Sharma, V. K. Garg, J. Varshney, *Pharmacologyonline* **2010**, 3, 193.
- [9] S. Büechi, R. Bolli, *Phytotherapie* **2004**, 4, 26.
- [10] SpiceBoardIndia, New Delhi (India): Ministry of Commerce, Government of India. <http://www.indianspices.com/pdf/spicewisepr.xls> (zuletzt aufgerufen am 09.08.2011), **2011**.
- [11] D. K. Agrawal, P. K. Mishra, *Med. Res. Rev.* **2010**, 30, 818.
- [12] J. Zhang, S. Jinnai, R. Ikeda, M. Wada, S. Hayashida, K. Nakashima, *Anal. Sci.* **2009**, 25, 385.
- [13] P. J. Roughley, D. A. Whiting, *J. Chem. Soc. Perkin Trans. I* **1973**, 2379.
- [14] J. Schröder, *Trends Plant Sci.* **1997**, 2, 373.
- [15] M. d. C. Ramirez-Ahumada, B. N. Timmermann, D. R. Gang, *Phytochemistry* **2006**, 67, 2017.
- [16] S. Brand, D. Hölscher, A. Schierhorn, A. Svatos, J. Schröder, B. Schneider, *Planta* **2006**, 224, 413.
- [17] Y. Katsuyama, T. Kita, N. Funa, S. Horinouchi, *J. Biol. Chem.* **2009**, 284, 11160.
- [18] T. Kita, S. Imai, H. Sawada, H. Kumagai, H. Seto, *Biosci. Biotechnol. Biochem.* **2008**, 72, 1789.
- [19] EFSA, *EFSA J.* **2010**, 8, 1.
- [20] F. Kiuchi, Y. Goto, N. Sugimoto, N. Akao, K. Kondo, Y. Tsuda, *Chem. Pharm. Bull. (Tokyo)* **1993**, 41, 1640.
- [21] R. F. Tayyem, D. D. Heath, W. K. Al-Delaimy, C. L. Rock, *Nutr. Cancer* **2006**, 55, 126.
- [22] JECFA, Monograph 1, 2006. Curcumin [Internet]. <http://www.fao.org/ag/agn/jecfa-additives/specs/Monograph1/Additive-140.pdf> (zuletzt aufgerufen am 09.08.2011), **2011**.
- [23] H. H. Tønnesen, J. Karlsen, *Z. Lebensm.-Unters. Forsch.* **1985**, 180, 402.
- [24] A. Goel, A. B. Kunnumakkara, B. B. Aggarwal, *Biochem. Pharmacol.* **2008**, 75, 787.
- [25] Roth, Sicherheitsdatenblatt gemäß 91/155/EWG [Internet]. <http://www.carl-roth.de/jsp/de-de/sdpdf/9469.PDF> (zuletzt aufgerufen am 08.09.2011), **2007**.
- [26] M. G. Marcu, Y. J. Jung, S. Lee, E. J. Chung, M. J. Lee, J. Trepel, L. Neckers, *Med. Chem.* **2006**, 2, 169.
- [27] P. Anand, B. Sung, A. B. Kunnumakkara, K. N. Rajasekharan, B. B. Aggarwal, *Biochem. Pharmacol.* **2011**, 82, 1901.
- [28] J. Kruse, *Curcumin und synthetische Derivate als umgebungs-sensible Fluoreszenzsonden*, Dissertation (<https://portal.dnb.de/opac.htm?query=kruse+curcumin&method=simpleSearch>), Kiel, **2003**.
- [29] A. T. Dinkova-Kostova, P. Talalay, *Carcinogenesis* **1999**, 20, 911.
- [30] Y. J. Wang, M. H. Pan, A. L. Cheng, L. I. Lin, Y. S. Ho, C. Y. Hsieh, J. K. Lin, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **1997**, 15, 1867.
- [31] S. V. Jovanovic, S. Steenken, C. W. Boone, M. G. Simic, *J. Am. Chem. Soc.* **1999**, 121, 9677.
- [32] F. W. Daube, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1870**, 3, 609.
- [33] B. A. Henry in *Natural Food Colorants* (Hrsg.: G. A. F. Hendry, J. D. Houghton), Blackie, London, **1992**, S. 39.
- [34] M. Bernabé-Pineda, M. T. Ramírez-Silva, M. Romero-Romo, E. González-Vergara, A. Rojas-Hernández, *Spectrochim. Acta Part A* **2004**, 60, 1091.
- [35] V. Lampe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1918**, 51, 1347.
- [36] G. Eisenbrand, P. Schreier, *RÖMPP Lexikon- Lebensmittelchemie*, Vol. 2, überarbeitete und erweiterte Auflage, Thieme, Stuttgart, **2006**.
- [37] J. Miłobędzka, S. von Kostanecki, V. Lampe, *Ber. Dtsch. Chem. Ges.* **1910**, 43, 2163.
- [38] J. H. Lee, M. G. Choung, *Food Chem.* **2011**, 124, 1217.
- [39] B. Tang, L. Ma, H.-Y. Wang, G.-Y. Zhang, *J. Agric. Food Chem.* **2002**, 50, 1355.
- [40] S. Oetari, M. Sudibyo, J. N. Commandeur, R. Samhoedi, N. P. Vermeulen, *Biochem. Pharmacol.* **1996**, 51, 39.
- [41] L. C. Price, R. W. Buescher, *J. Food Sci.* **1997**, 62, 267.
- [42] M. H. Pan, T. M. Hunag, J. K. Lin, *Drug Metab. Dispos.* **1999**, 27, 486.
- [43] M. A. Tomren, M. Másson, T. Loftsson, H. H. Tønnesen, *Int. J. Pharm.* **2007**, 338, 27.
- [44] S. Dixit, S. K. Purshottam, S. K. Khanna, M. Das, *Food Addit. Contam. Part A* **2009**, 26, 1227.
- [45] A. Navas Díaz, M. C. Ramos Peinado, *J. Agric. Food Chem.* **1992**, 40, 56.
- [46] M. J. Scotter, *Food Addit. Contam. Part A* **2011**, 28, 527.
- [47] H. J. J. Pabon, *Rec. Trav. Chim. Pays-Bas* **1964**, 83, 379.
- [48] M. J. Scotter, *LWT-Food Sci. Technol.* **2009**, 42, 1345.
- [49] L. Lin, Q. Shi, A. K. Nyarko, K. F. Bastow, C. C. Wu, C. Y. Su, C. C. Shih, K. H. Lee, *J. Med. Chem.* **2006**, 49, 3963.
- [50] U. Pedersen, P. B. Rasmussen, S. O. Lawesson, *Liebigs Ann. Chem.* **1985**, 1557.
- [51] F. Payton, P. Sandusky, W. L. Alworth, *J. Nat. Prod.* **2007**, 70, 143.
- [52] L. Péret-Almeida, A. P. F. Cherubino, R. J. Alves, L. Dufossé, M. B. A. Glória, *Food Res. Int.* **2005**, 38, 1039.
- [53] C. Selvam, S. M. Jachak, R. Thilagavathi, A. K. Chakraborti, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, 15, 1793.
- [54] A. L. Cheng, C. H. Hsu, J. K. Lin, M. M. Hsu, Y. F. Ho, T. S. Shen, J. Y. Ko, J. T. Lin, B. R. Lin, W. Ming-Shiang, H. S. Yu, S. H. Jee, G. S. Chen, T. M. Chen, C. A. Chen, M. K. Lai, Y. S. Pu, M. H. Pan, Y. J. Wang, C. C. Tsai, C. Y. Hsieh, *Anticancer Res.* **2001**, 21, 2895.
- [55] G. Shoba, D. Joy, T. Joseph, M. Majeed, R. Rajendran, P. S. Srinivas, *Planta Med.* **1998**, 64, 353.
- [56] R. A. Sharma, H. R. McLelland, K. A. Hill, C. R. Ireson, S. A. Euden, M. M. Manson, M. Pirmohamed, L. J. Marnett, A. J. Gescher, W. P. Steward, *Clin. Cancer Res.* **2001**, 7, 1894.
- [57] R. A. Sharma, S. A. Euden, S. L. Platten, D. N. Cooke, A. Shafayat, H. R. Hewitt, T. H. Marcylo, B. Morgan, D. Hemingway, S. M. Plummer, M. Pirmohamed, A. Gescher, W. P. Steward, *Clin. Cancer Res.* **2004**, 10, 6847.
- [58] C. D. Lao, M. T. t. Ruffin, D. Normolle, D. D. Heath, S. I. Murray, J. M. Bailey, M. E. Boggs, J. Crowell, C. L. Rock, D. E. Brenner, *BMC Complementary Altern. Med.* **2006**, 6.
- [59] G. Garcea, D. J. Jones, R. Singh, A. R. Dennison, P. B. Farmer, R. A. Sharma, W. P. Steward, A. J. Gescher, D. P. Berry, *Br. J. Cancer* **2004**, 90, 1011.
- [60] G. Garcea, D. P. Berry, D. J. Jones, R. Singh, A. R. Dennison, P. B. Farmer, R. A. Sharma, W. P. Steward, A. J. Gescher, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2005**, 14, 120.
- [61] C. Ireson, S. Orr, D. J. Jones, R. Verschoyle, C. K. Lim, J. L. Luo, L. Howells, S. Plummer, R. Jukes, M. Williams, W. P. Steward, A. Gescher, *Cancer Res.* **2001**, 61, 1058.
- [62] A. Asai, T. Miyazawa, *Life Sci.* **2000**, 67, 2785.
- [63] C. Schiborr, G. P. Eckert, G. Rimbach, J. Frank, *Anal. Bioanal. Chem.* **2010**, 397, 1917.
- [64] P. Anand, A. B. Kunnumakkara, R. A. Newman, B. B. Aggarwal, *Mol. Pharm.* **2007**, 4, 807.
- [65] S. K. Vareed, M. Kakarala, M. T. Ruffin, J. A. Crowell, D. P. Normolle, Z. Djuric, D. E. Brenner, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2008**, 17, 1411.
- [66] B. Wahlström, G. Blennow, *Acta Pharmacol. Toxicol.* **1978**, 43, 86.
- [67] K. Y. Yang, L. C. Lin, T. Y. Tseng, S. C. Wang, T. H. Tsai, *J. Chromatogr. B* **2007**, 853, 183.

- [68] V. Ravindranath, N. Chandrasekhara, *Toxicology* **1980**, *16*, 259.
- [69] V. Ravindranath, N. Chandrasekhara, *Toxicology* **1981**, *20*, 251.
- [70] G. M. Holder, J. L. Plummer, A. J. Ryan, *Xenobiotica* **1978**, *8*, 761.
- [71] D. Suresh, K. Srinivasan, *Indian J. Med. Res.* **2010**, *131*, 682.
- [72] C. R. Ireson, D. J. Jones, S. Orr, M. W. Coughtrie, D. J. Boocock, M. L. Williams, P. B. Farmer, W. P. Steward, A. J. Gescher, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2002**, *11*, 105.
- [73] S. I. Hoehle, E. Pfeiffer, M. Metzler, *Mol. Nutr. Food Res.* **2007**, *51*, 932.
- [74] H. M. Wortelboer, M. Usta, A. E. van der Velde, M. G. Boersma, B. Spinkelink, J. J. van Zanden, I. M. Rietjens, P. J. van Bladeren, N. H. Cnubben, *Chem. Res. Toxicol.* **2003**, *16*, 1642.
- [75] A. Hayashi, H. Suzuki, K. Itoh, M. Yamamoto, Y. Sugiyama, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2003**, *310*, 824.
- [76] P. Anand, S. G. Thomas, A. B. Kunnumakkara, C. Sundaram, K. B. Harikumar, B. Sung, S. T. Tharakan, K. Misra, I. K. Priyadarshini, K. N. Rajasekharan, B. B. Aggarwal, *Biochem. Pharmacol.* **2008**, *76*, 1590.
- [77] X. Xie, Q. Tao, Y. Zou, F. Zhang, M. Guo, Y. Wang, H. Wang, Q. Zhou, S. Yu, *J. Agric. Food Chem.* **2011**, *59*, 9280.
- [78] Y.-M. Tsai, W.-C. Jan, C.-F. Chien, W.-C. Lee, L.-C. Lin, T.-H. Tsai, *Food Chem.* **2011**, *127*, 918.
- [79] J. Shaikh, D. D. Ankola, V. Beniwal, D. Singh, M. N. Kumar, *Eur. J. Pharm. Sci.* **2009**, *37*, 223.
- [80] M. Takahashi, S. Uechi, K. Takara, Y. Asikin, K. Wada, *J. Agric. Food Chem.* **2009**, *57*, 9141.
- [81] M. M. Yallapu, M. Jaggi, S. C. Chauhan, *Macromol. Biosci.* **2010**, *10*, 1141.
- [82] K. Maiti, K. Mukherjee, A. Gantait, B. P. Saha, P. K. Mukherjee, *Int. J. Pharm.* **2007**, *330*, 155.
- [83] T. H. Marczylo, R. D. Verschoyle, D. N. Cooke, P. Morazzoni, W. P. Steward, A. J. Gescher, *Cancer Chemother. Pharmacol.* **2007**, *60*, 171.
- [84] A. Liu, H. Lou, L. Zhao, P. Fan, *J. Pharm. Biomed. Anal.* **2006**, *40*, 720.
- [85] N. K. Gupta, V. K. Dixit, *J. Pharm. Sci.* **2011**, *100*, 1987.
- [86] D. Eigner, D. Scholz, *J. Ethnopharmacol.* **1999**, *67*, 1.
- [87] S. Shishodia, G. Sethi, B. B. Aggarwal, *Ann. N. Y. Acad. Sci.* **2005**, *1056*, 206.
- [88] A. Oppenheimer, *Lancet* **1937**, *229*, 619.
- [89] K. I. Priyadarshini, D. K. Maity, G. H. Naik, M. S. Kumar, M. K. Unnikrishnan, J. G. Satav, H. Mohan, *Free Radical Biol. Med.* **2003**, *35*, 475.
- [90] T. Ak, I. Gülcin, *Chem.-Biol. Interact.* **2008**, *174*, 27.
- [91] H. Ahsan, N. Parveen, N. U. Khan, S. M. Hadi, *Chem.-Biol. Interact.* **1999**, *121*, 161.
- [92] P. Venkatesan, M. N. Rao, *J. Pharm. Pharmacol.* **2000**, *52*, 1123.
- [93] K. M. Youssef, M. A. El-Sherbiny, F. S. El-Shafie, H. A. Farag, O. A. Al-Deeb, S. A. Awadalla, *Arch. Pharm.* **2004**, *337*, 42.
- [94] G. K. Jayaprakasha, L. J. Rao, K. K. Sakariah, *Food Chem.* **2006**, *98*, 720.
- [95] S. Venkateswarlu, M. S. Ramachandra, G. V. Subbaraju, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2005**, *13*, 6374.
- [96] S. V. Jovanovic, C. W. Boone, S. Steenken, M. Trinoga, R. B. Kaskey, *J. Am. Chem. Soc.* **2001**, *123*, 3064.
- [97] G. Litwinienko, K. U. Ingold, *J. Org. Chem.* **2004**, *69*, 5888.
- [98] W. M. Weber, L. A. Hunsaker, S. F. Abcouwer, L. M. Deck, D. L. Vander Jagt, *Bioorg. Med. Chem.* **2005**, *13*, 3811.
- [99] T. Esatbeyoglu, P. Huebbe, I. M. A. Ernst, D. Chin, A. E. Wagner, G. Rimbach, unveröffentlicht.
- [100] K. Itoh, N. Wakabayashi, Y. Katoh, T. Ishii, K. Igarashi, J. D. Engel, M. Yamamoto, *Genes Dev.* **1999**, *13*, 76.
- [101] I. M. Ernst, A. E. Wagner, S. Lipinski, S. Skrbek, C. E. Ruefer, C. Desel, G. Rimbach, *Pharmacol. Res.* **2010**, *61*, 253.
- [102] N. Wakabayashi, A. T. Dinkova-Kostova, W. D. Holtzclaw, M. I. Kang, A. Kobayashi, M. Yamamoto, T. W. Kensler, P. Talalay, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 2040.
- [103] U. Boettler, K. Sommerfeld, N. Volz, G. Pahlke, N. Teller, V. Somoza, R. Lang, T. Hofmann, D. Marko, *J. Nutr. Biochem.* **2011**, *22*, 426.
- [104] C. Xu, M. T. Huang, G. Shen, X. Yuan, W. Lin, T. O. Khor, A. H. Conney, A. N. Kong, *Cancer Res.* **2006**, *66*, 8293.
- [105] Y. S. Keum, E. D. Owuor, B. R. Kim, R. Hu, A. N. Kong, *Pharm. Res.* **2003**, *20*, 1351.
- [106] A. N. Kim, W. K. Jeon, J. J. Lee, B. C. Kim, *Free Radical Biol. Med.* **2010**, *49*, 323.
- [107] E. Balogun, M. Hoque, P. Gong, E. Killeen, C. J. Green, R. Foresti, J. Alam, R. Motterlini, *Biochem. J.* **2003**, *371*, 887.
- [108] T. Prestera, P. Talalay, J. Alam, Y. I. Ahn, P. J. Lee, A. M. Choi, *Mol. Med.* **1995**, *1*, 827.
- [109] T. R. Balstad, H. Carlsen, M. C. Myhrstad, M. Kolberg, H. Reiersen, L. Gilen, K. Ebihara, I. Paur, R. Blomhoff, *Mol. Nutr. Food Res.* **2010**, *55*, 185.
- [110] C. Schrader, C. Schiborr, J. Frank, G. Rimbach, *Br. J. Nutr.* **2011**, *105*, 167.
- [111] C. Schrader, G. Rimbach, *Curr. Med. Chem.* **2011**, *18*, 5624.
- [112] L. Packer, K. Kraemer, G. Rimbach, *Nutrition* **2001**, *17*, 888.
- [113] K. R. Sekhar, D. R. Spitz, S. Harris, T. T. Nguyen, M. J. Meredith, J. T. Holt, D. Gius, L. J. Marnett, M. L. Summar, M. L. Freeman, *Free Radical Biol. Med.* **2002**, *32*, 650.
- [114] Y. Yang, Y. Chen, E. Johansson, S. N. Schneider, H. G. Shertzer, D. W. Nebert, T. P. Dalton, *Biochem. Pharmacol.* **2007**, *74*, 372.
- [115] I. Rahman, *Ther. Adv. Respir. Dis.* **2008**, *2*, 351.
- [116] M. Birringer, *Pharm. Res.* **2011**, *28*, 2680.
- [117] S. Ghosh, M. S. Hayden, *Nat. Rev. Immunol.* **2008**, *8*, 837.
- [118] S. Ghosh, M. J. May, E. B. Kopp, *Annu. Rev. Immunol.* **1998**, *16*, 225.
- [119] C. Jobin, C. A. Bradham, M. P. Russo, B. Juma, A. S. Narula, D. A. Brenner, R. B. Sartor, *J. Immunol.* **1999**, *163*, 3474.
- [120] Y. J. Surh, K. S. Chun, H. H. Cha, S. S. Han, Y. S. Keum, K. K. Park, S. S. Lee, *Mutat. Res.* **2001**, *480–481*, 243.
- [121] S. Singh, B. B. Aggarwal, *J. Biol. Chem.* **1995**, *270*, 24995.
- [122] S. M. Plummer, K. A. Holloway, M. M. Manson, R. J. Munks, A. Kaptein, S. Farrow, L. Howells, *Oncogene* **1999**, *18*, 6013.
- [123] A. C. Bharti, N. Donato, S. Singh, B. B. Aggarwal, *Blood* **2003**, *101*, 1053.
- [124] J. K. Lin, *Arch. Pharmacal Res.* **2004**, *27*, 683.
- [125] S. Shishodia, H. M. Amin, R. Lai, B. B. Aggarwal, *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *70*, 700.
- [126] S. Aggarwal, H. Ichikawa, Y. Takada, S. K. Sandur, S. Shishodia, B. B. Aggarwal, *Mol. Pharmacol.* **2006**, *69*, 195.
- [127] G. G. Mackenzie, N. Queisser, M. L. Wolfson, C. G. Fraga, A. M. Adamo, P. I. Oteiza, *Int. J. Cancer* **2008**, *123*, 56.
- [128] S. A. Rajasekaran, *World J. Gastrointest Pathophysiol.* **2011**, *2*, 1.
- [129] A. S. Strimpakos, R. A. Sharma, *Antioxid. Redox Signaling* **2008**, *10*, 511.
- [130] V. Jančinová, T. Perečko, R. Nosál, D. Mihalová, K. Bauerová, K. Drabiková, *Interdiscip. Toxicol.* **2011**, *4*, 11.
- [131] F. Zhong, H. Chen, L. Han, Y. Jin, W. Wang, *Biol. Pharm. Bull.* **2011**, *34*, 226.
- [132] R. De, P. Kundu, S. Swarnakar, T. Ramamurthy, A. Chowdhury, G. B. Nair, A. K. Mukhopadhyay, *Antimicrob. Agents Chemother.* **2009**, *53*, 1592.
- [133] H. Møller, E. Heseltine, H. Vainio, *Int. J. Cancer* **1995**, *60*, 587.
- [134] A. Foryst-Ludwig, M. Neumann, W. Schneider-Brachert, M. Naumann, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2004**, *316*, 1065.
- [135] P. Kundu, R. De, I. Pal, A. K. Mukhopadhyay, D. R. Saha, S. Swarnakar, *PLoS One* **2011**, *6*, e16306.
- [136] C. Koosirirat, S. Linpisarn, D. Changsom, K. Chawansuntati, J. Wipasa, *Int. Immunopharmacol.* **2010**, *10*, 815.

- [137] S. Bereswill, M. Munoz, A. Fischer, R. Plickert, L. M. Haag, B. Otto, A. A. Kuhl, C. Loddenkemper, U. B. Gobel, M. M. Heimesaat, *PLoS One* **2010**, *5*, e15099.
- [138] E. A. Murphy, J. M. Davis, J. L. McClellan, B. T. Gordon, M. D. Carmichael, *J. Interferon Cytokine Res.* **2011**, *31*, 219.
- [139] I. Villegas, S. Sanchez-Fidalgo, C. A. de La Lastra, *Mol. Nutr. Food Res.* **2011**, *55*, 259.
- [140] K. A. Jung, M. K. Kwak, *Molecules* **2010**, *15*, 7266.
- [141] B. B. Aggarwal, B. Sung, *Trends Pharmacol. Sci.* **2009**, *30*, 85.
- [142] J. Huang, C. Plass, C. Gerhauser, *Curr. Drug Targets* **2011**, *12*, 1925.
- [143] S. Fu, R. Kurzrock, *Cancer* **2010**, *116*, 4670.
- [144] G. Egger, G. Liang, A. Aparicio, P. A. Jones, *Nature* **2004**, *429*, 457.
- [145] M. Biel, V. Wascholowski, A. Giannis, *Angew. Chem.* **2005**, *117*, 3248; *Angew. Chem. Int. Ed.* **2005**, *44*, 3186.
- [146] C. B. Yoo, P. A. Jones, *Nat. Rev. Drug Discovery* **2006**, *5*, 37.
- [147] J. Winter, S. Jung, S. Keller, R. I. Gregory, S. Diederichs, *Nat. Cell Biol.* **2009**, *11*, 228.
- [148] M. Esteller, *Nat. Rev. Genet.* **2007**, *8*, 286.
- [149] A. El-Osta, *BioEssays* **2003**, *25*, 1071.
- [150] Z. Liu, Z. Xie, W. Jones, R. E. Pavlovic, S. Liu, J. Yu, P. K. Li, J. Lin, J. R. Fuchs, G. Marcucci, C. Li, K. K. Chan, *Bioorg. Med. Chem. Lett.* **2009**, *19*, 706.
- [151] J. Yoo, J. L. Medina-Franco, *J. Comput. Aided Mol. Des.* **2011**, *25*, 555.
- [152] J. L. Medina-Franco, F. Lopez-Vallejo, D. Kuck, F. Lyko, *Mol. Diversity* **2011**, *15*, 293.
- [153] A. Barve, T. O. Khor, X. Hao, Y. S. Keum, C. S. Yang, B. Reddy, A. N. Kong, *Pharm. Res.* **2008**, *25*, 2181.
- [154] A. Barve, T. O. Khor, S. Nair, K. Reuhl, N. Suh, B. Reddy, H. Newmark, A. N. Kong, *Int. J. Cancer* **2009**, *124*, 1693.
- [155] S. Yu, T. O. Khor, K. L. Cheung, W. Li, T. Y. Wu, Y. Huang, B. A. Foster, Y. W. Kan, A. N. Kong, *PLoS One* **2010**, *5*, e8579.
- [156] T. O. Khor, Y. Huang, T. Y. Wu, L. Shu, J. Lee, A. N. Kong, *Biochem. Pharmacol.* **2011**, *82*, 1073.
- [157] R. Kanwal, S. Gupta, *J. Appl. Physiol.* **2010**, *109*, 598.
- [158] S. Reuter, S. C. Gupta, B. Park, A. Goel, B. B. Aggarwal, *Genes Nutr.* **2011**, *6*, 93.
- [159] K. Keller, M. Jung, *Nachr. Chem.* **2011**, *59*, 822.
- [160] K. Zhang, S. Y. Dent, *J. Cell. Biochem.* **2005**, *96*, 1137.
- [161] S. Spiegel, S. Milstien, S. Grant, *Oncogene* **2011**, *1*.
- [162] W. S. Xu, R. B. Parmigiani, P. A. Marks, *Oncogene* **2007**, *26*, 5541.
- [163] P. A. Marks, W. S. Xu, *J. Cell. Biochem.* **2009**, *107*, 600.
- [164] L. Di Marcotullio, G. Canettieri, P. Infante, A. Greco, A. Gulino, *Biochim. Biophys. Acta Rev. Cancer* **2011**, *1815*, 241.
- [165] A. A. Lane, B. A. Chabner, *J. Clin. Oncol.* **2009**, *27*, 5459.
- [166] C. Mercurio, S. Minucci, P. G. Pelicci, *Pharm. Res.* **2010**, *62*, 18.
- [167] J. E. Bolden, M. J. Peart, R. W. Johnstone, *Nat. Rev. Drug. Discovery* **2006**, *5*, 769.
- [168] J. Kang, J. Chen, Y. Shi, J. Jia, Y. Zhang, *Biochem. Pharmacol.* **2005**, *69*, 1205.
- [169] G. Bora-Tatar, D. Dayangac-Erden, A. S. Demir, S. Dalkara, K. Yelekçi, H. Erdem-Yurter, *Bioorg. Med. Chem.* **2009**, *17*, 5219.
- [170] H. L. Liu, Y. Chen, G. H. Cui, J. F. Zhou, *Acta Pharmacol. Sin.* **2005**, *26*, 603.
- [171] Y. Chen, W. Shu, W. Chen, Q. Wu, H. Liu, G. Cui, *Basic Clin. Pharmacol. Toxicol.* **2007**, *101*, 427.
- [172] S. J. Lee, C. Krauthausen, V. Maduskuie, P. T. Fawcett, J. M. Olson, S. A. Rajasekaran, *BMC Cancer* **2011**, *11*, 144.
- [173] K. K. Meja, S. Rajendrasozhan, D. Adenuga, S. K. Biswas, I. K. Sundar, G. Spooner, J. A. Marwick, P. Chakravarty, D. Fletcher, P. Whittaker, I. L. Megson, P. A. Kirkham, I. Rahman, *Am. J. Respir. Cell Mol. Biol.* **2008**, *39*, 312.
- [174] L. Wang, Y. Tang, P. A. Cole, R. Marmorstein, *Curr. Opin. Struct. Biol.* **2008**, *18*, 741.
- [175] K. Balasubramanyam, R. A. Varier, M. Altaf, V. Swaminathan, N. B. Siddappa, U. Ranga, T. K. Kundu, *J. Biol. Chem.* **2004**, *279*, 51163.
- [176] T. Morimoto, Y. Sunagawa, T. Kawamura, T. Takaya, H. Wada, A. Nagasawa, M. Komeda, M. Fujita, A. Shimatsu, T. Kita, K. Hasegawa, *J. Clin. Invest.* **2008**, *118*, 868.
- [177] M. A. Valencia-Sanchez, J. Liu, G. J. Hannon, R. Parker, *Genes Dev.* **2006**, *20*, 515.
- [178] R. M. O'Connell, K. D. Taganov, M. P. Boldin, G. Cheng, D. Baltimore, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2007**, *104*, 1604.
- [179] K. D. Taganov, M. P. Boldin, K. J. Chang, D. Baltimore, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2006**, *103*, 12481.
- [180] M. Negrini, M. Ferracin, S. Sabbioni, C. M. Croce, *J. Cell Sci.* **2007**, *120*, 1833.
- [181] J. Krol, I. Loedige, W. Filipowicz, *Nat. Rev. Genet.* **2010**, *11*, 597.
- [182] M. Sun, Z. Estrov, Y. Ji, K. R. Coombes, D. H. Harris, R. Kurzrock, *Mol. Cancer Ther.* **2008**, *7*, 464.
- [183] J. Zhang, T. Zhang, X. Ti, J. Shi, C. Wu, X. Ren, H. Yin, *Biochem. Biophys. Res. Commun.* **2010**, *399*, 1.
- [184] G. Sa, T. Das, *Cell Div.* **2008**, *3*, 14.
- [185] A. Shehzad, F. Wahid, Y. S. Lee, *Arch. Pharm. Chem. Life Sci.* **2010**, *343*, 489.
- [186] C. S. Lai, J. C. Wu, S. F. Yu, V. Badmaev, K. Nagabhushanam, C. T. Ho, M. H. Pan, *Mol. Nutr. Food Res.* **2011**, *55*, 1819.
- [187] S. W. Lowe, E. Cepero, G. Evan, *Nature* **2004**, *432*, 307.
- [188] M. Hollstein, D. Sidransky, B. Vogelstein, C. C. Harris, *Science* **1991**, *253*, 49.
- [189] K. H. Vousden, C. Prives, *Cell* **2009**, *137*, 413.
- [190] K. Suzuki, H. Matsubara, *J. Biomed. Biotechnol.* **2011**, *1*.
- [191] T. Choudhuri, S. Pal, M. L. Agwarwal, T. Das, G. Sa, *FEBS Lett.* **2002**, *512*, 334.
- [192] T. Choudhuri, S. Pal, T. Das, G. Sa, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 20059.
- [193] S. S. Han, S. T. Chung, D. A. Robertson, D. Ranjan, S. Bondada, *Clin. Immunol.* **1999**, *93*, 152.
- [194] R. J. Anto, A. Mukhopadhyay, K. Denning, B. B. Aggarwal, *Carcinogenesis* **2002**, *23*, 143.
- [195] A. Mukhopadhyay, C. Bueso-Ramos, D. Chatterjee, P. Pantazis, B. B. Aggarwal, *Oncogene* **2001**, *20*, 7597.
- [196] R. K. Sodhi, N. Singh, A. S. Jaggi, *Vasc. Pharmacol.* **2010**, *53*, 77.
- [197] S. Purkayastha, A. Berliner, S. S. Fernando, B. Ranasinghe, I. Ray, H. Tariq, P. Banerjee, *Brain Res.* **2009**, *1266*, 130.
- [198] A. N. Begum, M. R. Jones, G. P. Lim, T. Moribara, P. Kim, D. D. Heath, C. L. Rock, M. A. Pruitt, F. Yang, B. Hudspeth, S. Hu, K. F. Faull, B. Teter, G. M. Cole, S. A. Frautschy, *J. Pharmacol. Exp. Ther.* **2008**, *326*, 196.
- [199] V. Balasingam, T. Tejada-Berges, E. Wright, R. Bouckova, V. W. Yong, *J. Neurosci.* **1994**, *14*, 846.
- [200] V. Balasingam, K. Dickson, A. Brade, V. W. Yong, *Glia* **1996**, *18*, 11.
- [201] C. Röhl, R. Lucius, J. Sievers, *Brain Res.* **2007**, *1129*, 43.
- [202] G. C. Brown, J. J. Neher, *Mol. Neurobiol.* **2010**, *41*, 242.
- [203] H. M. Wang, Y. X. Zhao, S. Zhang, G. D. Liu, W. Y. Kang, H. D. Tang, J. Q. Ding, S. D. Chen, *J. Alzheimer's Dis.* **2010**, *20*, 1189.
- [204] C. Y. Jin, J. D. Lee, C. Park, Y. H. Choi, G. Y. Kim, *Acta Pharmacol. Sin.* **2007**, *28*, 1645.
- [205] G. P. Lim, T. Chu, F. Yang, W. Beech, S. A. Frautschy, G. M. Cole, *J. Neurosci.* **2001**, *21*, 8370.
- [206] L. F. He, H. J. Chen, L. H. Qian, G. Y. Chen, J. S. Buzby, *Brain Res.* **2010**, *1339*, 60.
- [207] D. K. Lahiri, M. R. Farlow, K. Sambamurti, N. H. Greig, E. Giacobini, L. S. Schneider, *Curr. Drug Targets* **2003**, *4*, 97.
- [208] J. Hong, M. Bose, J. Ju, J. H. Ryu, X. Chen, S. Sang, M. J. Lee, C. S. Yang, *Carcinogenesis* **2004**, *25*, 1671.
- [209] H. Y. Kim, E. J. Park, E. H. Joe, I. Jou, *J. Immunol.* **2003**, *171*, 6072.

- [210] D. W. Choi, M. Maulucci-Gedde, A. R. Kriegstein, *J. Neurosci.* **1987**, *7*, 357.
- [211] D. W. Choi, *J. Neurobiol.* **1992**, *23*, 1261.
- [212] R. Sattler, M. Tymianski, *Mol. Neurobiol.* **2001**, *24*, 107.
- [213] X. X. Dong, Y. Wang, Z. H. Qin, *Acta Pharmacol. Sin.* **2009**, *30*, 379.
- [214] N. Braidy, R. Grant, S. Adams, G. J. Guillemin, *FEBS J.* **2010**, *277*, 368.
- [215] A. Matteucci, R. Cammarota, S. Paradisi, M. Varano, M. Balduzzi, L. Leo, G. C. Bellonchi, C. De Nuccio, G. Carnovale-Scalzo, G. Scoria, C. Frank, C. Mallozzi, A. M. Di Stasi, S. Visentin, F. Malchiodi-Albedi, *Invest. Ophthalmol. Vis. Sci.* **2011**, *52*, 1070.
- [216] A. Matteucci, C. Frank, M. R. Domenici, M. Balduzzi, S. Paradisi, G. Carnovale-Scalzo, G. Scoria, F. Malchiodi-Albedi, *Exp. Brain Res.* **2005**, *167*, 641.
- [217] R. Wang, Y. B. Li, Y. H. Li, Y. Xu, H. L. Wu, X. J. Li, *Brain Res.* **2008**, *1210*, 84.
- [218] K. Yazawa, T. Kihara, H. Shen, Y. Shimmyo, T. Niidome, H. Sugimoto, *FEBS Lett.* **2006**, *580*, 6623.
- [219] V. L. Dawson, T. M. Dawson, E. D. London, D. S. Bredt, S. H. Snyder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1991**, *88*, 6368.
- [220] W. Liu, Z. Fan, Y. Han, S. Lu, D. Zhang, X. Bai, W. Xu, J. Li, H. Wang, *Neurotoxicology* **2011**, *32*, 150.
- [221] Y. G. Zhu, X. C. Chen, Z. Z. Chen, Y. Q. Zeng, G. B. Shi, Y. H. Su, X. Peng, *Acta Pharmacol. Sin.* **2004**, *25*, 1606.
- [222] Q. Wang, A. Y. Sun, A. Simonyi, M. D. Jensen, P. B. Shelat, G. E. Rottinghaus, R. S. MacDonald, D. K. Miller, D. E. Lubahn, G. A. Weisman, G. Y. Sun, *J. Neurosci. Res.* **2005**, *82*, 138.
- [223] M. Rastogi, R. P. Ojha, G. V. Rajamanickam, A. Agrawal, A. Aggarwal, G. P. Dubey, *Free Radical Res.* **2008**, *42*, 999.
- [224] P. K. Sood, U. Nahar, B. Nehru, *Neurotoxic. Res.* **2011**, *20*, 351.
- [225] B. H. Juurink, *Neurosci. Biobehav. Rev.* **1997**, *21*, 151.
- [226] D. I. Graham, *J. Clin. Pathol. Suppl.* **1977**, *11*, 170.
- [227] A. I. Ghoneim, A. B. Abdel-Naim, A. E. Khalifa, E. S. El-Denshary, *Pharmacol. Res.* **2002**, *46*, 273.
- [228] M. Thiagarajan, S. S. Sharma, *Life Sci.* **2004**, *74*, 969.
- [229] J. Zhao, S. Yu, W. Zheng, G. Feng, G. Luo, L. Wang, Y. Zhao, *Neurochem. Res.* **2010**, *35*, 374.
- [230] J. Jiang, W. Wang, Y. J. Sun, M. Hu, F. Li, D. Y. Zhu, *Eur. J. Pharmacol.* **2007**, *561*, 54.
- [231] Y. Sun, M. Dai, Y. Wang, W. Wang, Q. Sun, G. Y. Yang, L. Bian, *J. Neurotrauma* **2011**, *28*, 2513.
- [232] P. Dohare, P. Garg, V. Jain, C. Nath, M. Ray, *Behav. Brain Res.* **2008**, *193*, 289.
- [233] P. K. Shukla, V. K. Khanna, M. M. Ali, M. Y. Khan, R. C. Srimal, *Neurochem. Res.* **2008**, *33*, 1036.
- [234] P. A. Lapchak, *Expert Opin. Invest. Drugs* **2011**, *20*, 13.
- [235] B. Ovbiagele, *Expert Rev. Neurother.* **2008**, *8*, 1175.
- [236] C. Haass, E. H. Koo, A. Mellon, A. Y. Hung, D. J. Selkoe, *Nature* **1992**, *357*, 500.
- [237] J. G. Wood, S. S. Mirra, N. J. Pollock, L. I. Binder, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **1986**, *83*, 4040.
- [238] M. P. Mattson, *Exp. Gerontol.* **2000**, *35*, 489.
- [239] D. Praticò, J. Q. Trojanowski, *Neurobiol. Aging* **2000**, *21*, 441.
- [240] S. A. Frautschy, W. Hu, P. Kim, S. A. Miller, T. Chu, M. E. Harris-White, G. M. Cole, *Neurobiol. Aging* **2001**, *22*, 993.
- [241] M. Garcia-Alloza, L. A. Borrelli, A. Rozkalne, B. T. Hyman, B. J. Bacska, *J. Neurochem.* **2007**, *102*, 1095.
- [242] F. Yang, G. P. Lim, A. N. Begum, O. J. Ubeda, M. R. Simmons, S. S. Ambegaokar, P. P. Chen, R. Kayed, C. G. Glabe, S. A. Frautschy, G. M. Cole, *J. Biol. Chem.* **2005**, *280*, 5892.
- [243] D. Yanagisawa, H. Taguchi, A. Yamamoto, N. Shirai, K. Hirao, I. Tooyama, *J. Alzheimer's Dis.* **2011**, *24*, 33.
- [244] M. Taylor, S. Moore, S. Mourtas, A. Niarakis, F. Re, C. Zona, B. L. Ferla, F. Nicotra, M. Masserini, S. G. Antimisiaris, M. Gregori, D. Allsop, *Nanomedicine* **2011**, *7*, 541.
- [245] Y. Masuda, M. Fukuchi, T. Yatagawa, M. Tada, K. Takeda, K. Irie, K. Akagi, Y. Monobe, T. Imazawa, K. Takegoshi, *Bioorg. Med. Chem.* **2011**, *19*, 5967.
- [246] C. Zhang, A. Browne, D. Child, R. E. Tanzi, *J. Biol. Chem.* **2010**, *285*, 28472.
- [247] L. Baum, C. W. Lam, S. K. Cheung, T. Kwok, V. Lui, J. Tsoh, L. Lam, V. Leung, E. Hui, C. Ng, J. Woo, H. F. Chiu, W. B. Goggins, B. C. Zee, K. F. Cheng, C. Y. Fong, A. Wong, H. Mok, M. S. Chow, P. C. Ho, S. P. Ip, C. S. Ho, X. W. Yu, C. Y. Lai, M. H. Chan, S. Szeto, I. H. Chan, V. Mok, *J. Clin. Psychopharmacol.* **2008**, *28*, 110.
- [248] J. H. Suh, S. V. Shenvi, B. M. Dixon, H. Liu, A. K. Jaiswal, R. M. Liu, T. M. Hagen, *Proc. Natl. Acad. Sci. USA* **2004**, *101*, 3381.
- [249] P. H. Shih, G. C. Yen, *Biogerontology* **2007**, *8*, 71.
- [250] Y. J. Surh, *Nat. Rev. Cancer* **2003**, *3*, 768.
- [251] S. L. Slocum, T. W. Kensler, *Arch. Toxicol.* **2011**, *85*, 273.
- [252] I. Ernst, A. E. Wagner, C. Schümann, N. Storm, W. Höppner, F. Döring, A. Stocker, G. Rimbach, *Pharmacol. Res.* **2011**, *63*, 233.
- [253] A. E. Wagner, I. Ernst, R. Iori, C. Desel, G. Rimbach, *Exp. Dermatol.* **2010**, *19*, 137.
- [254] C. Vandepitte, I. Guizon, I. Genestie-Denis, B. Vannier, G. Lorenzon, *Cell. Biol. Toxicol.* **1994**, *10*, 415.
- [255] H. Wajant, P. Scheurich, *Febs J.* **2011**, *278*, 862.
- [256] J. Ruland, *Nat. Immunol.* **2011**, *12*, 709.
- [257] M. Karin, *Proc. Am. Thorac. Soc.* **2005**, *2*, 386.
- [258] S. Perkins, R. D. Verschoyle, K. Hill, I. Parveen, M. D. Threadgill, R. A. Sharma, M. L. Williams, W. P. Steward, A. J. Gescher, *Cancer Epidemiol. Biomarkers Prev.* **2002**, *11*, 535.
- [259] R. A. Sharma, C. R. Ireson, R. D. Verschoyle, K. A. Hill, M. L. Williams, C. Leuratti, M. M. Manson, L. J. Marnett, W. P. Steward, A. Gescher, *Clin. Cancer. Res.* **2001**, *7*, 1452.