

Efectos farmacológicos y nutricionales de los extractos de *Curcuma longa* L. y de los cucuminoides

Pharmacological and nutritional effects of Curcuma longa L. extracts and curcuminoids

MESA, M. D.; RAMÍREZ-TORTOSA, M. C.; AGUILERA, C. M.; RAMÍREZ-BOSCÁ, A. Y GIL, A.

Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos. Ramón y Cajal, nº 4. 18071 Granada. Email: ali96@ugr.es

RESUMEN

La *Curcuma longa* L., es una planta de origen asiático muy usada comúnmente como una especia en la cultura asiática. El principal componente es la curcumina, uno de los ingredientes activos responsables de su actividad biológica. Se sabe que esta sustancia es estable en el estómago y en el intestino delgado; su elevada lipofilia le permite una rápida absorción gastrointestinal por difusión pasiva. Tras su administración, es metabolizada y excretada principalmente por bilis y heces, y también por orina. Sus principales metabolitos también son bioactivos.

Desde antiguo, se han descrito muchas propiedades para los extractos de *Curcuma longa* y para la curcumina. Se conoce su actividad antibacteriana, antifúngica y antiparasitaria, y recientemente se ha demostrado su capacidad para inhibir la integrasa del HIV-1. También se han demostrado efectos específicos en otros tejidos y órganos, como la piel, el sistema gastrointestinal y respiratorio y en el hígado.

Todas estas propiedades son debidas a distintos mecanismos de acción. Se ha demostrado que la cúrcuma posee efectos antiinflamatorios, a través de la modulación del metabolismo de los eicosanoides, tiene capacidad inmunomoduladora, principalmente alterando el perfil de las citoquinas Th1 de los linfocitos T helper, y actividad hipolipidémica, disminuyendo el colesterol, los triglicéridos y los fosfolípidos plasmáticos así como en las LDL.

Hay muchos estudios que demuestran la capacidad de la cúrcuma para estabilizar membranas y para prevenir la peroxidación lipídica, un proceso fundamental en el establecimiento, la progresión y las complicaciones de muchas patologías como las enfermedades hepáticas, renales, cardiovasculares, neurodegenerativas, en la diabetes y en las cataratas. Las últimas investigaciones sobre los efectos biológicos de los extractos de cúrcuma y de los curcuminoides están encaminados a estudiar su actividad anticancerosa, principalmente frente al cáncer de piel, colon y duodeno.

PALABRAS CLAVE: *Curcuma longa* L., curcumina, hipolipidémico, antiinflamatorio, antioxidante, anticanceroso.

ABSTRACT

Curcuma longa L. is a plant of Indian origin commonly used in Asiatic cultures as a spice named turmeric. The main component is curcumin, one of the active ingredients responsible for its biological activity. This substance is assumed to be stable in stomach and small intestine; its elevated lipophilia allows its rapid gastrointestinal absorption by passive diffusion. After curcumin is administered, it is metabolised and excreted mainly in bile and faeces and also in urine. The principle metabolites of curcumin are also bioactive.

Since ancient times, many properties have been attributed to extracts of *Curcuma longa* and to curcumin. Their antibacterial, antifungal and antiparasitic activities are known, and curcumin has recently been demonstrated to inhibit HIV-1 integrase. Specific effects have also been shown in different tissues and organs such as skin, gastrointestinal and respiratory tracts, and liver.

All of these activities are due to several mechanisms of action. Turmeric has been demonstrated to have anti-inflammatory effects through the modulation of the metabolism of eicosanoids, through its immunomodulating capacity, mainly altering

the profile of Th1 cytokines of T helper cells, and by hypolipidemic activities, decreasing serum and LDL cholesterol, triglycerides and phospholipids.

Numerous studies have shown the capacity of turmeric to stabilise membranes and to prevent lipid peroxidation, a key process in the onset, progression and complication of many pathologies such as hepatic, renal, cardiovascular and degenerative neurological diseases, diabetes and cataracts. However, the main focus of recent studies on turmeric extracts and curcuminoids has been on its anticarcinogenic activity, mainly against skin, colon and duodenal tumours.

KEY WORDS: *Curcuma longa* L., curcumin, hypolipidemie, antiinflammatory, antioxidant, antitumoral.

INTRODUCCIÓN

La *Curcuma longa* L., de la familia de las Zingiberáceas, es una planta de origen asiático cuyo rizoma, de color naranja vivo bajo una fina película marrón clara, es usado comúnmente como una especia en la cultura asiática, donde está considerada como una planta mágica dadas sus características organolépticas y sus indudables propiedades terapéuticas y protectoras, sobre todo a nivel hepático y cutáneo. Antiguamente, los farmacéuticos de Asia y Europa la empleaban en virtud de la teoría de las «firmas»: como era amarilla parecía totalmente indicada para curar la ictericia y las fiebres biliares, teoría que ha sido confirmada por la moderna fitoterapia.

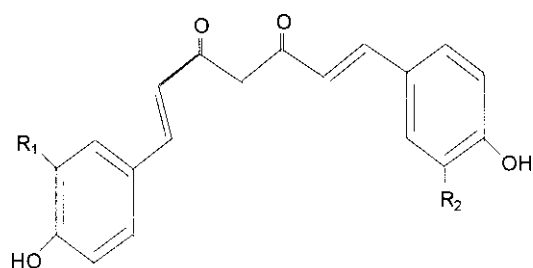
El rizoma de cúrcuma ha sido objeto de muchas investigaciones en la India, se ha intentado encontrar sus principios activos con el fin de optimizar su actividad y de explicar su mecanismo de acción; se han preparado numerosos extrac-

tos, etanólicos, metanólicos y con distintos solventes para analizar sus actividades biológicas (Ammon y Wahl, 1991, Ammon *et al.* 1993 Srinivas, 1997).

Entre los componentes del extracto están: carbohidratos (4.7-8.2%), aceites esenciales (2.44.0%), ácidos grasos (1.7-3.3%), curcuminoides (curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina) (figura 1), cuyo contenido aproximado es de un 2%, aunque puede rondar entre 2.5-5.0% del peso seco, y otros polipéptidos como la turmerina (0.1 % del extracto seco) (Srinivas *et al.*, 1992).

La curcumina (diferuloilmetano) es la sustancia causante del color amarillo característico de los rizomas de esta planta, y es uno de los ingredientes activos responsable de su actividad biológica. La síntesis de este compuesto es conocida y su estructura fue determinada en 1910.

FIGURA 1.- Principales curcuminoides del extracto de *Curcuma longa*.



	R ₁	R ₂
Curcumina	OCH ₃	OCH ₃
Demetoxicurcumina	H	OCH ₃
Bisdemetoxicurcumina	H	H

Biodisponibilidad

Se sabe que la curcumina es inestable a pH básico, degradándose hasta ácido ferúlico y ferulometano (Tønnesen y Karlsen, 1985). Aunque el mecanismo exacto de degradación todavía no se conoce, parece ser que ocurre por un mecanismo oxidativo, ya que la presencia de ácido ascórbico, N-acetilesteína o glutatión previene completamente su degradación a pH 7.4 (Oetari *et al.*, 1996). Se supone que, en las condiciones del estómago (pH 1-2) y del intestino delgado (pH 6.5), la curcumina es estable, ya que a pH entre 1 y 7, su degradación es extremadamente lenta (Tønnesen y Karlsen, 1985). Posteriormente, Wang *et al.* (1997) han observado un 90% de degradación al incubar la curcumina a pH 7.2 y 37 °C en tampón fosfato o en medio sin suero, comprobando que la descomposición es pH dependiente en el rango de 3 a 10.

Su elevada lipofilia permite una rápida absorción gastrointestinal por difusión pasiva. Se ha determinado, usando curcumina radioactiva en ratas, que aproximadamente el 35% de dosis orales entre 2.5 y 1000 mg/kg, se excreta por las heces en 48 h (Holder *et al.*, 1978; Ravindranath y Chandrasekhara, 1982), absorbiéndose el 65% (Ravindranath y Chandrasekhara, 1982). Con la administración intraperitoneal de curcumina se obtienen resultados similares, lo que indica que se absorbe fácilmente desde la cavidad perito-

neal (Holder *et al.*, 1978). Tras una dosis oral de curcumina marcada radiactivamente, el 6.3±2.5% de la radioactividad es excretada por la orina tras 72 h, mientras que con la administración intraperitoneal aumenta aproximadamente el doble (11.2±0.7%) (Holder *et al.*, 1978). Todavía no se conoce con exactitud la naturaleza de los metabolitos urinarios.

Tras la administración de curcumina se bio-transforma primero a dihidrocurcumina y tetrahidrocurcumina, y estos compuestos son convertidos, posteriormente, a conjugados monoglucurónidos (Pan *et al.*, 1999), de forma que los principales metabolitos de la curcumina *in vivo* son los glucurónidos de curcumina, de dihidrocurcumina y tetrahidrocurcumina. Se han identificado los metabolitos biliares de la curcumina por espectrometría de masas, después de recolectarlos de la bilis de ratas que recibieron 50 mg/kg de curcumina intravenosa (Holder *et al.*, 1978); entre el 50-60% de la dosis administrada fue excretada por la bilis en 5 h. Los principales metabolitos biliares fueron glucurónidos de la tetrahidrocurcumina y de la hexahidrocurcumina (52 y 42% de los metabolitos biliares respectivamente); un componente minoritario fue el ácido dihidroferúlico. Ésto demuestra que la mayor fracción de la curcumina se reduce de forma endógena, y después es glucuronizado por la UDP-glucuronil transferasa.

EFECTOS BIOLÓGICOS DE LOS CURCUMINOIDES

Desde antiguo, son muchas las propiedades atribuidas a los extractos de *Curcuma longa* y a su principal componente la curcumina. Esta planta ha sido aplicada para la protección y curación de afecciones cutáneas, hepáticas, frente a úlceras, alteraciones digestivas y contra parásitos intestinales, como remedio de venenos y de picaduras de serpientes y frente a distintas dolencias (Sri-mal, 1997).

Actividad antimicrobiana

Desde 1974 se conoce la actividad antibacteriana *in vitro* del extracto alcohólico de cúrcuma, de la curcumina y de sus aceites esenciales contra las bacterias Gram-positivas (Lutomski *et al.*, 1974). Asimismo, en 1987, se comprobó que

la curcumina era bastante tóxica para *Salmonella*, aunque no para *E. coli* filtradas, y que tenía capacidad para alterar el DNA en presencia de luz visible (Tønnesen *et al.*, 1987). En 1978, se demostró su actividad antifúngica (Banerjee y Nigam, 1978), Apisariyakal *et al.*, en 1995, observaron las propiedades antifúngicas del uso tópico del aceite de cúrcuma, en un experimento realizado en cobayas, y en condiciones *in vitro* sobre varios aislados patológicos. Además, Kiu-chi *et al.* (1993) estudiaron satisfactoriamente el efecto de la ciclocurcumina de la cúrcuma como un agente antiparasitario.

Otra actividad interesante de la curcumina es la inhibición de la replicación final de la expresión genética del virus HIV-1, sin causar un efecto significativo en las células (Li *et al.*, 1993).

Mazumdar et al. (1995) demostraron el efecto inhibidor de la curcumina sobre la integrasa del HIV-1, esencial para la integración del RNA viral en la doble cadena de DNA cromosómico antes de la replicación del virus. Posteriormente, se ha comprobado que la curcumina inhibe la transactivación de la proteína Tat segregada por el HIV-1, la cual podría estar implicada en la patogénesis del SIDA (Barthelemy et al., 1998).

Acciones específicas en determinados tejidos

Piel

En la medicina china los extractos de cúrcuma se aplican a nivel tópico directamente sobre la piel para la cicatrización de las heridas (Chang y But, 1987). La reparación de los tejidos y la curación de las heridas son procesos complejos en los que están implicados fenómenos de inflamación, granulación y remodelación de tejidos; las propiedades benéficas de la cúrcuma frente a estos procesos la han convertido en un efectivo tratamiento para la cicatrización, para el tratamiento de la fistula anal y en líneas generales para cualquier proceso de reparación tisular (Sidhu et al., 1998). Algunos autores han demostrado el efecto inhibitorio de la curcumina sobre el metabolismo del ácido araquidónico, mostrando efectos beneficiosos en lesiones de la piel como la psoriasis (Bosman, 1994). También se ha descrito este efecto reparador tópico en ratas diabéticas (Sidhu et al., 1999)

Se ha demostrado que tanto la cúrcuma como la curcumina son muy efectivas en la prevención y curación del cáncer de piel, inhibiendo el efecto de la oxidación del DNA de la epidermis y modulando la expresión genética de protooncogenes inducidos por diversos agentes carcinogénicos (Huang et al., 1991 y 1997b; Azuine y Bhide, 1992; Kakar y Roy, 1994; Bonte et al., 1997; Limtrakul et al., 1997; Parshad et al., 1998).

Huang et al. (1992a) observaron que usando dosis medias aproximadas de 5 y 10 μ M, la curcumina inhibe, la ciclooxigenasa y la lipooxigenasa epidérmicas, enzimas que bioactivan el benzo(a)pireno, disminuyendo la unión covalente del benzo(a)pireno al DNA epidérmico.

Esto es indicativo de la potencial fototoxicidad de la curcumina, la cual puede ser útil para el tratamiento de alteraciones de piel, tales como la psoriasis, infecciones bacterianas, cáncer e

infecciones virales, aunque también indica un posible poder mutagénico, que todavía no ha sido demostrado (Vijayalaxmi, 1980).

Tracto gastrointestinal

La aplicación de la cúrcuma en el tracto gastrointestinal consigue un efecto beneficioso tanto a nivel físico como funcional. La secreción gástrica disminuye después de 3 h tras la administración de extractos acuosos y metanólicos; el extracto acuoso reduce la secreción de ácido, mientras que, el extracto metanólico, principalmente, disminuye la liberación de pepsina (Sakai et al., 1989). El efecto protector frente a las úlceras gástricas y de duodeno en ratas, fue comprobado por Rafatullah et al., en 1990, aunque otros autores han observado un efecto ulcerogénico (Prasad et al., 1976; Gupta et al., 1980).

Munzenmaier et al. (1997) comprobaron que la curcumina inhibe la producción de IL-8 inducida por el *Helicobacter pylori* la cual juega un importante papel en el desarrollo de gastritis, úlcera y adenocarcinoma gástrico. En 1997, Venkatesan et al. observaron que la curcumina restaura los marcadores de daño intestinal inducidos por la bleomicina, reduciendo su efecto inflamatorio y oxidativo.

La protección que ejerce la cúrcuma y la curcumina frente a los tumores de estómago también ha sido comprobada por muchos autores (Huang et al., 1997b; Deshpande et al., 1997a; Zhang et al., 1999). También se ha observado que la curcumina inhibe la proliferación de las células de cáncer de colon *in vitro*, independientemente a su capacidad para inhibir la síntesis de prostaglandinas (Hanif et al., 1997). Recientemente, Kawamori et al. (1999) han comprobado que la curcumina ejerce su efecto quimioprotector tanto al inicio como en la promoción y en la progresión del cáncer de colon en ratas, aumentando la apoptosis de las células tumorales.

Hígado

Una de las principales propiedades de los extractos de cúrcuma y de la curcumina es su actividad hepatoprotectora, que ha sido revisada recientemente por Luper (1999); se ha demostrado este efecto frente a varios tóxicos hepáticos *in vitro* e *in vivo* en distintos modelos animales.

Varios estudios muestran que la cúrcuma y curcumina aumentan el flujo de bilis, al igual que los aceites esenciales de este extracto (Hussain y Chandrasekhara, 1994). Ramprasad y Siri (1957) encontraron que el curcuminato de sodio, a bajas dosis, disminuye las cantidades de sólidos en la bilis, mientras que, a altas dosis, incrementa la excreción de sales biliares, bilirrubina y colesterol. Recientemente, Deters *et al.* (1999) han observado que la curcumina y la bisdemetoxicurcumina aumentan el flujo de bilis previamente reducido por la ciclosporina, aunque los efectos de este último fueron más fuertes que los de la curcumina. Otros autores han observado que la curcumina induce la contracción de la vesícula biliar (Rasy(d y Lelo, 1999) y que previene la formación de piedras de colesterol en la bilis de ratones (Hussain y Chandrasekhara, 1992); además contribuye a la regresión de las ya formadas (Hussain y Chandrasekhara, 1994).

Se ha demostrado la eficacia de la curcumina *in vivo*. Soudamini y Kuttan (1991) administraron, intraperitonealmente, 200 mg/kg/d a ratones durante 2 semanas, y comprobaron su protección frente a la toxicidad hepática que produce la ciclofosfamida. Posteriormente, en 1995, Venkatesan y Chandrakasan observaron el mismo efecto tras la administración oral de 200 mg/kg/d durante 7 d. Otros estudios han mostrado la protección de la curcumina frente a otras sustancias tóxicas y en distintos órganos. Se ha descrito un efecto protector, que depende de la dosis, frente a la hepatotoxicidad del tetraclorometano (Nishigaki *et al.*, 1992). Además, dosis de 39 mg/kg durante 3 d, reducen significativamente la hepatotoxicidad y la peroxidación lipídica que produce esta sustancia en las ratas. En 1998, Deshpande *et al.* estudiaron el efecto de un pretratamiento corto con un extracto de cúrcuma, seguido de la administración de tetracloruro de carbono, y de la administración conjunta del extracto con el tóxico, y observaron que la cúrcuma disminuye algunos marcadores séricos de daño hepático como la fosfatasa alcalina, la bilirrubina y la aspartato

aminotransferasa. Mezclada con la dieta, 200 mg/kg/d protegen del daño que produce la aflatoxina BI, como muestran los estudios realizados en hígado de pato (Son(*et al.*, 1992).

En 1994, Donatus observó una disminución de la hepatotoxicidad y de la metahemoglobine-mia originadas por el paracetamol, en ratones, tras un pretratamiento de 6 d con 1.87 mg/kg/d de curcumina. Sin embargo, altas dosis (60 mg/kg/d) de curcumina potencian dicha toxicidad. Laskin (1996) mostró que el paracetamol era mucho más tóxico para los hepatocitos cuando se incubaban con células de Kupffer (los macró-fagos residentes en el hígado), ya que estas células liberan citoquinas citotóxicas y radicales libres de oxígeno que alteran los hepatocitos, provocando su muerte (Laskin y Pendino 1995); estos hechos también han sido demostrados *in vivo*. La capacidad antimutagénica de la cúrcuma y de sus componentes también se ha comprobado en el hígado, siendo revisado este papel por Krishnaswamy y Raghuramulu (1998).

Algunos autores han observado que la adición de cúrcuma a la dieta estimula la enzima glutatión transferasa, implicada en el metabolismo de xenobióticos (Goud *et al.*, en 1993; Singh *et al.*, 1995). También se ha demostrado que la curcumina es un potente inhibidor del citocromo P450 IAI, la isoenzima más importante en la bioactivación del benzo(a)pireno (Oetari *et al.* 1996).

Sistema respiratorio

En 1990 Jain *et al.* encontraron efectos alentadores de un aceite volátil de cúrcuma sobre el sistema respiratorio en pacientes con bronquitis asmática (Jain *et al.*, 1990) y sobre la citotoxicidad inducida por la ciclofosfamida (Venkatesan y Chandrakasan, 1995), la bleomicina (Venkatesan *et al.*, 1997) y el paraquat (Venkatesan, 2000) en pulmón de rata. También, se ha observado que la curcumina es un potente agente antiproliferativo en el cáncer de pulmón (Mehta *et al.*, 1997; Verma *et al.*, 1998; Hong *et al.*, 1999).

MECANISMOS DE ACCIÓN DE LOS EXTRACTOS DE CÚRCUMA Y DE LOS CURCUMINOIDES

Actividad antiinflamatoria

Se ha demostrado que la cúrcuma es un compuesto antiinflamatorio en modelos de inflamación aguda, subaguda y crónica en ratones y ratas, aunque no tiene fuertes efectos analgésicos ni antipiréticos, tampoco produce una significativa irritación gástrica, ni tiene efectos en el sistema nervioso central (Srimal y Dharvan, 1973, 1985). Además, el curcuminato sódico y el aceite volátil de cúrcuma también poseen propiedades antiinflamatorias (Ghatak y Basu, 1972; Mudhopadhyay et al., 1982). Se ha observado una respuesta satisfactoria de la curcumina en pacientes con artritis reumatoide y con osteoartritis (Deodhar et al., 1980). Satoskar et al. (1986) realizaron un ensayo comparativo utilizando curcumina, oxifenbutazona y un placebo, y obtuvieron resultados significativos a favor de la primera.

Muchos estudios han demostrado la capacidad antiinflamatoria de los curcuminoides mediante la modulación del metabolismo del ácido araquidónico, ya que inhiben las actividades ciclooxigenasa y lipooxigenasa (Flynn et al., 1986; Huang et al., 1991; Began et al., 1998; Kato et al., 1998), afectando la biosíntesis de prostaglandinas y tromboxanos (Joe y Lokesh, 1997), evitando así el desarrollo de los procesos inflamatorios y la agregación plaquetaria (Srivastava et al., 1995).

Además, Piper et al. (1998) han observado que la inducción de las actividades de las enzimas responsables de la detoxificación de productos electrófilos de la peroxidación lipídica (glutatión transferasa y glutatión peroxidasa) puede contribuir a la acción antiinflamatoria de la curcumina. Otro de los mecanismos antiinflamatorios que puede ejercer la curcumina, es a través de su efecto antiproliferativo y apoptótico en las células del músculo liso arterial, ambos mediados por la inhibición de la proteintirosinkinasa y proteinkinasa C y mediante otros mecanismos moleculares (Chan et al., 1998).

El proceso inflamatorio juega un papel importante en la generación de especies que producen peroxidación lipídica que conducen a la necrosis tisular. Podemos pensar que parte de la actividad protectora de la curcumina, frente al tetracloruro de carbono, el paracetamol y la ciclofosfamida, se debe al bloqueo de la respuesta

inflamatoria causada por estas drogas. Aunque todavía no se ha demostrado que la curcumina pueda activar las células de Kupffer, se ha observado que es un potente inhibidor de la producción de radicales libres de oxígeno por los macrófagos peritoneales de ratas (Joe y Lokesh, 1994). Estos autores demostraron que la curcumina inhibía la incorporación del ácido araquidónico a las membranas lipídicas, evitando la liberación de eicosanoides mediadores de inflamación, prostaglandina E2, leucotrieno B4 y leucotrieno C4, y de enzimas hidrolíticas: colagenasa, elastasa y la hialuronidasa, secretadas por los macrófagos (Joe y Lokesh, 1997).

Otros mecanismos por los que la curcumina ejerce su acción antiinflamatoria se han asociado a la inhibición de la síntesis de ciclooxigenasa, lipooxigenasa y de prostaglandinas. En 1995, Chan mostró que la curcumina inhibía la producción del factor de necrosis tumoral (TNF- α) producido por una línea celular de monocitos y macrófagos humanos. Posteriormente, se ha atribuido el efecto antiinflamatorio y anticancerígeno de la curcumina a su capacidad para inhibir la fosfolipasa D (Yamamoto et al., 1997).

Actividad inmunomoduladora

Otra propiedad atribuida a la cúrcuma es su capacidad inmunomoduladora. Se ha demostrado que la cúrcuma incrementa las respuestas de los linfocitos esplénicos frente a mitógenos en ratas, y altera la población de linfocitos en ratones (Yasni et al., 1993). Se han aislado unos polisacáridos llamados ukonan A-D de un extracto del rizoma con agua caliente, y se ha comprobado su capacidad para estimular el sistema retículo endotelial (Gonda et al., 1992a, 1992b). Inagawa et al., en 1992, aislaron otro lipopolisacárido de la raíz de la planta, que era similar a los bacterianos, y que tenía actividad inmunoestimuladora. También se ha comprobado que 40 mg/kg de curcumina en la dieta de las ratas, durante 5 semanas, aumenta las IgG aunque no afecta al tipo ni a la actividad de las células natural killer (South et al., 1997). Recientemente, Antony et al. (1999) observaron un incremento en la actividad fagocítica de los macrófagos en animales tratados con curcumina. Asimismo, Kang

et al. (1999) han comprobado que la curcumina puede inhibir la producción de interleukina-12 por los macrófagos, alterando el perfil de citoquinas Th 1 las células T helper, lo que puede ser de utilidad terapéutica para las enfermedades inmunológicas mediadas por Th 1.

Actividad hipolipidémica

Algunos autores han estudiado el efecto de la suplementación diaria de 0.5% de curcumina en ratas con diabetes inducida por estreptozotocina, en las que detectaron una mejora significativa del estado metabólico a la vez que una reducción del colesterol sanguíneo (debido a la fracción LDL), de los triglicéridos y de los fosfolípidos (Babu y Srinivasan, 1995). También se ha observado una reducción similar en el colesterol en el hígado y en el riñón (Babu y Srinivasan, 1997), con un marcado incremento de la actividad de la enzima colesterol-7 α -hidroxilasa del hígado, lo que indica una mayor velocidad en el catabolismo del colesterol bajo los efectos de la curcumina. Se ha comprobado la actividad hipocolesterolemica de la Curcuma comosa, que acelera la movilización del colesterol desde los tejidos periféricos al hígado, aumentando su excreción biliar (Piyachaturawat et al., 1997, 1999).

Se ha demostrado la actividad hipocolesterolemica e hipolipidémica de la curcumina, cuando se administraba a las ratas durante 7 semanas, a dosis de 0.15% de la dieta (Hussain y Chandrasekhara, 1992). Posteriormente, Deshpande et al. (1997b) estudiaron el efecto de un extracto etanólico en humanos, y observaron una disminución importante en los triglicéridos plasmáticos y algo menos drástica del colesterol total. El efecto hipolipidémico del extracto se acompañó con una disminución de la peroxidación lipídica plasmática.

En un estudio realizado por nuestro grupo de investigación en conejos hipercolesterolemicos, hemos observado que bajas dosis de un extracto hidroalcohólico de *Curcuma longa* disminuyen el colesterol total en plasma y en LDL, además de los triglicéridos y los fosfolípidos de dichas lipoproteínas (Ramírez-Tortosa et al., 1999).

Actividad antioxidante

Los ácidos grasos poliinsaturados son moléculas muy susceptibles al ataque peroxidativo,

lo que conlleva la alteración de las membranas de los tejidos. Existen muchos trabajos que muestran la capacidad de la cúrcuma para prevenir la peroxidación lipídica, proceso clave en el inicio y desarrollo de múltiples enfermedades. Por otro lado, también se ha demostrado la capacidad de la curcumina para estabilizar membranas (Nirmala y Puvanakrishnan, 1996; Venkatesan et al., 2000). Nuestro grupo de investigación ha comprobado que dosis entre 2.4 y 9.6 μ M inhiben la oxidación de las LDL humanas in vitro (Ramírez-Tortosa et al., 1998)

Químicamente, el extracto de cúrcuma es rico en una sustancia de naturaleza fenólica, la curcumina, que tiene una potente acción antioxidante sobre los ácidos grasos poliinsaturados y en homogenados de órganos animales in vitro (Sharma, 1976; Toda, 1985; Kaul y KrisImakantha, 1997, Began et al., 1998). Esta sustancia unida a micelas de fosfatidilcolina inhibe la dioxigenación de ácidos grasos inducida por la lipoxigenasa 1, comprobando que con 8.6 μ M de curcumina se inhibe el 50% de la peroxidación del ácido linoleico (Began et al., 1998).

En 1998, Cohly et al. estudiaron el efecto antioxidante de la cúrcuma y la curcumina en células renales, observando un efecto comparable al de la vitamina E en la protección frente al estrés oxidativo en este tipo de células. Otros autores han comprobado que la suplementación oral con cúrcuma reduce la peroxidación lipídica e incrementa los ácidos grasos esenciales anormalmente reducidos por una alimentación deficitaria en retinol, en microsomas aislados de hígado, riñón, bazo y cerebro, lo que podría indicar una protección por parte de esta sustancia en las alteraciones que pueden sufrir las membranas de estos órganos por distintos procesos patológicos y fisiológicos como el envejecimiento (Kaul y Krishnakantha, 1997). Además, existen trabajos en los que se ha demostrado que el metabolito más frecuente de la curcumina, la tetrahidrocurcumina, también inhibe la peroxidación lipídica en microsomas hepáticos y en membranas de eritrocito (Osawa et al., 1995; Sugiyama et al., 1996).

El hígado es el órgano con el mayor índice de estrés oxidativo dado su papel fundamental en el metabolismo de las grasas y en la biotransformación de xenobióticos y sustancias tóxicas, procesos que conllevan a un gran incremento de la peroxidación lipídica, lo cual puede perjudi-

car seriamente su funcionalidad. Existen muchos trabajos que reflejan la protección que ejerce una suplementación oral de extractos de cúrcuma y de curcumina a nivel de este órgano y de sus membranas (Reddy y Lockesh, 1994a, 1996; Quiles *et al.*, 1998; Mesa, 2000).

En las enfermedades neurológicas degenerativas juega un papel fundamental la peroxidación lipídica, aunque no está claro si este proceso es la causa o la consecuencia de las alteraciones. Se ha demostrado que los componentes de la cúrcuma pueden disminuir la peroxidación lipídica en homogenados y extractos de cerebro (Sreejayan y Rao, 1994, Selvam *et al.*, 1995).

En 1996, Nirmala *et al.* comprobaron que tanto el pretratamiento como el tratamiento oral con curcumina disminuía la gravedad de los efectos patológicos inducidos por el isoproterenol (una sustancia que provoca infartos en las ratas), disminuyendo la peroxidación lipídica y estabilizando las membranas, probablemente gracias a su capacidad para inhibir la liberación de b-glucuronidasa de distintos orgánulos subcelulares. Posteriormente, Venkatesan (1998) observó un efecto protector de la curcumina frente a la cardiotoxicidad que produce la adriamicina en ratas, comprobando que disminuyen los parámetros indicativos de peroxidación lipídica y que aumentan los antioxidantes endógenos.

La aterosclerosis, es una enfermedad multifactorial en la que se produce una gran alteración del metabolismo lipídico vascular. Se ha observado que la cúrcuma disminuye los peróxidos lipídicos plasmáticos, moléculas que juegan un papel importante en la patogénesis de dicha enfermedad (Miquel *et al.*, 1995; RamírezBoscá *et al.*, 1995). Por otro lado, esta sustancia posee distintas propiedades que también contribuyen a la disminución de la susceptibilidad a la oxidación de las LDL (Ramírez-Tortosa *et al.*, 1999), inhibe la proliferación de las células del músculo liso vascular (Huang *et al.*, 1992; Singh *et al.*, 1996; Chen y Huang, 1998), posee un efecto antitrombótico (recientemente revisado por Olajide, 1999), aumenta la actividad fibrinolítica, siendo tan efectivo como el clofibrato (Chang y But, 1987), tiene un efecto hipotensor transitorio (Rao *et al.*, 1984) y es antiagregante plaquetario *in vivo* y *ex vivo* (Srivastava *et al.*, 1995). Parece ser que la curcumina sensibiliza los tejidos frente a los corticoides endógenos (Srimal y Dharvan, 1973), y se ha comprobado que el

17- α -estradiol puede detener la oxidación de las LDL (Dittrich *et al.*, 1999), por lo que éste podría ser un mecanismo de acción de la curcumina en la prevención de la aterosclerosis.

Se ha comprobado que la curcumina puede proteger otros órganos de las alteraciones que surgen como consecuencia de la peroxidación lipídica tisular. Awasthi *et al.* (1996) observaron que la curcumina protegía de la aparición de cataratas originadas por peroxidación lipídica en el ojo; posteriormente, Lal *et al.* (1999) han comprobado que esta sustancia resulta útil para el tratamiento de la uveítis ocular. En la diabetes se desarrollan múltiples procesos oxidativos que desencadenan daños tisulares derivados de los productos de glicosilación que se forman en distintos tejidos. Se ha comprobado la capacidad de la curcumina para prevenir la inducción de los productos de glicosilación (Sajithlal *et al.*, 1998); Esto permite considerar a esta sustancia para la prevención y el tratamiento de dicha enfermedad y de algunas de sus complicaciones. En 1998, Babu y Srinivasan comprobaron que la suplementación con curcumina disminuye las lesiones renales que se desarrollan en los enfermos diabéticos

El mecanismo antioxidante más conocido de la cúrcuma y de sus componentes activos es la capacidad de éstos para retirar especies reactivas de oxígeno, principales responsables de la peroxidación de los lípidos celulares (Zhao *et al.*, 1989; Priyadarsini, 1997). Estas sustancias son capaces de eliminar principalmente el radical hidroxilo (Reddy y Lockesh, 1994b; Parshad *et al.*, 1998), el radical superóxido (Unnikrishnan y Rao, 1992; Sreejayan y Rao, 1996), el oxígeno singlete (Rao *et al.*, 1995), el dióxido de nitrógeno (Unnikrishnan y Rao, 1995) y el óxido nítrico (Sreejayan y Rao, 1997a). Además, se ha comprobado que la curcumina inhibe la generación del radical superóxido (Srivastava, 1989; Rubi *et al.*, 1995; Bonte *et al.*, 1997). Sreejayan y Rao (1997b) indicaron que la presencia de los grupos fenólicos en la estructura de la curcumina son fundamentales para explicar su capacidad de retirar radicales libres del medio, y que además los grupos metoxilo aumentan esta actividad.

Hari *et al.* (1998) han estudiado la eficacia de la cúrcuma, la curcumina y de la turmerina en la protección contra el daño oxidativo inducido por peróxido de hidrógeno en células epiteliales de los túbulos renales de cerdos, comparando con

el efecto que ejercen dos antioxidantes conocidos: la vitamina E y el 21 aminoesteroide. Estos autores observaron que tanto la cúrcuma como la curcumina disminuyen la liberación de los factores indicadores del daño renal, de los marcadores de degradación lipídica, y disminuyen la formación de TBARS, medidos como marcadores de la peroxidación lipídica. Oyama *et al.* (1998) estudiaron que los derivados alquilados de la curcumina también pueden inhibir la peroxidación lipídica inducida por peróxido de hidrógeno y que, además, conforme la cadena alquílica es más larga aumenta su capacidad antioxidante en el exterior celular. Sin embargo, estos resultados no pudieron ser confirmados frente al estrés oxidativo celular, ya que al aumentar las cadenas alquílicas se reduce su permeabilidad al interior de las células.

El óxido nítrico es un compuesto con propiedades fisiológicas cuyo papel en la aterosclerosis es muy discutido, ya que se puede considerar como antiaterogénico, por su efecto vasodilatador y antiagregante plaquetario, y sin embargo otros autores lo consideran un factor aterogénico que puede reaccionar con moléculas reactivas de oxígeno dando peroxinitrito, una molécula muy oxidante. La curcumina es un *scavenger* potente del óxido nítrico, es capaz de eliminarlo y, por lo tanto, de prevenir sus efectos adversos (Sreejayan y Rao, 1997a).

Algunos autores han comprobado que la curcumina puede impedir la oxidación de la hemoglobina a metahemoglobina inducida por el dióxido de nitrógeno, ya que también tiene capacidad para eliminar este intermediario que resulta fundamental para dicha oxidación (Unnikrishnan y Rao, 1992, 1995).

El daño que se produce en las biomacromoléculas, por unión covalente con electrófilos o por la abstracción de protones que ocasionan los radicales, conduce a la pérdida de su actividad biológica (Nelson y Pearson, 1990); si son moléculas fundamentales para el funcionamiento celular, la pérdida de su actividad puede llevar a la muerte celular. El incremento del calcio intracelular y la depleción del ATP son factores importantes implicados en la muerte celular (Conimandeur y Vermeulen, 1990; Nicotera *et al.*, 1990). Además, el daño de las membranas plasmáticas debido a la peroxidación lipídica y a la producción de proteínas carbonilo produce un aumento en la concentración de calcio citosólico que pue-

de activar proteasas, fosfolipasa y endonucleasas que rompen los constituyentes celulares críticos, tales como el citoesqueleto, las membranas plasmáticas y el DNA (Nicotera *et al.*, 1990).

Una depleción de ATP como resultado de una disminución del oxígeno (por isquemia o hipoxia) o de una disfunción de las mitocondrias (Conimandeur y Vermeulen, 1990), produce una alteración del proceso energético, como por ejemplo en la excreción del calcio por la Ca²⁺-ATPasa, lo que produce un aumento del calcio citosólico. Por otra parte, la xantina deshidrogenasa celular se puede convertir en xantina oxidasa gracias a la acción de una proteasa que se activa cuando aumentan los niveles de calcio (Waud y Rajagopalan, 1976). La xantina oxidasa puede reducir directamente el oxígeno molecular y producir superóxido y peróxido de hidrógeno (Greene y Paller, 1994). Todas estas alteraciones bioquímicas pueden aumentar los radicales libres de oxígeno en las células, y pueden conducir a un daño fatal (Kehrer, 1993).

Lin y Shin, en 1994, observaron que la curcumina era capaz de inhibir la xantina oxidasa *in vitro*. En el extracto acuoso de cúrcuma existe una proteína no identificada con capacidad antioxidante, que es capaz de proteger en casi un 50% la actividad Ca²⁺-ATPasa alterada por la peroxidación lipídica en homogenados de cerebro de rata (Selvam *et al.*, 1995).

Actividad anticarcinogénica

La principal línea de investigación de la cúrcuma en los últimos años, ha sido conocer su actividad antiproliferativa, antitumoral y anticancerosa. Se ha comprobado el efecto preventivo y curativo de la cúrcuma, la curcumina y sus extractos acuosos frente al cáncer y la formación de tumores. Los agentes estudiados han sido administrados oralmente, por inyección o probados en sistemas *in vitro*, y su actividad ha sido demostrada usando varios modelos y midiendo algunos marcadores enzimáticos como se describe a continuación.

Anto *et al.* (1980), al comparar la citotoxicidad y la actividad antitumoral de cinco curcuminoides sintéticos en cultivos de células L929, observaron que todos eran citotóxicos y que se producía un 50% de inhibición de los tumores utilizando una concentración de 1 µg/mL, efecto similar al obtenido con la curcumina purificada.

Otros autores han comprobado que la cúrcuma previene el cáncer de mama inducido en ratones y ratas por virus o por productos químicos (Bhide *et al.*, 1994). Mehta *et al.*, en 1997, demostraron un efecto antiproliferativo de la curcumina en cultivos de células de tumor de mama y sugirieron que esta sustancia podía ser un potencial agente anticancerígeno. Verma *et al.* (1998) han comprobado que la combinación de curcumina con isoflavonoides tiene un efecto preventivo y terapéutico en el cáncer de mama y de pulmón inducido por agentes estrogénicos, como algunos pesticidas químicos, y que este efecto es mayor que el que produce la curcumina por sí sola.

También se ha estudiado el efecto citoprotector y quimioprotector de la curcumina (Huang *et al.*, 1995; Rao *et al.*, 1995; Commandeur y Vermeulen, 1996; Pereira *et al.*, 1996; Samaha *et al.*, 1997). Pereira *et al.*, (1996), administraron de 8 a 16 mg/kg/d de curcumina a 344 ratas, desde las 8 semanas hasta las 45 semanas de edad; a las 9 semanas, les administraron azoximetano o 7,12-dimetilbenzo[a]antraceno para inducir cáncer de colon y de mama, respectivamente, encontrando que la curcumina era efectiva en la prevención de estos tumores. Samaha *et al.*, en 1997, encontraron un efecto similar cuando administraban una dosis de 2% con la dieta, y atribuyeron este efecto a un aumento de la apoptosis, que coincide con lo obtenido en tumores de células AK-5 por Khar *et al.*, en 1999. Estos autores han propuesto un mecanismo apoptótico como explicación de la actividad antitumoral de la curcumina sobre las células tumorales AK-5, y han comprobado que esta sustancia es capaz de inhibir el

crecimiento del tumor mediante la inducción de la apoptosis de estas células. Sin embargo, el mecanismo por el que la curcumina induce la apoptosis celular todavía no está claro.

Recientemente, Navis *et al.* (1999) han estudiado la terapia combinada de la curcumina con el cisplatino, un agente anticanceroso ampliamente usado en la curación del fibrosarcoma, y han comprobado que cuando se administran conjuntamente ambas sustancias se consigue una recuperación casi total de los marcadores enzimáticos en homogenados de hígado y riñón de ratas.

Menon *et al.* (1995) demostraron que la administración oral de curcumina (200 nmol/kg) inhibe las metástasis intestinales y aumenta la vida de los ratones con tumores inducidos por células de melanoma B15F10. Posteriormente, Thresiamma *et al.* (1998) han comprobado que la curcumina protege contra el daño cromosómico producido por las radiaciones en células de médula espinal. Se ha observado que la curcumina, en presencia de luz, tiene actividad frente a las células basófilas de leucemia (Dalh *et al.*, 1994). Asimismo, Oda (1995) demostró el efecto inhibitorio de la curcumina en la mutagénesis inducida por radiaciones UV.

Además, la curcumina puede proteger el sistema de la glioxilasa, contribuyendo, este mecanismo, a su actividad radioprotectora. Choudhary *et al.* (1999) han demostrado que un pretratamiento oral con curcumina, en ratas, durante 2 semanas, antes de irradiarlas con distintas dosis de radiaciones gamma, restaura la actividad específica del sistema glioxilasa alcanzando valores cercanos a los normales.

BIBLIOGRAFÍA

- Ammon HPT, Wahl MA. (1991). Pharmacology of *Curcuma longa*. *Planta Med*, **57**: 1-7.
- Ammon HPT, Safayhi H, Mark T, Sabieraj J. (1993). Mechanism of antiinflammatory actions of curcumin and boswellic acids. *J Ethnopharmacol*, **38**: 113-119.
- Anto RJ, George J, Babu KV, Rajasekhara KN, Kuttan RA. (1996). Antimutagenic and anticarcinogenic activity of natural and synthetic curcuminoids. *Mutat Res*, **13**, 370(2): 127-131.
- Antony S, Kuttan R, Kuttan G. (1999). Immunomodulatory activity of curcumin. *Immunol Invest*, **28**(56): 291-303.
- Apisariyakal A, Vamittanakom N, Buddhasukh D. (1995). Antifungal activity of turmeric oil extracted from *Curcuma longa* (Zingiberaceae). *J Ethnopharmacol*, **49**: 163-169.
- Awasthi S, Srivastava SK, Piper JT, Singhall SS, Chaubey M, Awasthi YC. (1996). Curcumin protects against 4-hidroxy-2-trans-nonenal-induced cataract formation in rat lenses. *Am J Clin Nutr*, **64**: 761-766.
- Azuine MA, Bhide SV. (1992). Chemopreventive effect of turmeric against stomach and skin tumors induced by chemical carcinogens in Swiss mice. *Nutr Cancer*, **17**(1): 77-83.
- Babu PS, Srinivasan K. (1995). Influence of dietary curcumin and cholesterol on the progression of experimentally induced diabetes in albino rat. *Mol Cell Biochem*, **152**: 13-21.
- Babu PS, Srinivasan K. (1997). Hypolipidemic action of curcumin, the active principle of turmeric (*Curcuma longa*) in streptozotocin induced diabetic rats. *Mol Cell Biochem*, **166**(1-2): 169-175.

- Babu PS, Srinivasan K. (1998). Amelioration of renal lesions associated with diabetes by dietary curcumin in streptozotocin diabetic rats. *Mol cell Biochem*, **181**(1-2): 87-96.
- Benerjee A, Nigam SS. (1978). Antimicrobial efficacy of the essential oil of *Curcuma longa*. *Ind J Med Res*, **68**: 864-866.
- Barthelemy S, Vergnes L, Moynier M, Guyot D, Labidalle S, Bahraoui E. (1998). Curcumin and curcumin derivatives inhibit Tat-mediated transactivation of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat. *Res Virol*, **149**: 43-52.
- Began G, Sudharshan E, Appu-Rao AG. (1998). Inhibition of lipoxygenase 1 by phosphatidylcholine micelles-bound curcumin. *Lipids*, **33**(12): 1223-1228.
- Bhide SV, Azuine MA, Lahiri M, Telang NT. (1994). Chemoprevention of mammary tumor virus induced and chemical carcinogen induced rodent mammary tumors by natural plant products. *Breast Cancer Res Treatment*, **30**: 233-242.
- Bonte F, Noel-Hudson MS, Wepierre J, Meybeck A. (1997). Protective effect of curcuminoids on epidermal skin cells under free oxygen radical stress. *Planta Med*, **63**: 265-266.
- Bosman B. (1994). Testing of lipoxygenase inhibitors, cyclooxygenase inhibitors, drugs with immunomodulating properties and some reference antipsoriatic drugs in the modified mouse tail test, an animal model of psoriasis. *Skin Pharmacol*, **7**(6): 324-334.
- Chan MM. (1995). Inhibition of tumor necrosis factor by curcumin, a phytochemical. *Biochem Pharmacol*, **49**: 1551-1556.
- Chan MM, Huang HI, Fenton MR, Fong D. (1998). *In vivo* inhibition of nitric oxide synthase gene expression by curcumin, a cancer preventive natural product with anti-inflammatory properties. *Biochem Pharmacol*, **55**: 1955-1962.
- Chang H, But PP. (1987). «Pharmacology and applications of chinese materia medica», vol 2, World Scientific Publishing Company, Singapore.
- Chen HW, Huang HC. (1998). Effect of curcumin on cell cycle progression and apoptosis in vascular smooth muscle cells. *BR J Pharmacol*, **124**: 1029-1040.
- Choudhary D, Chandra D, Kale RK. (1999). Modulation of radioresponse of glyoxalase system by curcumin. *J Ethnopharmacol*, **64**: 1-7.
- Cohly HHP, Taylor A, Angel MF, Salahudeen AK. (1998). Effect of turmeric, turmerin and curcumin on H₂O₂-induced renal epithelial (LLS-PKI) cell injury. *Free Radic Biol Med*, **24**(1): 49-54.
- Commandeur JNM, Vermeulen NPE. (1990). Molecular and biochemical mechanism of chemically induced nephrotoxicity. *Chem Res Toxicol*, **3**: 171-194.
- Commandeur JNM, Vermeulen NPE. (1996). Cytotoxicity and cytoprotective activities of natural compound. The case of curcumin. *Xenobiotica*, **26**: 667-668.
- Dalh TA, Bilski P, Reszka KJ, Chignell CF. (1994). Photocytotoxicity of curcumin. *Photochem Photobiol*, **59**: 290-294.
- Deodhar SD, Sethi R, Scrimal RC. (1980). Preliminary study on antirheumatic activity of curcumin. *Indian J Med Res*, **71**: 632-634.
- Deshpande SS, Ingle AD, Maru GB. (1997a). Inhibitory effects of curcumin-free aqueous turmeric extract on benzo[a]pyrene-induced forestomach papillomas in mice. *Cancer Lett*, **118**(1): 79-85.
- Deshpande UR, Joseph LJ, Manjure SS, Samuel AM, Pillai D, Bhide SV. (1997b). Effects of turmeric extract on lipid profile in human subjects. *Med Sci Res*, **25**: 695-698.
- Deshpande UR, Gadre SG, Raste AS, Pillai D, Bhide SV, Samuel AM. (1998). Protective effect of turmeric (*Curcuma longa* L.) extract on carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. *J Exp Biol*, **36**: 573-577.
- Deters M, Siegers C, Muhl P, Hansel W. (1999). Choleric effects of curcuminoids on acute cyclosporin-induced cholestasis in the rat. *Planta Med*, **65**(7): 610-613.
- Dittrich R, Muller A, Hensen J, Wildt L. (1999). The inhibition of low density lipoprotein oxidation by 17- α estradiol. *Exp Clin Endocrinol Diabetes*, **107**: 53-57.
- Donatus I. (1994). Interaction between curcumin and paracetamol. Studies on the pharmacological and toxicological aspects of paracetamol metabolism. PhD thesis, Universitas Gadjah-Mada, Yogyakarta, Indonesia.
- Flynn DL, Rafferty MF, Boctor AM. (1986). Inhibition of 5-hydroxy-eicosatetraenoic acid (5-HETE) formation in intract human neutrophils by naturally-occurring diarylheptanoids: inhibitory activities of curcumin and yakuchinones. *Prostaglandin Leukotrien Med*, **22**: 357-360.
- Ghatak N, Basu N. (1972). Sodium curcuminates as an effective anti-inflammatory agent. *Indian J Exp Biol*, **10**(3): 235-6.
- Gonda R, Takeda M, Shimizu M, Tomoda M. (1992a). Characterization of a neutral polysaccharide having activity on the reticuloendothelial system from the rhizome of *Curcuma longa*. *Chem Pharm Bull*, **40**: 185-185.
- Gonda R, Tomoda M, Takada K, Ohara N, Shimizu M. (1992b). The core structure of ukonan A, a phagocytosis-activating polysaccharide from the rhizome of *Curcuma longa*, and immunological activities of degradation products. *Chem Pharm Bull*, **40**: 990-993.
- Goud VK, Polasa K, Krishnaswamy K. (1993). Effects of turmeric on xenobiotic metabolising enzymes. *Plant Foods Hum Nutr*, **44**: 87-92.
- Greene EC, Paller MS. (1994). Calcium and free radicals in hypoxia/reoxygenation injury of renal epithelial cells. *Am J Physiol*, **166**: F13-20.
- Gupta B, Kulshrestha VK, Srivastava RK, Prasad DN. (1980). Mechanism of curcumin induced gastric ulcer in rats. *Indian J Med Res*, **71**: 806-814.
- Hanif R, Qiao L, Shiff SJ, Rigas B. (1997). Curcumin, a natural plant phenolic food additive, inhibits cell proliferation and induces cell cycle changes in colon adenocarcinoma cell lines by a prostaglandin-independent pathway. *J Lab Clin Med*, **130**(6): 576-484.
- Hari HPC, Annelle T, Michael FA, Abdulla KS. (1998). Effect of turmeric, turmerin and curcumin on H₂O₂-induced renal epithelial (LLC-PK₁) cell injury. *Free Rad Biol Med*, **24**: 49-54.

- Holder GM, Plummer JL, Ryan AJ. (1978). The metabolism and excretion of curcumin (1,7-bis(4hydroxy-3-methoxyphenyl)-1,6-heptadiene-3,5-dione) in the rat. *Xenobiotica*, **8**: 761-768.
- Hong RL, Sponhn WH, Hung MC. (1999). Curcumin inhibits tyrosine kinase activity of pl 85neu and also depletes pl85neu. *Clin Cancer Res*, **5**(7): 1884-189 1.
- Huang MT, Lysz T, Feraro T, Abidi TF, Laskin JD, Cooney AH. (1991). Inhibitory effects of curcumin on *in vitro* lipoxygenase and cyclooxygenase activities in mouse epidermis. *Cancer Res*, **51**: 813-819.
- Huang HC, Jan TR, Yeh SF. (1992). Inhibitory effect of curcumin, an anti-inflammatory agent, on vascular smooth muscle cell proliferation. *Eur J Pharmacol*, **221**: 381-384.
- Huang MT, Ma W, Lu YP, Chang RL, Fisher C, Manchand PS, Newmark HL, Conney AH. (1995). Effects of curcumin, demethoxycurcumin, bisdemethoxycurcumin and tetrahydrocurcumin on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion. *Carcinogenesis*, **16**: 2493-2497.
- Huang MT, Ma W, Yen P, Xie JG, Han J, Frenkel K, Grunberg D, Conney AH. (1997a). Inhibitory effects of topical application of low doses of curcumin on 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate-induced tumor promotion and oxidized DNA bases in mouse epidermis. *Carcinogenesis*, **18**(1): 83-88.
- Huang MT, Newmark HL, Frenkel K. (1997b). Inhibitory effects of curcumin on tumogenesis in mice. *J Cell Biochem*, **27**: 26-34.
- Hussain M, Chandrasekhara N. (1992). Effects of curcumin of cholesterol gall-stone induction in mice. *Indian J Med Res*, **96**: 288-291.
- Hussain M, Chandrasekhara N. (1994). Biliary proteins from hepatic bile of rats fed curcumin or capsaicin inhibit cholesterol crystal nucleation in supersaturated model bile. *Ind J Biochem Biophys*, **31**: 407-412.
- Inagawa H, Nishizawa T, Tsuboi D, Suda T, Chiba Y, Okutomi T, Morikawa A, Soma GI, Mizuno DI. (1992). Homeostasis as regulated by activated macrophage. II. LPS of plant origin other than wheat flour and their concomitant bacteria. *Chem Pharm Bull*, **40**: 994-997.
- Jain SK, Levine SN, Duett J, Hollier B. (1990). Elevated lipid peroxidation levels in red blood cells streptozotocin treated diabetic rats. *Metab Clin Exp*, **39**: 971-975.
- Joe B, Lokesh BR. (1994). Role of capsaicin, curcumin and dietary n-3 fatty acids in lowering the generation of reactive oxygen species in rat peritoneal macrophages. *Bioch Bioph Act*, **1224**: 255-263.
- Joe B, Lokesh BR. (1997). Effect of curcumin and capsaicin on arachidonic acid metabolism and lysosomal enzyme secretion by rat peritoneal macrophages. *Lipids*, **32**(11): 1173-1180.
- Kakar SS, Roy D. (1994). Curcumin inhibits TPA induced expression of c-fos, c-jun and c-myc protooncogenes messenger RNAs in mouse skin. *Cancer Lett*, **87**(1): 85-89.
- Kang BY, Song YJ, Kim KM, Choe YK, Hwang SY, Kim TS. (1999). Curcumin inhibits Th1 cytoline in CD4+ T cell by suppressing interleukin-12 profuction in macrophages. *Br J Pharmacol*, **128**(2): 380-384.
- Kato K, Ito H, Karnei K, Iwamoto I. (1998). Stimulation of the stress-induced expression of stress protein by curcumin in cultured cells and in rat tissues *in vivo*. *Cell Stress Chaperones*, **3**: 152-160.
- Kaul S, Krishnakantha TP. (1997). Influence of retinol deficiency and curcumin/turmeric feeding on tissue microsomal membrane lipid peroxidation and fatty acids in rats. *Mol Cell Biochem*; **175**(1-2): 4348.
- Kawamori T, Lubet R, Steele VE, Kelloff GJ, Kasky RB, Rao CV, Reddy BS. (1999). Chemopreventive effect of curcumin, a naturally occurring anti-inflammatory agent, during the promotion/progression stages of colon cancer. *Cancer Res*, **59**: 597-601.
- Kehrer JP. (1993). Free radicals as mediators of tissue injury and disease. *Crit Rev toxicol*, **23**: 21-48.
- Khar A, Ali AM, Pardhasaradhi BV, Begum Z, Anjum R. (1999). Antitumor activity of curcumin is mediated through the induction of apoptosis in AK-5 tumor cells. *FEBS Lett*, **19**: 165-168.
- Kiuchi F, Goto Y, Sugimoto N, Akao N, Kondo K, Tsuda Y. (1993). Nematocidal activity of turmeric: synergistic action of curcuminoids. *Chem Phann Bull*, **41**: 1640-1643.
- Krishnaswamy K, Raghuramulu, N. (1998). Bioactive phytochemicals with emphasis on dietary practices. *Indian J Med Res*, **108**: 167-181.
- Lal B, Kapoor AK, Asthana OP, Agrawal PK, Prasad R, Kurnar P, Srimal RC. (1999). Efficacy of curcumin in the management of chronic anterior uveitis. *Phytother Res*, **13**(4): 318-322.
- Laskin DL, Pendino KJ. (1995). Macrophages and inflammatory mediators in tissue injury. *Annu-Rev Pharmacol Toxicol*, **35**: 655-677.
- Laskin DL. (1996). Sinusoidal lining cells and hepatotoxicity. *Toxicol Pathol*, **24**(1): 112-118.
- Li ZJ, Zhang LJ, Dezube Dj, Crumpacker CS, Pardee AB. (1993). Three inhibitors of type 1 human immunodeficiency virus long terminal repeat-directed gene expression and virus replication. *Proc Natl Acad Sci USA*, **90**: 1839-1842.
- Limtrakul P, Lipigorngoson S, Namwong O, Apisariyakul A, Dunn FW. (1997). Inhibitory effect of dietary curcumin on skin carcinogenesis in mice. *Cancer Lett*, **116**(2): 197-203.
- Lin JK, Shih CA. (1994). Inhibitory effect of curcumin on xanthine dehydrogenase/oxidase induced by phorbol-12-myristate-13-acetate in NIH3T3 cells. *Carcinogenesis*, **15**(8): 1717-1721.
- Luper S. (1999). A review of plants used in the treatment of liver disease: part two. *Altern Med Rev*, **4**(3): 178-188.
- Lutomski J, Kedzia B, Debska W. (1974). Effect of an alcohol extract and of active ingredients from *Curcuma longa* on bacteria and fungi. *Planta Med*, **26**(1): 9-19.
- Mazumdar A, Raghavan K, Weinstein J, Kohn KW, Pommier Y. (1995). Inhibition of hman immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin. *Biochem Pharmacol*, **49**: 1165-1170.
- Mehta K, Pantazis P, McQueeb T, Aggarwal B. (1997). Antiproliferative effects of curcumin (diferuloilmethane)

- againts human breast tumor cell lines. *Anti-cancer Drugs*, **8**: 470-481.
- Menon LG, Kuttan R, Kuttan G. (1995). Inhibition of lung metastasis in mice induced by B16F10 melanoma cells by polyphenolic compounds. *Cancer Lett*, **95**: 221-225.
- Mesa MD. (2000) Influencia de la ingesta oral de un extracto de *Curcuma longa* sobre el desarrollo de aterosclerosis en conejos. Tesis Doctoral. Universidad de Granada, España.
- Miquel J, Martínez M, Diez A, De Juan E, Solar A, Ramírez-Boscá A, Laborda J, Carriona M. (1995). Effects of turmeric on blood and liver lipoperoxides levels of mice: lack of toxicity. *Age*, **18**: 171-174.
- Mukhopadhyay A, Basu N, Ghatak N, Gujral PK. (1982). Anti-inflammatory and irritant activities of curcumin analogues in rats. *Agents Actions*, **12**(4): 508-15.
- Munzenmaier A, Lange C, Glocker E, Covacci A, Moran A, Berswill S, Baeuerle PA, Kist M, Palh HL. (1997). A secreted/shed product of *Helicobacter pylori* activates transcription factor nuclear factor-kappa B. *J Immunol*, **159**(12): 6140-6147.
- Navis I, Sriganth P, Premalatha B. (1999). Dietary curcumin with cisplatin administration modulates tumor marker indices in experimental fibrosarcoma. *Pharmacol Res*, **39**: 175-179.
- Nelson SD, Pearson PG. (1990). Covalent and noncovalent interactions in acute lethal cell injury caused by chemical. *Ann Rev Pharmacol Toxicol*, **30**: 169-195.
- Nicotera P, Bellomo G, Orrenius S. (1990). The role of Ca²⁺ in cell killing. *Chem Res Toxicol*, **3**: 484-494.
- Nirmala C, Puvanakrishnan R. (1996). Effect of curcumin on certain lysosomal hydrolases in isoproterenol-induced myocardial infarction in rats. *Biochem Pharmacol*, **51**: 47-51.
- Nishigaki I, Kuttan R, Oku H, Ashoori F, Abe H, Yagi K. (1992). Suppressive effect of curcumin on lipid peroxidation induced in rats by carbon tetrachloride or Co-60 irradiation. *Clin Biochem Nutr*, **13**: 23-29.
- Oda Y. (1995). Inhibitory effect of curcumin on SOS functions induced by UV irradiation. *Mutat-Res*, **348**(2): 67-73.
- Oetari S, Sudidyo M, Commandeur JNM, Samhoedi MR, Vermeulen NPE. (1996). Effects of curcumin on cytochrome P-450 and glutathione S-transferase activities in rat liver. *Biochem Pharmacol*, **51**: 39-45.
- Olajide OA. (1999). Investigation of the effects of selected medicinal plants on experimental thrombosis. *Phytother Res*, **13**(3): 231-232.
- Osawa T, Sugiyama Y, Inayoshi M, Kawakishi S. (1995). Antioxidative activity of tetrahydrocurcuminoids. *Biosci Biotechnol Biochem*, **59**(9): 1609-1612.
- Oyama Y, Masuda T, Nakata M, Chikahisa L, Yamazaki Y, Miura K, Okagawa M. (1998). Protective actions of 5'-n-alkylated curcumins on living cells suffering from oxidative stress. *Eur J Pharmacol*, **360**: 65-71.
- Pan MH, Huang TM, Lin JK. (1999). Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice. *Drug Metab Dispos*, **27**: 486-494.
- Parshad R; Sanford KK; Price FM, Steele VE; Tarone RE; Kelloff GJ; Boone CW. (1998). Protective action of plant polyphenols on radiation-induced chromatid breaks in cultured human cells. *Anticancer Res*, **18**: 3263-3266.
- Pereira MA, Grubbs CJ, Barnes LH, Li H, Olson GR, Eto I, Juliana M, Whitaker LM, Kelloff GJ, Steele VE, Lubet RA. (1996). Effects of the phytochemicals, curcumin and quercetin, upon azoxymethane-induced colon cancer and 7,12-dimethylbenz(a)anthracene-induced mammary cancer in rats. *Carcinogenesis*, **17**: 1305-1311.
- Piper JT, Singhal SS, Salameh MS, Torman RT, Awasthi YC, Awashi S. (1998). Mechanism of anticarcinogenic properties of curcumin: the effect of curcumin on glutathione linked detoxification enzymes in rat liver. *Int J Biochem Cell Biol*, **30**: 445-456.
- Piyachaturawat P, Teeratagolpisa N, Tolskulka C, Suksamram A. (1997). Hypolipidemic effect of *Curcuma comosa* in mice. *Artery*, **22**(5): 233-241.
- Piyachaturawat P, Charoenpiboonsin J, Toskukao C, Suksamram A. (1999). Reduction of plasma cholesterol by *Curcuma comosa* extract in hypercholesterolemic hamsters. *J Ethnopharmacol*, **66**(2): 199-204.
- Prasad DN, Gupta B, Srivastava RK, Satyavati GV. (1976). Studies on ulcerogenic activity of curcumin. *J Physiol Pharmacol*, **20**: 92.
- Priyadarsini KI. (1997). Free radical reactions of curcumin in membrane models. *Free Radic Biol Med*, **23**(6): 838-843.
- Quiles JL, Aguilera C, Mesa MD, Ramírez-Tortosa MC, Baró L, Gil A. (1998). An ethanolic-aqueous extract of *Curcuma longa* decreases the susceptibility of liver microsomes and mitochondria to lipids peroxidation in atherosclerotic rabbits. *Bio Factors*, **8**: 51-57.
- Rafatullah S, Tariq M, Al-Yahya MA, Mossa JS, Ageel AM. (1990). Evaluation of turmeric (*Curcuma longa*) for gastric and duodenal antiulcer activity in rats. *J Ethnopharmacol*, **29**: 25-34.
- Ramírez-Boscá A, Soler A, Gutiérrez MAC, Álvarez JL, Almagro EQ. (1995). Antioxidant curcuma extracts decrease the blood lipid peroxide levels of human subjects. *Age*, **18**: 167-169.
- Ramírez-Tortosa MC, Aguilera CM, Carrión-Gutiérrez MA, Ramírez-Boscá A, Gil A. (1998). Curcumin ethanol-aqueous extract inhibits *in vitro* human LDL lipoperoxidation. Michele J Sadler & Michael Saltmarsh. *Functional Foods*. The Consumer, the Products and the Evidence. London U.K.
- Ramírez-Tortosa MC, Mesa MD, Aguilera CM, Quiles JL, Baró L, Ramírez-Tortosa CL, MartínezVictoria, E, Gil A. (1999). Oral administration of a turmeric extract inhibits LDL oxidation and has hypocholesterolemic effects in rabbits with experimental atherosclerosis. *Atherosclerosis*, **147**(2): 371-378.
- Rao CV, Rivenson A, Simi B, Reddy BS. (1995). Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary curcumin, a naturally occurring plant phenolic compound. *Canc Res*, **55**(2): 259-266.
- Rao SD, Basu N, Seth SD, Siddiqui HH. (1984). Some aspects of pharmacological profile of sodium curcumin. *Ind J Physiol Pharmacol*, **28**: 211-215.

- Rasyid A, Lelo A. (1999). The effect of curcumin and placebo on human gall-bladder function: an ultrasound study. *Aliment Pharmacol Ther*, **13**: 245-249.
- Ravindranath V, Chandrasekhara N. (1982). Metabolism of curcumin-studies with (³H)-curcumin. *Toxicology*, **22**: 337-344.
- Reddy AC, Lokesh BR. (1994a). Effects of dietary turmeric (*Curcuma longa*) on iron-induced lipid peroxidation in the rat liver. *Food Chem Toxicol*, **32**: 279-283.
- Reddy AC, Lokesh BR. (1994b). Studies on the inhibitory effects of curcumin and eugenol on the formation of reactive oxygen species and the oxidation of ferrous iron. *Mol Cell Biochem*, **137**: 1-8.
- Ruby AJ, Kuttan G, Babu KD, Rajasekharan KN, Kuttan R. (1995). Anti-tumor and antioxidant activity of natural curcuminoids. *Cancer Lett*, **94**(1): 79-83.
- Sajithlal GB, Chithra P, Chandrakasan G. (1998). Effect of curcumin on the advanced glycation and cross-linking of collagen in diabetic rats. *Biochem Pharmacol*, **56**: 1607-1614.
- Sakai K, Miyazaki Y, Yamane T, Saitoh Y, Iwaka C, Nishhata T. (1989). Effect of extracts of Zingiberaceae herbs on gastric secretion in rabbits. *Chem Pharm Bull*, **37**: 215-217.
- Samaha H, Kelloff GJ, Steele V, Rao CV, Reddy BS. (1997). Modulation of apoptosis by sulindac, curcumin, phenylethyl-3-methylcaffeate, and 6-phenyl hexyl isothiocyanate: apoptotic index as a biomarker in colon cancer chemoprevention and promotion. *Cancer Res*, **57**: 1301-1305.
- Satoskar RR, Shan SJ, Shenoy SG. (1986). Evaluation of antiinflammatory property of curcumin (diferuloilmethane) in patients with postoperative inflammation. *Int J Clin Phannacol*, **24**: 651-654.
- Selvam R, Subramanian L, Gayathri R, Angayarkanni N. (1995). The anti-oxidant activity of turmeric (*Curcuma longa*). *J Ethnopharmacol*, **47**(2): 59-67.
- Sharma OP. (1976). Antioxidant activity of curcumin and related compounds. *Biochem Pharmacol*, **25**: 1811-1812.
- Sidhu GS, Singh AK, Thaloor D, Banaudha KK, Patnaik GK, Srimal RC, Maheshwari RK. (1998). Enhancement of wound healing by curcumin in animals. *Wound Repair Regen*, **6**: 167-177.
- Sidhu GS, Mani H, Gaddipati JP, Singh AK, Seth P, Banaudha KK, Patnaik GK, Maheshwari RK. (1999). Curcumin enhances wound healing in streptozotocin induced diabetic rats and genetically diabetic mice. *Wound Repair Regen*, **7**(5): 362-374.
- Singh AK, Singh SP, Bamezai R. (1995). Postnatal modulation of hepatic biotransformation system enzymes via translational exposure of Fl mouse pups to turmeric and curcumin. *Cancer Lett*, **96**: 87.
- Singh AK, Sidhu GS, Deepa T, Maheshwari RK. (1996). Curcumin inhibits the proliferation and cell cycle progression of human umbilical vein endothelial cell. *Cancer Lett*, **107**: 109-115.
- Soni KB, Rajan SS, Kuttan R. (1992). Reversal of aflatoxin induced liver damage by turmeric and curcumin. *Cancer Lett*, **66**: 115-121.
- Soudamini KK, Kuttan R. (1991). Chemoprotective effects of curcumin against cyclophosphamide toxicity. *Indian J Pharmacol*, **54**: 213-217.
- South EH, Exon JH, Hendrix K. (1997). Dietary curcumin enhances antibody responses in rats. *Immunopharmacol Immunotoxicol*, **19**: 105-119.
- Sreejayan N, Rao MNA. (1994). Curcuminoids as potent inhibitors of lipid peroxidation. *J Pharm Pharmacol*, **46**: 1013-1016.
- Sreejayan N, Rao MNA. (1996). Free radical scavenging activity of curcuminoids. *Arzneimittelforschung*, **46**: 169-171.
- Sreejayan N, Rao MNA. (1997a). Nitric oxide scavenging by curcuminoids. *J Pharm Pharmacol*, **49**: 105-107.
- Sreejayan N; Rao MNA; Priyadarsini KI, Devasagayam TPA. (1997b). Inhibition of radiation-induced lipid peroxidation by curcumin. *Int J Pharm*, **151**: 127-130.
- Srimal RC, Dharvan BN. (1973). Pharmacology of curcumin. A non-steroidal and anti-inflammatori agents. *J Pharmacol*, **25**: 447.
- Srimal RC, Dhawan BN. (1985). In «Development of unani drugs from herbal sources and the role of elements in their mechanism of action», RB Arora (De.), Hamdard National Foundation Monograph., Hamdard National Foundation New Delhi, pp 131-142.
- Srimal RC. (1997). Turmeric: a brief review of medicinal properties. *Fitoterapia*, **68**(6): 483-493.
- Srinivas L, Shalini VK, Shylaja M. (1992). Turmerin: a water soluble antioxidant peptide from turmeric (*Curcuma longa*). *Arch Biochem Biophys*, **292**(2): 617-623.
- Srivastava R. (1989). Inhibition of neutrophil response by curcumin. *Agents Actions*, **28**(3-4): 298-303.
- Srivastava KC, Bordia A, Verina SK. (1995). Curcumin, a mayor component of food spice turmeric (*Curcuma longa*) inhibits aggregation and alters eicosanoid metabolism in human blood platelets. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*, **52**: 223 -227.
- Sugiyama Y, Kawakishi S, Osawa T. (1996). Involvement of the beta-diketone moiety in the antioxidative mechanism of tetrahydrocurcumin. *Biochem Pharmacol*, **52**(4): 519-525.
- Thresiamma KC, George J, Kuttan R. (1998). Protective effect of curcumin, ellagic acid and bixin on radiation induced genotoxicity. *J Exp Clin Cancer Res*, **17**: 431-434.
- Toda S. (1985). Natural antioxidants IR. Antioxidative components isolated from rhizome of *Curcuma longa* L. *Chem Pharm Bull*, **33**: 1725-1728.
- Tönnesen HH, Karlsen J. (1985). Studies on curcumin and curcuminoids. VI. Kinetics of curcumin degradation in aqueous solution. *Zeitschrift fur Lebensmittel-Untersuchung und-Forschung*, **180**: 402-404.
- Tönnesen HH, de Vries H, Karlsen J, van Henegouwen GB. (1987). Studies on curcumin and curcuminoids IX: investigation of the photobiological activity of curcumin using bacterial indicator systems. *J Pharmaceu Sci*, **76**: 371-373.

- Unnikrishnan MK, Rao MNA. (1992). Curcumin inhibits nitrite-induced methemoglobin formation. *FEBS Lett*, **301**: 195-196.
- Unnikrishnan MK, Rao MNA. (1995). Curcumin inhibits nitrogen dioxide induced oxidation of hemoglobin. *Mol Cell Biochem*, **146**: 35-37.
- Venkatesan N, Chandrakasan G. (1995). Modulation of cyclophosphamide-induced early lung injury by curcumin, an anti-inflammatory antioxidant. *Mol Cell Biochem*, **142**(1): 79-87
- Venkatesan N, Punithavathi V, Chandrakasan G. (1997). Curcumin protects bleomycin-induced lung injury in rats [published erratum appears in *Life Sci* 1998; **62**(19):P1,295]. *Life Sci*, **61**(6): 51-58.
- Venkatesan N. (1998). Curcumin attenuation of acute adriamycin myocardial toxicity in rats. *Br J Pharmacol*, **124**: 425-427.
- Venkatesan N. (2000). Pulmonary protective effects of curcumin against paraquat toxicity. *Life Sci*, **66**(2): 21-28.
- Verma SP, Goldin BR, Lin PS. (1998). The inhibition of the estrogenic effects of pesticides and environmental chemicals by curcumin and isoflavonoids. *Environ Health Perspect*, **106**: 807-812.
- Vijayalaxmi B. (1980). Genetic effect of turmeric and curcumin in mice and rats. *Mutation Res*, **79**: 125-132.
- Wang YJ, Pan MH, Cheng AL, Lin LI, Ho YS, Hsieh CY, Lin JK. (1997). Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *J Pharm Biomed Anal*, **15**(12): 1867-1876.
- Waud WR, Rajagopalan KV. (1976). The mechanism of conversion of rat liver xanthine deshydrogenase from an NAD⁺-dependent form (type D) to an O₂-dependent form (type O). *Arch Biochem Biophys*, **172**: 365-379.
- Yamamoto H, Hanada K, Kawasaki K, Nishijima M. (1997). Inhibitory effect of curcumin on mammalian phospholipase D activity. *FEBS Lett*, **417**(2): 196-198.
- Yasni S, Yoshiie K, Oda H, Sugano M, Imaizumi K. (1993). Dietary *Curcuma xanthorrhiza* Roxb increased mitogenic responses of splenic lymphocytes in rats, and alters population of the lymphocytes in mice. *J Nutri Sci Vitaminol*, **39**: 345-354.
- Zhang F, Altorki NK, Mestre JR, Subbaramaiah K, Dannenberg AJ. (1999). Curcumin inhibits cyclooxygenase-2 transcription in bile acid- and phorbol ester-treated human gastrointestinal epithelial cells. *Carcinogenesis*, **20**: 445-451.
- Zhao BL, Li XJ, He RG, Cheng SJ, Xin WJ. (1989). Scavenging effects of extracts of green tea and natural antioxidants on active oxygen radicals. *Cell Biophys*, **14**: 175-185.