

# Kurkumina, stan zapalny, proces starzenia i choroby związane z wiekiem

E Sikora<sup>1</sup>, Giovanni Scapagnini<sup>2</sup>, Mario Barbagallo<sup>3</sup>

## Abstrakt

W dniach 7-8 kwietnia 2009 r. w Palermo (Włochy) odbyło się sympozjum dotyczące *Patofizjologii Udanego i Nieudanego Starzenia Się (Pathophysiology of Successful and Unsuccessful Ageing)*. Poniżej przedstawiamy streszczenie wykładu E. Sikory z komentarzem przewodniczących, G. Scapagnini i M. Barbagallo. Proces starzenia objawia się pogorszeniem stanu zdrowia i zwiększeniem prawdopodobieństwa nabycia chorób związanych z wiekiem, takich jak rak, choroba Alzheimera, miażdżycza tętnic, zaburzenia metabolizmu i innych. Najprawdopodobniej ich przyczyna leży w stanach zapalnych o niewielkim nasileniu (ang. low grade inflammation) napędzanych stresem oksydacyjnym, objawiających się podwyższonym stężeniem cytokin prozapalnych, takich jak IL-1, IL-6 i TNF- $\alpha$ , kodowanych genami aktywowanymi przez czynnik transkrypcji NF- $\kappa$ B. Uważa się, że proces starzenia jest plastyczny i można go spowolnić poprzez ograniczenie podaży kalorii i przyjmowanie nutraceutyków. Zgodnie z powyższym, efekt spowolnienia procesu starzenia i odłożenia w czasie nadejścia chorób związanych z wiekiem można osiągnąć poprzez inhibicję stanów zapalnych zależnych od NF- $\kappa$ B. **W prezentowanej pracy poglądowej rozpatrujemy zdolność kurkuminy (z przyprawy zwanej kurkumą lub ostryżem) - silnego przeciwutleniacza i środka przeciwzapalnego - do poprawy stanu zdrowia u osób starszych.**

## Wprowadzenie

W dniach 7-8 kwietnia 2009 roku w Palermo (Włochy) odbyło się sympozjum dotyczące Patofizjologii Udanego i Nieudanego Starzenia Się (*Pathophysiology of Successful and Unsuccessful Ageing*). Poniżej przedstawiono podsumowanie komentarzy i myśli przewodnich E. Sikory, G. Scapagnini'ego i B. Barbagallo.

## Proces starzenia i choroby związane z wiekiem

Proces starzenia, w przeciwieństwie do koncepcji długowieczności, nie jest uwarunkowany genetycznie. Nie istnieją wyselekcjonowane geny, które rzeczywiście pobudzałyby starzenie. Założeniem teorii ewolucji jest znalezienie kompromisu pomiędzy utrzymaniem organizmu a inwestycją w reprodukcję [1]. Długość życia regulowana jest przez geny kontrolujące funkcje metaboliczne, systemy przeciwutleniaczy, procesy naprawcze w DNA, proces starzenia komórkowego, a także śmierć komórkową. Ich rola stopniowo zmniejsza się na skutek przypadkowych błędów w replikacji DNA i uszkodzeń makrocząsteczek, co prowadzi do nagromadzenia wraz z wiekiem uszkodzonych tkanek i komórek niezdolnych do dalszego podziału. Niemniej jednak, zróżnicowane tkanki, z których zbudowane są różne narządy, mogą wykazywać odmienne modele starzenia komórkowego (senescencji) [2-4]. Zmiany nasilające się wraz z wiekiem są przede wszystkim wynikiem zwiększonego stężenia reaktywnych form tlenu (ROS), jak pierwszy zaproponował Harman [5].

Kluczowym elementem procesu starzenia się organizmu jest starzenie się układu odpornościowego, które może mieć częściowy wpływ na zmiany immunologiczne związane z wiekiem [6]. Trwające całe życie wystawienie na działanie nadmiaru antygenów (bakteryjnych, wirusowych, autogenicznych, które można uznać za czynniki powodujące stres) prowadzi do stopniowego spadku liczebności dziewiczych limfocytów T (Th0). Z drugiej strony, następuje akumulacja limfocytów T pamięci i limfocytów T efektorowych CD8+CD28, które wydzielają będą zwiększoną liczbę cytokin prozapalnych [7]. Kolejnym poważnym skutkiem przewlekłego narażenia na działanie antygenów jest progresywna aktywacja makrofagów i komórek zależnych w większości narządów i tkanek organizmu, zaburzająca równowagę pomiędzy sieciami zapalnymi i przeciwzapalnymi. W wyniku powyższego dochodzi do przewlekłego stanu prozapalnego o niewielkim nasileniu (*inflamm-ageing*, czyli starzenie się w stanie zapalnym) [6]. *Inflamm-ageing* można scharakteryzować jako wzrost liczby różnych cytokin prozapalnych obecnych w tkankach i podwyższone stężenie pozostałych markerów stanu zapalnego, m.in. składników kaskady krzepnięcia, a także obecność infekcji wirusowych powodowanych wirusami, takimi jak wirus cytomegalii (CMV) czy wirus Epsteina-Barr (EBV) [8]. Komórki czynnie uczestniczące w powstawaniu stanu zapalnego o niskim nasileniu to głównie komórki układu immunologicznego, ale i inne komórki, które uległy starzeniu na skutek stresu geno-toksycznego i które wydzielają wiele cytokin zapalnych, tworząc fenotyp wydzielniczy związany ze starzeniem komórek (SASP) [9]. Chociaż proces starzenia sam w sobie nie jest chorobą, to w jego wyniku organizm staje się podatny na wiele z nich

<sup>1</sup> Correspondence: e.sikora@nencki.gov.pl

<sup>1</sup> Laboratory of Molecular Bases of Ageing, Nencki Institute of Experimental Biology, PAS, Warsaw, Poland

Holliday twierdzi, że wiele zmian i chorób związanych z wiekiem jest nie do rozróżnienia [10]. Rzeczywiście wydaje się, że liczne patologie związane z wiekiem i proces starzenia się posiadają wspólne szlaki sygnalizacyjne. Wysłunięto hipotezę, że stany zapalne o niewielkim nasileniu mogą być nie tylko przyczyną samego starzenia się (*inflamm-aging* i SASP), ale i wielu chorób związanych z wiekiem [11-13].

Na podstawie kilku modeli rozumowania i zebranych dowodów powszechnie uznano, że istnieje związek pomiędzy stanem zapalnym a rakiem. Mówiąc najogólniej, rak i stan zapalny powiązane są dwoma szlakami: wewnętrznym i zewnętrznym. Szlak wewnętrzny oznacza, że aktywacja onkogenów powoduje wytwarzanie mediatorów zapalnych w przekształconych komórkach, głównie poprzez pobudzenie czynnika transkrypcji NF- $\kappa$ B. W szlaku zewnętrznym z kolei warunki zapalne lub zakaźne zwiększają ryzyko rozwoju raka. Z badań epidemiologicznych wynika, że przewlekłe stany zapalne predysponują do zachorowań na różnego typu nowotwory złośliwe [14]. Niedawno postawiono hipotezę, że stan zapalny jest siódmą cechą charakterystyczną raka [15], którą powinno się dodać do znanego już sześćelementowego kanonu [16].

Stan zapalny jest również uważany za decydujący, pierwszy krok w rozwoju miażdżycy tętnic [13]. Wczesny etap aterosklerozy charakteryzuje się przyciąganiem/przyleganiem monocytów do śródbłonna naczyń, a następnie ich migracją do ściany naczyń. Ekspresja cząsteczek przylegania komórkowego sprzyja przyleganiu leukocytów do śródbłonna naczyń i jest wywoływana czynnikami zapalnymi, w tym IL-1, TNF- $\alpha$  i CRP. Ponadto postępujące nagromadzenie makrofagów wychwytyjących oksydowane cząsteczki LDL prowadzi do wytworzenia tzw. komórek piankowatych (ang. foam cells) i pasm tłuszczu (ang. fatty streaks). NF- $\kappa$ B wydaje się być głównym mediatorem stanu zapalnego i dysfunkcji śródbłonna u osób starszych [17].

Zaobserwowano istnienie stanu zapalnego w blaszkach amyloidowych (blaszkach starczych) i otaczających je gładkich o podwyższonej ekspresji białka C-reaktywnego (CRP) ostrej fazy i interleukin prozapalnych, takich jak IL-6 i IL-1, u pacjentów z chorobą Alzheimera i w modelach zwierzęcych [18]. Podstawą do przypuszczeń, że w chorobę Alzheimera zaangażowane są mechanizmy zapalne, są także zdolności niektórych leków przeciwzapalnych do modyfikacji przebiegu choroby [19, 20].

Otyłość, insulinooporność i cukrzyca typu 2 są ściśle związane z przewlekłym stanem zapalnym. Wystawienie na działanie nadmiernej liczby składników odżywczych i energetycznych może prowadzić do reaktywacji dawnego potencjału zapalnego tkanek ważnych dla procesów metabolicznych. Faktycznie wykazano, że tkanka tłuszczowa osób otyłych wytwarza zwiększone ilości cytokin prozapalnych (TNF, IL-6) i innych czynników prozapalnych [21].

Założenie, że pomiędzy procesem starzenia a chorobami związanymi z wiekiem istnieje powiązanie, nasuwa zasadnicze pytanie, czy koncentracja wysiłków na samym wyleczeniu chorób związanych z wiekiem jest optymalnym sposobem na zdrowsze i wygodniejsze życie starszych. Rzeczywiście, przedstawiono nową strategię, która - miejmy nadzieję - sprawi, że starzenie się będzie zdrowe. Ostatnio postulowano, że interwencje ukierunkowane na spowolnienie procesu starzenia mogłyby przynieść o wiele więcej korzyści niż celowanie w poszczególne choroby [22]. Teoria ewolucji Kirkwooda (ang. *disposable soma*) mówi, że starzenie się jest procesem nieuniknionym, ale jednocześnie plastycznym i podatnym na sterowanie [23]. Możliwe więc, że właśnie za pomocą interwencji dietetycznych, farmaceutycznych lub zmian genetycznych można przedłużyć długość życia [22].

### **Kurkumina jako środek przeciwzapalny**

Nutraceutyki to składniki pokarmowe, które posiadają udowodnione, korzystne właściwości fizjologiczne lub ochronne przed chorobami przewlekłymi. Mogą pomagać zapobiegać chorobom i procesowi starzenia. Kluczową rolę w modulacji ryzyka rozwoju chorób i w udanym starzeniu się odgrywa dieta. Wśród składników żywieniowych, rośliny jadalne są istotne z uwagi na zawartość cząsteczek roślinnych kontrolujących procesy biochemiczne organizmów zwierzęcych na poziomie komórkowym.

Znaczenie kurkuminy jako nutraceutyka podkreśla wiele dowodów naukowych potwierdzających jej właściwości przeciwzapalne i antyoksydacyjne *in vitro* i *in vivo*. Kurkumina jest cząsteczką roślinną otrzymywaną z kłącza ostryżu, zwanego też kurkumą (*Curcuma longa*), nadającą indyjskiej curry żółte zabarwienie. W medycynie indyjskiej i chińskiej kurkuminę od tysięcy lat stosuje się w leczeniu wielu chorób i jako środek przyspieszający gojenie ran. Ostatnio naukowcy poświęcają jej wiele uwagi ze względu na potencjał hamowania proliferacji komórek rakowych i/lub indukowania wielu szlaków sygnalizacji komórkowej prowadzących do różnego rodzaju śmierci komórkowej [24,25]. Kurkumina - środek wywołujący śmierć komórkową - wzbudziła głębokie zainteresowanie jako czynnik chemoprewencyjny i przeciwnowotworowy, co znalazło potwierdzenie w wielu badaniach przedklinicznych i eksperymentach *in vitro* prowadzonych na zwierzętach.

Ponadto kurkumina jest ciekawa z uwagi na jej potencjalne zastosowanie w leczeniu wielu chorób (nie tylko nowotworowych) o podłożu zapalnym, w tym chorób sercowo-naczyniowych, choroby Alzheimera, reumatoidalnego zapalenia stawów i zespołu metabolicznego. Chociaż obecnie światowych badań klinicznych jest niewiele [26], już rozpoczęto prowadzenie wielu badań z zastosowaniem modeli zwierzęcych i komórkowych ukierunkowanych na sprecyzowanie mechanizmu cząsteczkowego i biologicznego wpływu kurkuminy.

Kurkumina posiada niespotykaną liczbę celów cząsteczkowych (ang. *molecular targets*), uzasadniających jej działanie chemoprewencyjne, antyoksydacyjne i przeciwzapalne (ostatnio analizowane w [27,28]).

Pokrótce, wśród wzmiankowanych celów znajdują się czynniki transkrypcji, z AP-1 na czele, i innymi jak np. SP-1 p53, STAT-3, ATF3, Nrf2, PPAR- $\gamma$ , CHOP, HIF-1a, beta-katenina i NF- $\kappa$ B, enzymy takie jak kinazy białkowe (PKA, PKC, FAK, Src), S-transferaza glutationowa, topoisomeraza typu II DNA, telomeraza, hemooksygenaza-1, acetylotransferaza histonów p300, metaloproteiny, lipoksygenaza (5-LOX), cyklooksygenaza 2 (COX-2) itd. Najdalej idące konsekwencje fizjologiczne wydają się znajdować źródło w aktywności kurkuminy jako inhibitora działania czynnika transkrypcji NF- $\kappa$ B. Czynnikiem transkrypcji NF- $\kappa$ B jest kluczowym regulatorem procesu zapalnego, aktywującym ekspresję wielu cytokin prozapalnych, takich jak TNF- $\alpha$ , IL-1p i IL-6. Niektóre z białek aktywowanych działaniem NF- $\kappa$ B, jak np. TNF- $\alpha$ , są jednocześnie jego aktywatorami, co ma szczególne znaczenie dla przewlekłego stanu zapalnego. NF $\kappa$ B jest prawdopodobnym winowajcą *inflammaging*, ponieważ jego system sygnalizacyjny integruje wewnątrzkomórkową regulację odpowiedzi immunologicznej zarówno w procesie starzenia, jak i w chorobach związanych z wiekiem [29].

Wiele efektów działania kurkuminy można również wyjaśnić zdolnością cząsteczki do opanowania ostrego i przewlekłego zapalenia poprzez oczyszczanie z reaktywnych form tlenu i azotu i wzmocnienie antyoksydacyjnego mechanizmu obronnego (np. poprzez wzrost stężenia glutationu). Kurkumina to jednak nie tylko prosty przeciwutleniacz. To czynnik elektrofilowy, który uruchamia szlak sygnalizacyjny Nrf2/ARE, odgrywający kluczową rolę w aktywacji enzymów antyoksydacyjnych, enzymów drugiej fazy, a także tzw. witagenów (oksygenaza hemu (HO), Hsp70, reduktaza tioredoksyny, sirtuiny), które mogą mieć decydujące znaczenie w rozwoju chorób wywołanych stresem oksydacyjnym [30].

Liczba obserwacji potwierdzających korzystne działanie kurkuminy jako czynnika chroniącego przed różnymi chorobami, zwłaszcza chorobami związanymi z wiekiem, wciąż rośnie. Wydaje się, że nadzwyczajna moc kurkuminy, która sprawia, że możemy ją postrzegać jako remedium prawie uniwersalne, wynika z zapalnego podłoża wielu chorób i aktywności przeciwzapalnych samej kurkuminy.

Poza praktycznym brakiem danych wykazujących wpływ kurkuminy na proces starzenia i długość życia, istnieje przekonujący i racjonalny argument przemawiający za zdolnością kurkuminy do wywierania wpływu na proces starzenia komórkowego i opóźnienia starzenia [25].

### **Kurkumina a choroba Alzheimer**

Niedawno wysunięto hipotezę, że kurkumina jest potencjalnym lekarstwem na starzenie się mózgu i schorzenia neurodegeneracyjne [31], co poddano ocenie w pilotażowym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z chorobą Alzheimer, uzyskując obiecujące wyniki wstępne [32]. Kurkumina wykazuje wysokie powinowactwo do tłuszczów i ma zdolność przekraczania bariery mózg-krew (BBB), docierając w ten sposób do mózgu. Pomimo bardzo niskiej biodostępności kurkuminy, główny metabolizm preparatu poprzez sprzężenie pozwala mu na dotarcie do mózgu w stężeniu wystarczającym do

aktywacji kaskady transdukcji sygnału i zmniejszenia agregacji Ap [33]. Badania epidemiologiczne donoszą, że kurkumina - jeden z najszerzej rozpowszechnionych żywnościowych i medycznych związków chemicznych stosowanych przez ludność Indii - jest odpowiedzialna za znaczne (4,4-krotne) obniżenie częstości występowania choroby Alzheimer w Indiach w porównaniu do Stanów Zjednoczonych. Co więcej, starsi obywatele Singapuru, którzy spożywali curry z kurkumą osiągnęli wyższe wyniki w mini teście sprawności umysłowej *Mini-Mental State Examination* niż jej niespożywający [35].

### **Wnioski**

Kurkumina posiada zdolność przeciwdziałania stanom prozapalnym, które biorą udział w chorobach związanych z wiekiem. W rzeczywistości kurkumina ma bezpośredni wpływ na kilka zasadniczych celów, takich jak oczyszczenie z ROS i ich wytwarzanie czy szlaki sygnalizacyjne NF- $\kappa$ B, co z kolei ogranicza stan prozapalny stanowiący jedną z przyczyn procesu starzenia i chorób związanych z wiekiem.

Zasadnicza obawa związaną z terapeutyczną wartością kurkuminy wynika z jej bardzo niskiej biodostępności, która z drugiej strony zapewnia brak toksyczności, nawet przy przyjmowaniu dziennej dawki 8 g. Ponadto z zebranych dotychczas danych wynika, że kurkumina posiada bardzo wysoką aktywność nie tylko w badaniach eksperymentalnych *in vitro*, ale i na poziomie ustrojowym. Można to tłumaczyć jej działaniem hormetycznym [36]. Kurkumina wydaje się zatem być bardzo bezpieczną i dobroczynną przyprawą nutraceutyczną, która może odpięrać proces starzenia i choroby związane z wiekiem. Niemniej jednak, brak obecnie dowodów na to, by jakkolwiek nutraceutyk miał wpływ na starzenie i długość życia. Niezbędne jest przeprowadzenie badań klinicznych z randomizacją celem potwierdzenia potencjalnej możliwości stosowania kurkuminy w prewencji chorób o podłożu zapalnym, takich jak choroby sercowo-naczyniowe, choroba Alzheimer, zespół kardiometaboliczny, a także w celu zapobiegania procesowi starzenia.

### **Podziękowania**

Organizator zjazdu, profesor C. Caruso, wyraża wdzięczność wobec wszystkich mówców i przewodniczących zjazdu za wkład w naukowy sukces sympozjum. Ponadto w dniu zjazdu odbyły się obrony rozpraw doktorskich studentów Patobiologii prowadzonej przez CC. Profesor Caruso jest bardzo dumny z ciężkiej i wymagającej pracy doktorantów, których motywacja i entuzjazm - pod kierunkiem dr Giuseppiny Candore i dr Giuseppiny Colonna-Romano i prof. Domenico Lio - pozwoliły na rozbudowę całego działu immunosenescencji (immuno-starzenia komórkowego) w tym właśnie kierunku. Pracę wspierało polskie Ministerstwo Nauki i Szkolnictwa Wyższego (grant nr N301 008 32/0549).

### **Szczegółowe informacje o autorach**

<sup>1</sup>Pracownia Molekularnych Podstaw Starzenia, Instytut Biologii Doświadczalnej im. M. Nenckiego PAN, Warszawa. <sup>2</sup>Wydział Nauk o Zdrowiu, Uniwersytet Molise, Campobasso, Włochy. <sup>3</sup>Dział Geriatrii, Wydział Medycyny Wewnętrznej i Nowo Powstałych Patologii, Uniwersytet Palermo, Palermo, Włochy.

### **Wkład autorów**

Każdy z autorów sporządził manuskrypt i zatwierdził wersję końcową.

### **Konflikt interesów**

Autorzy oświadczają, że nie zachodzi w ich przypadków żaden konflikt interesów.

Otrzymano: 20 listopada 2009

Zatwierdzono: 17 stycznia 2010 Opublikowano: 17 stycznia 2010

## Bibliografia

1. Kirkwood TB: **Evolution of ageing**. Nature 1977, 270:301-304.
2. Holliday R: **Ageing is no longer an unsolved problem in biology**. Ann N Y Acad Sci 2006, 1067:1-9.
3. Kirkwood TB: **A systematic look at an old problem**. Nature 2008, 451:644-647.
4. Rattan SI: **Increased molecular damage and heterogeneity as the basis of aging**. Biol Chem 2008, 389:267-272.
5. Harman D: **Ageing: a theory based on free radical and radiation chemistry**. J Gerontol 1956, 11:298-300.
6. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, De Benedictis G: **Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence**. Ann N Y Acad Sci 2000, 908:244-254.
7. Meyer KC: **Ageing**. Proc Am Thorac Soc 2005, 2:433-439.
8. Pawelec G, Derhovanessian E, Larbi A, Strindhall J, Wikby A: **Cytomegalovirus and human immunosenescence**. Rev Med Virol 2009, 19:47-56.
9. Coppe JP, Patil CK, Rodier F, Sun Y, Munoz DP, Goldstein J, Nelson PS, Desprez PY, Campisi J: **Senescence-associated secretory phenotypes reveal cell-nonautonomous functions of oncogenic RAS and the p53 tumor suppressor**. PLoS Biol 2008, 6:2853-2868.
10. Holliday R: **The close relationship between biological aging and age-associated pathologies in humans**. J Gerontol A Biol Sci Med Sci 2004, 59: B543-546.
11. Chung HY, Sung B, Jung KJ, Zou Y, Yu BP: **The molecular inflammatory process in aging**. Antioxid Redox Signal 2006, 8:572-581.
12. Chung HY, Cesari M, Anton S, Marzetti E, Giovannini S, Seo AY, Carter C, Yu BP, Leeuwenburgh C: **Molecular inflammation: underpinnings of aging and age-related diseases**. Ageing Res Rev 2009, 8:18-30.
13. Vasto S, Candore G, Balistreri CR, Caruso M, Colonna-Romano G, Grimaldi MP, Listi F, Nuzzo D, Lio D, Caruso C: **Inflammatory networks in ageing, age-related diseases and longevity**. Mech Ageing Dev 2007, 128:83-91.
14. Mantovani A, Allavena P, Sica A, Balkwill F: **Cancer-related inflammation**. Nature 2008, 454:436-444.
15. Mantovani A: **Cancer: Inflaming metastasis**. Nature 2009, 457:36-37.
16. Hanahan D, Weinberg RA: **The hallmarks of cancer**. Cell 2000, 100:57-70.
17. Csizsar A, Wang M, Lakatta EG, Ungvari Z: **Inflammation and endothelial dysfunction during aging: role of NF-kappaB**. J Appl Physiol 2008, 105:1333-1341.
18. Finch CE, Morgan TE: **Systemic inflammation, infection, ApoE alleles, and Alzheimer disease: a position paper**. Curr Alzheimer Res 2007, 4:185-189.
19. Gupta A, Pansari K: **Inflammation and Alzheimer's disease**. Int J Clin Pract 2003, 57:36-39.
20. Vasto S, Candore G, Duro G, Lio D, Grimaldi MP, Caruso C: **Alzheimer's disease and genetics of inflammation: a pharmacogenomic vision**. Pharmacogenomics 2007, 8:1735-1745.
21. Hotamisligil GS: **Inflammation and metabolic disorders**. Nature 2006, 444:860-867.
22. Butler RN, Miller RA, Perry D, Carnes BA, Williams TF, Cassel C, Brody J, Bernard MA, Partridge L, Kirkwood T, Martin GM, Olshansky SJ: **New model of health promotion and disease prevention for the 21st century**. Bmj 2008, 337:a399.
23. Vijg J, Campisi J: **Puzzles, promises and a cure for ageing**. Nature 2008, 454:1065-1071.
24. Ravindran J, Prasad S, Aggarwal BB: **Curcumin and Cancer Cells: How Many Ways Can Curry Kill Tumor Cells Selectively?**. Aaps J 2009, 3:495-510.
25. Salvioli S, Sikora E, Cooper EL, Franceschi C: **Curcumin in Cell Death Processes: A Challenge for CAM of Age-Related Pathologies. Evid Based Complement Alternat Med 2007, 4:181-190.**
26. Singh S: **From exotic spice to modern drug?**. Cell 2007, 130:765-768.
27. Aggarwal BB, Sundaram C, Malani N, Ichikawa H: **Curcumin: the Indian solid gold**. Adv Exp Med Biol 2007, 595:1-75.
28. Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Mosieniak G, Piwocka K: **The promise of slow down ageing may come from curcumin**. Current Pharmacological Design 2010.
29. Salminen A, Huuskonen J, Ojala J, Kauppinen A, Kaamiranta K, Suuronen T: **Activation of innate immunity system during aging: NF-kB signaling is the molecular culprit of inflamm-aging**. Ageing Res Rev 2008, 7:83-105.
30. Calabrese V, Bates TE, Mancuso C, Cornelius C, Ventimiglia B, Cambria MT, Di Renzo L, De Lorenzo A, Dinkova-Kostova AT: **Curcumin and the cellular stress response in free radical-related diseases**. Mol Nutr Food Res 2008, 52:1062-1073.
31. Cole GM, Teter B, Frautschy SA: **Neuroprotective effects of curcumin**. Adv Exp Med Biol 2007, 595:197-212.
32. Baum L, Lam CW, Cheung SK, Kwok T, Lui V, Tsoh J, Lam L, Leung V, Hui E, Ng C, Woo J, Chiu HF, Goggins WB, Zee BC, Cheng KF, Fong CY, Wong A, Mok H, Chow MS, Ho PC, Ip SP, Ho CS, Yu XW, Lai CY, Chan MH, Szeto S, Chan IH, Mok V: **Six-month randomized, placebo-**
33. Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubada OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS, Chen PP, Kaye R, Glabe CG, Frautschy SA, Cole GM: **Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo**. J Biol Chem 2005, 280:5892-5901.
34. Chandra V, Pandav R, Dodge HH, Johnston JM, Belle SH, DeKosky ST, Ganguli M: **Incidence of Alzheimer's disease in a rural community in India: the Indo-US study**. Neurology 2001, 57:985-989.
35. Ng TP, Chiam PC, Lee T, Chua HC, Lim L, Kua EH: **Curry consumption and cognitive function in the elderly**. Am J Epidemiol 2006, 164:898-906.
36. Berge U, Kristensen P, Rattan SI: **Hormetic modulation of differentiation of normal human epidermal keratinocytes undergoing replicative senescence in vitro**. Exp Gerontol 2008, 43:658-662.

doi:10.1186/1742-4933-7-1

Cite this article as: Sikora et al.: **Curcumin, inflammation, ageing and age-related diseases**. Immunity & Ageing 2010 7:1.

