



S. Salvioli<sup>1,2</sup>  
E. Sikora<sup>3</sup>  
E. L. Cooper<sup>4</sup>  
C. Franceschi<sup>1,2,5</sup>

(1)Department of Experimental Pathology and Centro Interdipartimentale "L. Galvani", University of Bologna, via S. Giacomo 12, 40126 Bologna, Italy, (2)ER-GenTech laboratory, via Saragat 1, 44100 Ferrara, Italy, (3)Department of Cellular Biochemistry, Nencki Institute of Experimental Biology, 3 Pasteura St., 02-093 Warsaw, Poland, (4)Laboratory of Comparative Neuroimmunology, Department of Neurobiology, David Geffen School of Medicine at UCLA, University of California at Los Angeles, Los Angeles California 90095-1763 y (5)I.N.R.C.A., Department of Gerontological Sciences, via Birarelli 8, 60121 Ancona, Italy

Tipo de artículo: Revisión

Link al artículo original (en inglés):  
<http://ecam.oxfordjournals.org/cgi/content/full/4/2/181>

Publicado originalmente en:  
eCAM 2007 4(2):181-190;  
doi:10.1093/ecam/nem043

© 2007 The Author(s)  
(c) Los Autores (2007) En Castellano  
This is an Open Access article distributed under the terms of the Creative Commons Attribution Non-Commercial License (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc/2.0/uk/>) which permits unrestricted non-commercial use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Para contactar con el autor:  
Prof. Claudio Franceschi, Department of Experimental Pathology and Centro Interdipartimentale "L. Galvani", University of Bologna, via S. Giacomo 12, 40126 Bologna, Italy.  
E-mail: [claudio.franceschi@unibo.it](mailto:claudio.franceschi@unibo.it)

## La curcumina en los procesos de muerte celular: un reto para las Terapias Complementarias en el tratamiento de las patologías asociadas a la edad

### RESUMEN

La curcumina, el pigmento amarillo de la raíz de la *Curcuma longa*, es un fitoquímico ampliamente estudiado que posee una amplia variedad de actividades biológicas, principalmente antiinflamatorias y antioxidantes. En la presente revisión se discuten los mecanismos biológicos y los posibles efectos clínicos de la curcumina en la terapia contra el cáncer y algunas enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer, haciendo especial énfasis en los procesos de muerte celular inducidos por la curcumina. Dado que el estrés oxidativo y la inflamación son determinantes clave en el proceso de envejecimiento, proponemos que la curcumina podría tener un efecto más general que conllevaría un enlentecimiento del proceso de envejecimiento. Finalmente, los efectos de la curcumina podrían ser descritos como xenohorméticos, dado que la curcumina produce la activación de un tipo de respuesta al estrés en las células de mamíferos.

Palabras clave: envejecimiento – apoptosis – cáncer – curcumina – enfermedades neurodegenerativas – xenohormesis

### Introducción: UN TRATAMIENTO NATURAL PARA EL CÁNCER y otras enfermedades relacionadas con la edad

#### Propiedades curativas contra el cáncer

Durante muchos siglos, la cúrcuma (también denominada turmeric) ha sido utilizada a lo largo del continente asiático como aditivo culinario y medicina tradicional fitoterapéutica. La curcumina (diferuloilmetano), el pigmento amarillo extraído de la raíz de la *Curcuma longa*, es la sustancia farmacológicamente activa de la cúrcuma. La curcumina no es tóxica, y posee una gran variedad de efectos farmacológicos beneficiosos. De

hecho, se le conocen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias y antisépticas (1-3). La curcumina posee asimismo diversas actividades biológicas que la convierten en una potencial sustancia anticancerígena; se trata de propiedades quimio-preventivas y quimio-terapéuticas. En efecto, muchas líneas de evidencia indican que la curcumina contribuye a la inhibición de la formación, promoción, progresión y diseminación tumoral en muchos modelos animales (4). En particular, la curcumina puede inhibir la iniciación inducida por benzopirenos y por 7,12-dimetilbenzantraceno (5), así como la promoción tumoral producida por ésteres del forbol (6,7). La administración dietética de curcumina inhibe de forma significativa

la carcinogénesis de tumores de piel, cavidad oral, estómago, duodeno, colon y lengua en ratones y ratas (8-11). En su conjunto, este cuerpo de evidencia sugiere de forma sólida que la curcumina puede ser considerada un instrumento prometedor para la terapia contra el cáncer y, en los últimos años se han llevado a cabo un número de ensayos clínicos de Fase I con humanos que han mostrado que el compuesto presenta una buena tolerabilidad (12-15). Globalmente, estos estudios han confirmado la ausencia de toxicidad de la administración de curcumina, así como su posible efecto biológico en la quimioprevención del cáncer.

### Otros tratamientos conocidos

Además del cáncer, la curcumina se considera una sustancia prometedora para el tratamiento de otras enfermedades, la mayoría de las cuales están relacionadas con el proceso de envejecimiento. De hecho, la curcumina tiene actividad antioxidante y antiinflamatoria, como se ha mencionado anteriormente, de forma que posee un potencial para mejorar una serie de condiciones patológicas que comparten una base inflamatoria u oxidativa, como las enfermedades cardiovasculares, la enfermedad de Alzheimer esporádica, la sarcopenia, la diabetes tipo II, la artrosis y la artritis, entre otras (16-21). En los últimos años, también se ha postulado que la curcumina podría ser una posible herramienta para curar, o al menos mejorar, la fibrosis quística (22,23).

### Inflamación y envejecimiento

Hemos sugerido recientemente que el envejecimiento satisfactorio se deriva de la capacidad de afrontar las respuestas inflamatorias provocadas por estresores de larga duración (24). Dichos estresores pueden inducir un estado proinflamatorio crónico característico del envejecimiento que nosotros hemos propuesto denominar "inflamm-aging" (25) [nota del traductor: se trata de un neologismo que los autores han inventado y que está compuesto por la palabra inflammation más la palabra aging, que significa envejecimiento; dicho neologismo no tiene una traducción

directa al castellano, por lo que nos referiremos a él como inflamación-envejecimiento]. Los agentes estresores pueden incluir agentes físico-químicos y bióticos, como antígenos virales y bacterianos, rayos UV, químicos ambientales, etc. La respuesta a dichos agentes o estímulos suele ser inflamatoria, y por lo tanto un exposición crónica a los mismos suele inducir un incremento en los marcadores infamatorios en las personas de edad. Si los mecanismos antiinflamatorios no consiguen contrarrestar dichas respuestas, aparecen en las enfermedades derivadas de la inflamación. Según esta perspectiva, las sustancias que sean capaces de cambiar el equilibrio entre la inflamación y la antiinflamación y hacer que se decante hacia la antiinflamación podrían, al menos desde un punto de vista teórico, ayudar a evitar, retrasar o disminuir las enfermedades causadas por la inflamación.

### El estrés oxidativo

El estrés oxidativo, con la consiguiente acumulación de moléculas dañadas por los productos oxidantes derivados del metabolismo respiratorio, se considera una de las mayores causas del envejecimiento (26). Muchos agentes que activan un factor de transcripción mayor, como el NF- $\kappa$ B, son modulados por el estrés oxidativo o bien son prooxidantes por sí mismos (27) o se trata de moléculas oxidadas, como las lipoproteínas de alta densidad (28). Muchos de los genes que codifican citocinas pro-inflamatorias son transcritos principalmente por la activación del NF- $\kappa$ B, de forma que el estrés oxidativo (principalmente secundario al metabolismo mitocondrial) puede afectar al proceso de envejecimiento mediante reacciones inflamatorias, y las citocinas pro-inflamatorias podrían ser la conexión entre el envejecimiento y el estrés oxidativo (29). Uno de los mecanismos celulares de defensa más importantes contra el estrés oxidativo o los compuestos electrofílicos está mediado por el factor de transcripción Nrf2 (30). Tras su activación, el Nrf2 es capaz de activar la expresión del gen dependiente del elemento de respuesta antioxidante, con la finalidad de mantener

la homeostasis celular a nivel de reacciones de reducción/oxidación. La curcumina puede estimular la expresión de Nrf2 de forma dependiente de la concentración y del tiempo (31). Así, la curcumina puede contrarrestar los efectos del estrés oxidativo a través de esta vía y ayudar en el retraso o envejecimiento del envejecimiento, así como las enfermedades relacionadas con la edad, que comparten el daño oxidativo, tales como las complicaciones de la diabetes tipo II (32).

Teniendo en cuenta que la curcumina presenta actividad antiproliferativa y pro-apoptótica, así como propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, es razonable proponer que la curcumina (al igual que otros fitoquímicos) debería ser considerada un potencial herramienta para complementar las terapias farmacológicas no solo para el cáncer, sino también para otras enfermedades relacionadas con la edad, incluyendo la inflamación crónica y los procesos neurodegenerativos. A continuación resumiremos brevemente los efectos de la curcumina centrándonos particularmente en la muerte celular, así como en las consecuencias de dichos efectos sobre el envejecimiento y la neurodegeneración. Finalmente especularemos sobre las acciones de la curcumina como posible ejemplo de xenohormesis.

## CURCUMINA Y MUERTE CELULAR

### Dianas moleculares

Existe una hipótesis que afirma que la actividad anticancerígena de la curcumina podría surgir, al menos parcialmente, de su capacidad para inducir enzimas antioxidantes y metabolizadoras de fase II implicadas en las reacciones de desintoxicación, como se puede observar en ratones machos ddY (33). Por otra parte, se han descrito varias actividades diferentes con potencial efecto anticancerígeno en la curcumina (4,34,35). Tal como se puede deducir de la revisión de Aggarwal y colaboradores (34), la curcumina suprime la proliferación de una amplia variedad de células tumorales, produce una regulación a la baja de factores de

transcripción como el NF- $\kappa$ B, AP-1 y Egr-1; produce una regulación a la baja de la expresión de Ciclooxygenasa-2, Lipooxygenasa, Óxido Nítrico Sintetasa, Matriz metaloproteínasa 9, activador del Plasminógeno tipo urokinasa, factor de necrosis tumoral (TNF), quimiocinas, células de adhesión celular y ciclina D1, regulación a la baja de receptores del factor de crecimiento (como EGFR y HER2); y por último inhibición de la actividad de la quinasa c-Jun N-terminal, proteína tirosinquinasa y proteína serina/treoninquinasa. Por otra parte, la curcumina posee una actividad antiangiogénica (3), y puede inducir la muerte celular en una amplia variedad de cánceres in vitro y de cultivos celulares no cancerígenos. Existe ya un gran número de excelentes revisiones al respecto (4,34-36). En el presente artículo nos focalizaremos en la capacidad de la curcumina para inducir diferentes procesos de muerte celular analizando los mecanismos moleculares subyacentes. También consideraremos el comportamiento bifásico de la curcumina, así como la posibilidad de que la curcumina pueda no solo inducir, sino también proteger contra la muerte celular.

En los estudios in vitro, la curcumina inhibe, la proliferación y/o induce la muerte celular en muchos tipos de células diferentes. Los tipos de proceso de muerte celular inducidos con más frecuencia mediante el tratamiento con curcumina parecen ser los de apoptosis, a pesar de que no se puede excluir la presencia de otros procesos (necrosis, catástrofe mitótica; ver más adelante). De forma similar, la curcumina induce la apoptosis en multitud de líneas celulares humanas y animales, como en el carcinoma de mama, pulmón, próstata, colon, renal, hepatocelular y ovárico, así como en la leucemia y el melanoma (37,38).

### La apoptosis o muerte celular programada

La curcumina puede inducir la vía apoptótica dependiente de las mitocondrias, ya que el tratamiento con curcumina en células humanas produce la liberación de citocromo c y otros factores mitocondriales pro-apoptóticos tales como el AIF

(38,39), aunque también se ha observado que induce la vía Fas/caspasa-8 (49). La apoptosis inducida con curcumina es dependiente de p53 (41,42). Sin embargo, hemos observado que los fenómenos apoptóticos también tienen lugar en células HL-60 que no poseen p53 (43,44), y otros autores han mostrado asimismo que la apoptosis inducida por curcumina en las células tumorales provenientes de cáncer de pulmón y de colon parece ser independiente de p53 (45). De forma similar, el papel de la familia de proteínas Bcl-2 en la apoptosis inducida por curcumina todavía no ha sido dilucidado (45-47). Por otra parte, el papel que juegan las especies reactivas de oxígeno en la apoptosis inducida por curcumina es controvertido, ya que la curcumina puede ejercer tanto efectos pro-oxidantes como efectos anti-oxidantes (48). De hecho, la sensibilidad de muchas células tumorales a la curcumina se correlaciona con la generación de especies reactivas del oxígeno (49), y muchos conocidos antioxidantes impiden la apoptosis provocada por la curcumina (50). Sin embargo, la curcumina es al mismo tiempo un potente eliminador de estas especies reactivas del oxígeno (51), e incrementa el nivel de glutatión (52,53).

Esta amplia variedad de efectos de la curcumina puede ser explicada por la actividad múltiple de la curcumina por una parte, y por su actividad en la regulación de la transcripción genética por la otra. De hecho, la curcumina inhibe el factor de transcripción AP-1, el cual está implicado en el programa de apoptosis y en la regulación de la proliferación celular de muchas células (54-56). De igual forma, el factor de transcripción NF- $\kappa$ B, que está implicado en vías apoptóticas y favorece la supervivencia, puede ser inhibido por la curcumina (57-60). Recientemente, se ha comprobado que la curcumina es capaz de reprimir la transcripción de cromatina dependiente de acetiltransferasa mediante la inhibición de su proteína de unión p300/CREB (61). La p300 es un factor coactivador de transcripción que se expresa en la mayoría de las células y juega un papel muy importante en diversos

fenómenos celulares, entre los que se incluyen el control del ciclo celular, la diferenciación celular y la apoptosis o muerte celular (62).

### Muerte celular no apoptótica: catástrofe mitótica

Todavía estamos lejos de dilucidar completamente los mecanismos de muerte celular inducida por curcumina. Sin embargo, la curcumina es un inductor extremadamente poderoso de la muerte de células cancerígenas, y es capaz de ofrecer resistencia a muchos factores inductores de la apoptosis, mediante la activación de vías apoptóticas alternativas u otros tipos de muerte celular, concretamente la catástrofe mitótica. Así, nosotros demostramos en su momento que la curcumina es capaz de vencer la resistencia de células HL-60 con un fenotipo de resistencia a múltiples fármacos (44), y también es capaz de vencer la resistencia de células de calcitriol diferenciadas de HL-60 frente a la apoptosis secundaria al daño del ADN mediante la activación de otras vías de señalización celular que conducen a la muerte celular (63). Otros estudios de nuestro grupo han demostrado que la curcumina puede vencer la amplia resistencia a la muerte celular causada por la expresión de Bcr-Abl en células murinas (64), así como la de una línea celular HCW-2 derivada de HL-60 que es altamente resistente a la apoptosis (65). Estas células sufren una catástrofe mitótica con el tratamiento de curcumina, que termina con la degradación del ADN nucleosómico. El término "catástrofe mitótica" indica un tipo de muerte celular causado por una mitosis aberrante. La catástrofe mitótica se asocia con la formación de células gigantes multinucleadas que contienen cromosomas no condensados, y es morfológicamente diferente de la apoptosis (66). Parece que la diana para la acción de la curcumina en la catástrofe mitótica es la supervivencia, un modulador de la división celular y apoptosis en el cáncer. También se ha postulado que la curcumina podría contrarrestar la inducción de factores pro-supervivencia por medio de la radioterapia o la quimioterapia, potenciando de esa forma el efecto de la

quimioterapia en inhibiendo la diseminación metastásica (54).

### Incrementando la citotoxicidad

De forma concomitante a estos y otros datos que muestran que la curcumina incrementa la citotoxicidad de los agentes quimioterapéuticos (57,58,67,68), hay estudios que informan de que la curcumina posee un efecto protector sobre la apoptosis inducida por otros factores (52,56,69). Obviamente, algunas de las discrepancias podrían ser explicadas por el amplio rango de actividades de la curcumina que posee muchas dianas moleculares dentro de la célula. Sin embargo, alguno de los estudios mencionados, incluyendo el nuestro, se basan en la asunción de que la apoptosis se caracteriza y debería detectarse por la degradación del ADN nucleosómico. Este concepto puede llevar a la controversia, ya que también se ha comprobado que puede existir muerte celular independientemente de la degradación del ADN (70), y recientemente nuestro grupo demostró que la curcumina es capaz de inducir la muerte de células Jurkat a pesar de poseer un efecto inhibidor simultáneo sobre la actividad endonucleasa DFF40/CAD (71). Así, es posible que la discrepancia de datos a cerca de la protección frente a la muerte celular por parte de la curcumina pueda explicarse, a menos parcialmente, por este sesgo metodológico, teniendo en cuenta que los síntomas de la muerte celular inducida por curcumina pueden ser diferentes y dependen del contexto celular.

### Activación proteosómica

Otra posible explicación para estas discrepancias radica en la capacidad de la curcumina para ejercer un efecto bifásico, en función de su concentración. Como ejemplo de dicho comportamiento, Ali y Rattan informaron recientemente de que la curcumina posee un efecto bifásico a diferentes concentraciones, en relación a su actividad proteosómica en queratinocitos (72). La propiedad de la curcumina para inhibir la actividad proteosómica ya había sido descrita previamente (73). En su artículo, Ali y Rattan muestran que el tratamien-

to con curcumina (hasta un 1 mM durante 24 horas) incrementó la actividad similar a quimiotripsina del proteosoma en un 46% en comparación con la de los queratinocitos no tratados. Sin embargo la curcumina se comportó de forma inhibitoria a concentraciones superiores y a 10 mM la actividad proteosómica disminuyó un 46% respecto a su valor inicial. Teniendo en cuenta que la inhibición proteosómica induce la apoptosis, mientras que la activación proteosómica promueve la supervivencia celular, es concebible que un comportamiento bifásico de la curcumina sobre el proteosoma pueda conducir tanto a apoptosis como a la supervivencia, en función de la dosis utilizada. El efecto bifásico de la curcumina puede afectar al tipo de muerte celular. En un estudio, la curcumina indujo cambios apoptóticos (incluyendo la activación de las JNK, de las caspasa-3 y la segmentación de PARP y PAK2) a concentraciones inferiores a 25 mM en células osteoblásticas humanas, mientras que el tratamiento con dosis de 50-200 mM no indujo apoptosis, sino que desencadenó una muerte celular por necrosis (74). Mientras que el tratamiento con 12,5-25 mM de curcumina produjo un incremento directo de estrés oxidativo intracelular, 50-200 mM de curcumina no ejercieron un efecto muy superior. El pre-tratamiento de células con N-acetilcistina o alfatocoferol, que son sustancias que disminuyen las especies reactivas del oxígeno, produjo una disminución los niveles intracelulares de especies reactivas del oxígeno y la transformación de la apoptosis en necrosis inducida por 12,5-25 mM de curcumina. Se observó una disminución dosis-dependiente en los niveles de ATP intracelulares tras el tratamiento con curcumina de células osteoblásticas. El pretratamiento de células con antimicina o 2-desoxiglucosa produjo depleción de ATP y convirtió la apoptosis inducida por 12,5-25 mM de curcumina en necrosis. Esto concuerda con datos previamente publicados que indican que los niveles de ATP son cruciales en el mecanismo de cambio entre apoptosis y necrosis (75). Según este estudio, parece que la

dosis del tratamiento de curcumina determina el posible efecto sobre la génesis de especies reactivas del oxígeno, niveles de ATP intracelular y apoptosis o necrosis celular en células osteoblásticas. Otro ejemplo de su actividad bifásica viene dado por el efecto temporal de la curcumina sobre el NF- $\kappa$ B. Notarbartolo y colaboradores informaron de un incremento en los niveles de NF- $\kappa$ B tras 8 horas de tratamiento y una disminución tras 16 horas de tratamiento (76).

### Inhibición del hTERT

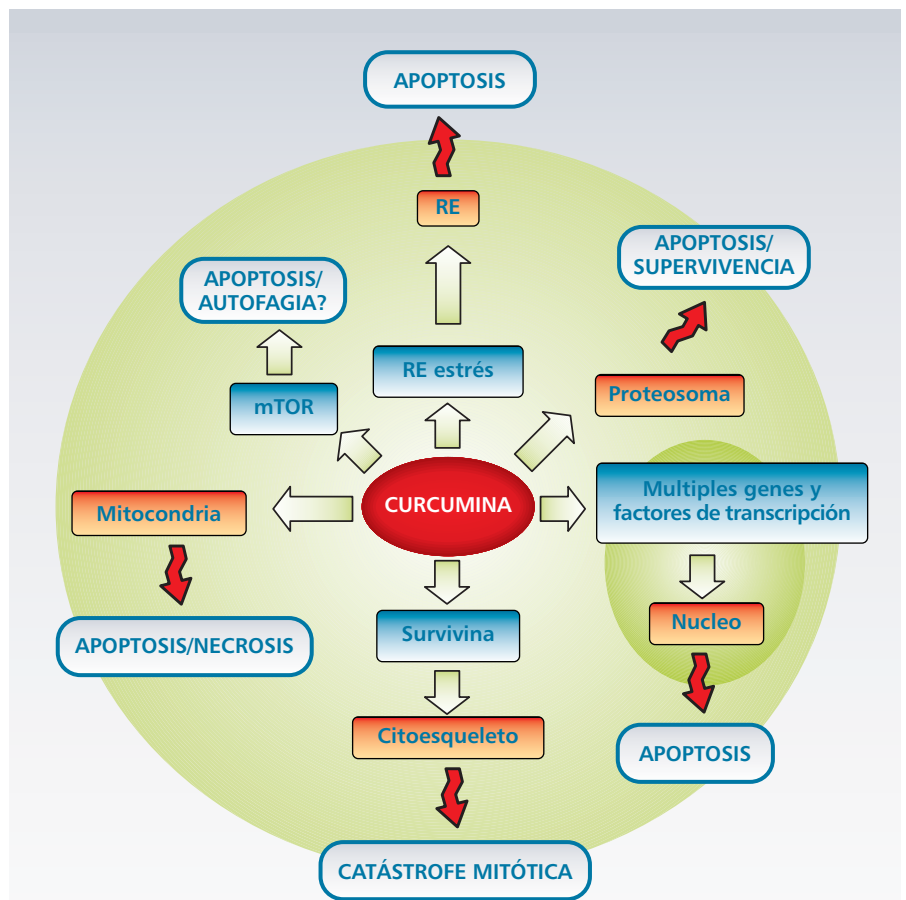
Otra posible actividad de la curcumina capaz de inducir procesos de muerte celular es la inhibición del hTERT, la subunidad activa de la telomerasa (77,78). En células MCF-7, la actividad de la telomerasa disminuyó con concentraciones crecientes de curcumina, inhibiendo aproximadamente el 93,4% de la actividad a una concentración de 100 mM. Esta inhibición de la actividad de la telomerasa en células MCF-7 podría ser debida a una regulación a la baja de la expresión de hTERT. Concentraciones crecientes de curcumina provocaron una disminución mantenida en los niveles de RNAm del hTERT en células MCF-7, mientras que el nivel de RNAm del hTERT y del c-myc permaneció estable. El hTERT se activa en células cancerígenas tumorales y previene el acortamiento del telómero y por lo tanto la activación de los procesos apoptóticos. La inhibición del hTERT es un mecanismo adicional por el cual la curcumina puede inducir la muerte celular en células tumorales (79).

Entre las dianas de la curcumina se encuentra también la rapamicina (mTOR), un importante regulador de la muerte celular autofágica en mamíferos (80). A concentraciones fisiológicas (2,5 mM), la curcumina inhibe rápidamente la fosforilación de mTOR y de las moléculas efectoras derivadas (p70 S6 kinasa [S6K1] y la proteína de unión 1 [4E-BP1] del factor de iniciación eucariótico 4E [eIF4E]), en un conjunto de líneas celulares (Rh1, Rh30, DU145, MCF-7 y HeLa). La curcumina inhibe asimismo la fofosforilación del Akt en estas células, pero únicamente a altas concentraciones (>40 mM)

(80). Dado que el mTOR juega un papel clave en la autofagia, especulamos que la curcumina podría ejercer su actividad de muerte celular a través de la inducción de dicho mecanismo. Finalmente, la curcumina puede inducir la apoptosis en células HL-60 (81). De forma conjunta, todos los datos mencionados previamente indican que la curcumina puede inducir la muerte celular por medio de diferentes vías moleculares y mediante diferentes mecanismos, entre los que se encuentra la apoptosis clásica, así como la catástrofe mitótica, necrosis y quizás la autofagia (Figura 1).

**Dianas para nuevas moléculas anticancerígenas**

Últimamente están emergiendo diversas sustancias anticancerígenas de nueva generación, entre las cuales se encuentran, por ejemplo, los anticuerpos monoclonales que tienen como diana la p53, NF- $\kappa$ B, AKT y el receptor gamma activado por la proliferación de peroxisomas, así como pequeñas moléculas que inhiben las oncogénicas tirosin-kinasas. Muchas de estas proteínas representan también una diana para la curcumina y otros fitoquímicos, y por lo tanto los protocolos avanzados para el tratamiento del cáncer con múltiples sustancias podrían prever el uso de la curcumina como sustancia coadyuvante para incrementar la eficacia del tratamiento. Sin embargo, dado que la curcumina tiene tan amplio rango de dianas, es posible, al menos en principio, que pudiera contrarrestar en lugar de potenciar el efecto de la terapia en determinados tipos de cáncer. Por ejemplo, existen datos de que la curcumina puede inhibir los efectos quimioterapéuticos mediante una reducción de la apoptosis inducida por campotecina, mecloretamina o doxorubicina en células de cáncer de mama (68). Estos hallazgos sugieren claramente que cada una de las posibles interacciones entre la curcumina y otras sustancias utilizadas en la terapia debe ser examinada cuidadosamente antes de su uso clínico, especialmente en lo referente a tratamientos para el cáncer. De hecho, deberíamos re-



**Figura 1.** Dianas moleculares de la curcumina que conducen a diferentes tipos de muerte celular. Las flechas rojas indican la consecuencia final a nivel biológico de forma previa a la muerte celular.

- RE = Retículo Endoplásmico
- mTOR = diana de la rapamifina en mamíferos
- RE estrés = estrés del retículo endoplásmico

cordar que los experimentos in vitro con curcumina pueden asimismo inducir muerte celular en células normales, como por ejemplo timocitos de rata y células T humanas (44,82,83).

### LA CURCUMINA Y EL SISTEMA NERVIOSO: la Neuroprotección como diana más sensible

Además del cáncer, otra enfermedad en la que los procesos de muerte celular están profundamente implicados es la neurodegeneración. En el sistema nervioso central de las ratas, la curcumina ejerce un efecto protector contra la neurodegeneración (84,85). Algunos posibles mecanismos de neuroprotección llevados a cabo por la curcumina incluyen la inhibición de la excitotoxicidad mediada por glutamato, actividad antioxidante e inducción de proteínas chaperonas. De hecho, en neuronas cultivadas, el tratamiento con curcumina redujo la desaparición celular mediada por el flujo de calcio y la activación de caspasa-3 (86). En otro estudio in vivo, el tratamiento con curcumina fue capaz de bloquear la depleción de GHS inducida por la neurotoxina parkinsoniana MPTP, así como la peroxidación lipídica en estriado y mesencéfalo de rata (87). Finalmente, la enfermedad de Alzheimer y otras enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Parkinson o la enfermedad de Huntington, la esclerosis lateral amiotrófica y la ataxia de Friedreich, pueden presentar una producción de proteínas agregadas de forma anormal. Esta agregación patológica de proteínas en una conformación no nativa se asocia generalmente con problemas metabólicos y producción excesiva de especies reactivas del oxígeno. El plegamiento correcto de las proteínas es llevado a cabo por proteínas de choque térmico, que son un grupo de proteínas altamente conservado a lo largo de la evolución. La curcumina no solamente sirve como un antioxidante, sino que además, es un fuerte inductor de la respuesta de choque

térmico (88,89). Además, se ha informado de que la curcumina evita la peroxidación lipídica, la acumulación de  $\beta$ -amiloide (A- $\beta$ ), y el deterioro cognitivo en ratas (85,90,91).

Estos estudios animales sugieren una posible acción directa protectora frente a la enfermedad de Alzheimer, y representan una base racional para la realización de estudios Fase II en pacientes con enfermedad de Alzheimer leve a moderada (92). El posible uso de la curcumina como sustancia neuroprotectora tiene una enorme importancia desde el punto de vista de sus potenciales efectos; de hecho, las enfermedades neurodegenerativas como la enfermedad de Alzheimer afectan a millones de personas en todo el mundo, y se están convirtiendo en un importante problema de salud en los países desarrollados. Sin embargo, esta actividad de la curcumina a nivel de sistema nervioso central plantea una duda sobre su farmacocinética. De hecho, la principal limitación de las terapias basadas en la curcumina parece actualmente ser la baja biodisponibilidad de dicha sustancia fuera del tracto gastrointestinal. Esta limitación podría ser superada mediante diferentes estrategias, una de las cuales es la síntesis de análogos relacionados con la curcumina con actividad farmacológica similar o incrementada (93-95). Estos compuestos estarían relacionados con sistemas de transporte que llevarían la sustancia directamente a las dianas celulares, solucionando el problema de la baja biodisponibilidad de la curcumina (95).

### LA CURCUMINA Y EL ENVEJECIMIENTO: una frontera antigua y a su vez contemporánea

Sabemos que la longevidad resulta de la combinación de componentes genéticos, ambientales y estocásticos (96). Se piensa que el envejecimiento es un proceso pasivo que no está determinado genéticamente y que resulta de dos fenómenos opuestos: un proceso de deterioro que ocurre a nivel mo-

lecular, celular y orgánico secundario a la exposición a agentes dañinos por una parte, y a la acción de muchos sistemas enzimáticos y no enzimáticos que intentan contrarrestar dicho deterioro (remodelado) por otra parte. Este último fenómeno puede tener lugar a niveles diferentes de eficacia, en función de parámetros genéticos o ambientales. Cuanto más eficiente sea el sistema que contrarresta el proceso de deterioro, más loge va será la vida del organismo, y más se retrasará el proceso de envejecimiento. El componente genético de cada individuo no puede ser modificado (por el momento); sin embargo, sí es posible concebir intervenciones en el ambiente que pudieran ayudar a retrasar el proceso de envejecimiento.

Con esta finalidad, podría considerarse el uso de fitoquímicos como la curcumina. De hecho, como se ha mencionado previamente, la curcumina ejerce poderosos efectos antioxidante y antiinflamatorios, capaces de contrarrestar dos fenómenos que se pensaba estaban en las principales causas del envejecimiento, como son la inflamación y el estrés oxidativo. Por tanto, la curcumina podría ser considerada una potencial herramienta para disminuir o retrasar la senescencia, a la vez que el inicio o la progresión de muchas enfermedades relacionadas con la edad. Por lo que respecta a la apoptosis, diversos estudios han revelado que las células de los individuos de avanzada edad son más resistentes a la apoptosis que las células de sujetos más jóvenes (97-99). Concretamente, este fenómeno se ha observado en células mononucleares de sangre periférica (linfocitos y monolitos). Un rasgo peculiar de la inmunosenescencia (el proceso de envejecimiento del sistema inmune) es la acumulación de células de memoria de larga supervivencia que son altamente resistentes a la apoptosis (100,101). Dicha acumulación, junto con la disminución de la producción de linfocitos vírgenes en la médula ósea, conduce a una disminución de la capacidad del sistema inmune para hacer frente a las infecciones virales y bacteriales, y en con-

secuencia a un incremento de la morbilidad y la mortalidad.

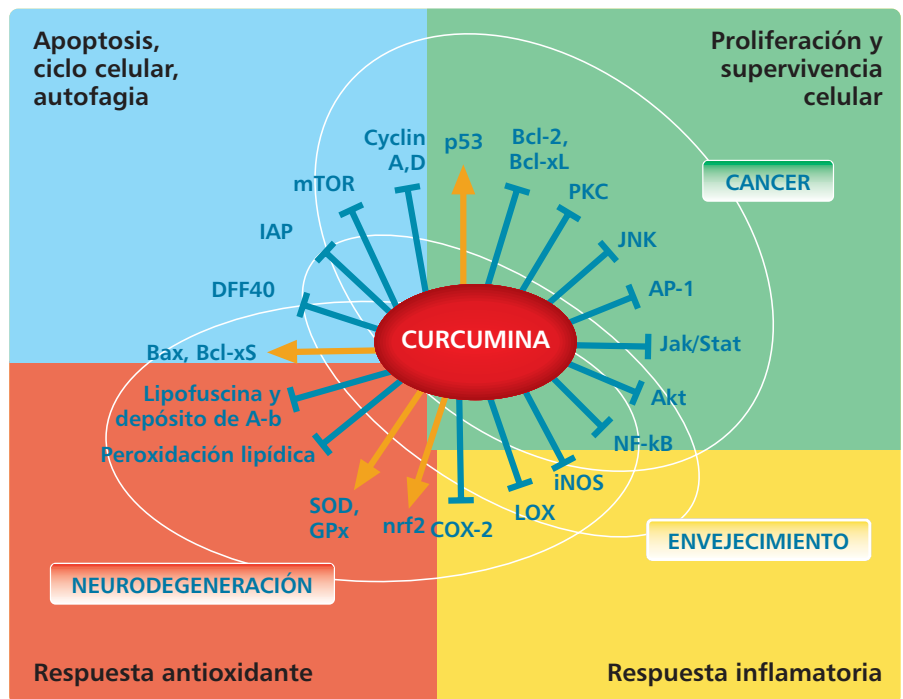
Con la finalidad de restaurar, aunque sea parcialmente, la función del sistema inmune y retrasar al máximo la inmunosenescencia, se han propuesto muchas estrategias diferentes (ver referencia 102 para una revisión). Una de las estrategias consiste en evitar la acumulación de linfocitos de memoria de larga supervivencia. De hecho, estas células, que se generan fundamentalmente como respuesta a la exposición crónica a antígenos virales comunes, como el del virus de Epstein-Barr y el Citomegalovirus, son células de respuesta débil pero que si son capaces de producir citoquinas inflamatorias (103-105). Por lo tanto, es legítimo predecir que su eliminación conduciría a una mejoría global del sistema inmune en individuos de edad avanzada. Muchas técnicas de purga están disponibles desde el punto de vista técnico, aunque son muy costosas desde el punto de vista económico y, todavía más importante, su efecto sobre el organismo en su totalidad sería impredecible (102). Quizás la administración de productos dietéticos como la curcumina pueda proteger a los organismos no solamente contra las enfermedades proliferativas (quimioprevención del cáncer), tal como se ha mencionado, sino que también podría mantener la susceptibilidad a la apoptosis de los linfocitos de memoria. Así, la curcumina podría contrarrestar teóricamente el declive de la función inmune, y finalmente retrasar el proceso de envejecimiento. De nuevo, esta posibilidad debe ser comprobada empíricamente, dado que los niveles de curcumina fuera del tracto gastrointestinal podrían ser insuficientes para inducir tal efecto.

### CONCLUSIONES (1)

#### ¿Ejerce la curcumina un factor anti-envejecimiento mediante diversos mecanismos?

La curcumina es un aditivo culinario aprobado que parece poseer importantes efectos beneficiosos, entre los que se encuentran propiedades antioxidante, antiinflamatorias y antiproliferativas. Estas actividades, junto con las dianas moleculares conocidas de la curcumina se representan en la figura 2. Debido a estas acciones, la curcumina puede actuar frente a diversas patologías, entre las que se encuentran el cáncer, la neurodegeneración y el envejecimiento. En esta revisión nos centramos fundamentalmente en los efectos sobre la apoptosis, y en las consecuencias de dichos efectos sobre la neurodegeneración y el envejecimiento. Según nuestros conocimientos actuales, la apoptosis se relaciona principalmente con las dos primeras (cáncer y neurodegeneración), mientras que el enve-

jecimiento estaría más relacionado con la inflamación. Sin embargo, como hemos argumentado previamente, es posible que la modulación de la susceptibilidad a la apoptosis por parte de las células inmunes pudiera ser un factor contra el proceso de envejecimiento. Par concluir, la curcumina parece poseer efectos positivos sobre el cáncer, la neurodegeneración y posiblemente el envejecimiento, a través de su capacidad para modular la muerte celular. Es interesante mencionar, no obstante, que existe una escasez de datos proveniente de modelos animales referentes a los efectos de la curcumina sobre la vida del animal, de igual forma que si disponemos de datos provenientes de otros fitoquímicos, como el resveratrol. Es vital realizar lo antes posible estudios de este tipo para evaluar si la curcumina posee realmente propiedades contra el envejecimiento, y si debiera ser considerada como una posible herramienta terapéutica para retrasar el proceso de envejecimiento.



**Figura 2.** Dianas moleculares principales de la curcumina, clasificadas en función de su acción biológica (apoptosis, proliferación celular, respuesta antioxidante, respuesta inflamatoria). Las flechas naranjas indican potenciación, las líneas azules indican inhibición. Los círculos agrupan moléculas implicadas en los procesos que se indican (envejecimiento, cáncer, neurodegeneración).

## CONCLUSIONES (2)

### ¿Representa el efecto de la curcumina un ejemplo de Xenohormesis?

La curcumina parece poseer todos los rasgos deseables de un fármaco de diseño con múltiples propósitos. ¿Por qué debería un fitoquímico como la curcumina ser tan efectivo en células humanas? Es bien sabido que otros xenobióticos ejercen efectos beneficiosos en los humanos (un ejemplo de ello es los antibióticos derivados de hongos como la penicilina. Sin embargo, en este caso, los efectos beneficiosos son completamente independientes del organismo huésped, mientras que en el caso de los fitoquímicos estos efectos son básicamente debidos a la activación de mecanismos de respuesta del huésped. Se trata, por lo tanto, de una estrategia completamente diferente para inducir la protección contra agentes nocivos en un organismo, para la cual existe el término hormesis (106,107). El término "hormesis" designa las acciones beneficiosas resultantes de la respuesta de un organismo frente a un estresor o agente nocivo de baja intensidad. Muchos de los fitoquímicos presentes

en los vegetales y frutas podrían haber evolucionado como toxinas (con la finalidad de disuadir a los insectos y otros predadores) que, a dosis subtóxicas activarían vías celulares de respuesta al estrés (108). Este no parece ser el caso de la curcumina, que no es tóxica ni siquiera a altas dosis, de manera que es necesario considerar un concepto diferente del de hormesis. Como propusieron Sinclair y Howitz, los organismos pueden aprovechar los mecanismos de manejo del estrés químico de otras especies, ya sea mediante la alimentación o mediante factores ambientales, y usarlos para activar sus propios mecanismos de defensa y prepararse para condiciones adversas (109-111).

Esta idea se conoce como la "hipótesis de la xenohormesis". Según esta hipótesis, la curcumina y otros fitoquímicos podrían haber sido seleccionados en plantas como moléculas de señalización capaces de inducir una respuesta protectora contra diferentes tipos de estrés (UV, sequía, enfermedades, plagas, etc.). Determinados estudios filogenéticos sugieren que las plantas y los animales comparten globalmente los mismos mecanismos moleculares de

respuesta al estrés, de forma que es concebible que una molécula producida por las plantas pueda ser efectiva también en animales, particularmente en mamíferos y también en humanos. Así, los efectos de estos fitoquímicos podrían estar presentes en organismos diferentes de aquellos de los que derivan. Ali y Rattan ha propuesto recientemente que la curcumina podría ser una "hormetina" útil para diversos tratamientos diferentes (72). Este mecanismo xenohormético de la curcumina encajaría también con su amplio perfil de efectos terapéuticos. El fenómeno de la xenohormesis deriva directamente de la heterotropía, es decir, la necesidad que tienen algunos organismos de ingerir a otros organismos para sobrevivir. En este caso, la heterotropía estaría relacionada no solo con la ingesta calórica y de micronutrientes, sino también con la ingesta de moléculas con actividad farmacológica. Comer algo para adquirir sus propias cualidades es una idea ancestral de la humanidad. La curcumina demuestra las ventajas de dicha idea y las xenohormesis explica el porqué. ●

### Agracecimientos

Las siguientes personas y entidades ayudaron a la realización del presente trabajo: EU Projects 'PROTEOMAGE' Contract n FP6-518230 and 'GEHA – Genetics of Healthy Aging' FP6-503270 Grants; el PRRITT program of the Emilia-Romagna Region (and Fondi Strutturali Obiettivo 2); FISM (Federazione Italiana Sclerosi Multipla) Grant (Finalised Project 'Immunoproteasome in Multiple Sclerosis: Genetics and Biological Role in the Pathogenesis of the Disease') to CF; University of Bologna Ricerca Fondamentale Orientata (RFO 2005), y Roberto and Cornelia Pallotti Legacy for Cancer Research Grants to CF and SS. ELC fue Senior Visiting Scientist, Institute for Advanced Studies, University of Bologna.

### Journals Subscription Department

Oxford University Press  
Great Clarendon Street  
Oxford, OX2 6DP, UK  
Tel: +44 (0)1865 353907  
Fax: +44 (0)1865 353485

### Consejo Editorial de eCAM

[www.oxfordjournals.org/ecam/edboards.html](http://www.oxfordjournals.org/ecam/edboards.html)

### REFERENCIAS

1. Bengmark S. Curcumin, an atoxic antioxidant and natural NFκB, cyclooxygenase-2, lipoxygenase, and inducible nitric oxide synthase inhibitor: A shield against acute and chronic diseases. *JPEN J Parenter Enteral Nutr* 2006;30:45-51.
2. Nishino H, Tokuda H, Satomi Y, Masuda M, Osaka Y, Yagosawa S, et al. Cancer prevention by antioxidants. *Biofactors* 2004;22:57-61.
3. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: A short review. *Life Sci* 2006;78:2081-7.
4. Duvoix A, Blasius R, Delhalle S, Schnekenburger M, Morceau F, Henry E, et al. Chemopreventive and therapeutic effects of curcumin. *Cancer Lett* 2005;223:181-90.
5. Huang MT, Wang ZY, Georgiadis CA, Laskin JD, Conney AH. Inhibitory effects of curcumin on tumor initiation by benzo[a]pyrene and 7,12-dimethylbenz[a]anthracene. *Carcinogenesis* 1992;13:2183-6.
6. Conney AH, Lysz T, Ferraro T, Abidi TF, Manchand PS, Laskin JD, et al. Inhibitory effect of curcumin and some related dietary compounds on tumor promotion and arachidonic acid metabolism in mouse skin. *Adv Enzyme Regul* 1991;31:385-96.
7. Huang MT, Lou YR, Xie JG, Ma W, Lu YP, Yen P, et al. Effect of dietary curcumin and dibenzoylmethane on formation of 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced mammary tumors and lymphomas/leukemias in Sencar mice. *Carcinogenesis* 1998;19:1697-700.
8. Azuine MA, Bhide SV. Chemopreventive effect of turmeric against stomach and skin tumors induced by chemical carcinogens in Swiss mice. *Nutr Cancer* 1992;17:77-83.
9. Azuine MA, Bhide SV. Adjuvant chemoprevention of experimental cancer: catechin and dietary turmeric in forestomach and oral cancer models. *J Ethnopharmacol* 1994;44:211-7.

10. Huang MT, Lou YR, Ma W, Newmark HL, Reuhl KR, Conney AH. Inhibitory effects of dietary curcumin on forestomach, duodenal, and colon carcinogenesis in mice. *Cancer Res* 1994;54:5841–7.
11. Rao CV, Rivenson A, Simi B, Reddy BS. Chemoprevention of colon carcinogenesis by dietary curcumin, a naturally occurring plant phenolic compound. *Cancer Res* 1995;55:259–66.
12. Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Res* 2001;21:2895–900.
13. Hsu CH, Chuang SE, Hergenbahn M, Kuo ML, Lin JK, Hsieh CY, et al. Pre-clinical and early-phase clinical studies of curcumin as chemopreventive agent for endemic cancers in Taiwan. *Gan To Kagaku Ryoho* 2002;29:194–200.
14. Sharma RA, Euden SA, Platton SL, Cooke DN, Shafayat A, Hewitt HR, et al. Phase I clinical trial of oral curcumin: Biomarkers of systemic activity and compliance. *Clin Cancer Res* 2004;10:6847–54.
15. Bemis DL, Katz AE, Buttyan R. Clinical trials of natural products as chemopreventive agents for prostate cancer. *Expert Opin Investig Drugs* 2006;15:1191–200.
16. Tohda C, Nakayama N, Hatanaka F, Komatsu K. Comparison on anti-inflammatory activities of six Curcuma rhizomes: A possible curcuminoid-independent pathway mediated by Curcuma phaeocalis extract. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006;3:255–60.
17. Ahmed S, Anuntiyo J, Malemud CJ, Haqqi TM. Biological basis for the use of botanicals in osteoarthritis and rheumatoid arthritis: A review. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005;2:301–8.
18. Cooper EL. Regional strength in CAM. *Evid Based Complement Alternat Med* 2006;3:291–2.
19. Ramnath V, Rekha PS, Sujatha KS. Amelioration of heat stress induced disturbances of antioxidant defense system in chicken by Brahma rasayana. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005;2:429–39.
20. Olalde Rangel JA, Magaric M, Amendola F, del Castillo O. The systemic theory of living systems. Part IV: Systemic medicine – The praxis. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005;2:429–39.
21. Punitha ISR, Rajendran K, Shirwaikar A, Shirwaikar A. Alcoholic stem extract of *Coscinium fenestratum* regulates carbohydrate metabolism and improves antioxidant status in streptozotocin – nicotinamide induced diabetic rats. *Evid Based Complement Alternat Med* 2005;2:375–81.
22. Egan ME, Pearson M, Weiner SA, Rajendran V, Rubin D, Glockner-Pagel J, et al. Curcumin, a major constituent of turmeric, corrects cystic fibrosis defects. *Science* 2004;304:600–2.
23. Zeitlin P. Can curcumin cure cystic fibrosis? *N Engl J Med* 2004;351:606–8.
24. Franceschi C, Capri M, Monti D, Giunta S, Olivieri F, Sevini F, et al. Inflammaging and anti-inflammaging: A systemic perspective on aging and longevity emerged from studies in humans. *Mech Ageing Dev* 2007;128:92–105.
25. Franceschi C, Bonafe M, Valensin S, Olivieri F, De Luca M, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. An evolutionary perspective on immunosenescence. *Ann N Y Acad Sci* 2000;908:244–54.
26. Harman D. Aging: a theory based on free radical and radiation chemistry. *J Gerontol* 1956;11:298–300.
27. Chung HY, Kim HJ, Kim KW, Choi JS, Yu BP. Molecular inflammation hypothesis of aging based on the antiaging mechanism of calorie restriction. *Microsc Res Tech* 2002;59:264–72.
28. Robbesyn F, Salvayre R, Negre-Salvayre A. Dual role of oxidized LDL on the NF-kappaB signaling pathway. *Free Radic Res* 2004;38:541–51.
29. Salvioli S, Capri M, Valensin S, Tieri P, Monti D, Ottaviani E, et al. Inflamm-aging. Cytokines and Aging: state of the art, new hypotheses on the role of mitochondria and new perspectives from system biology. *Curr Pharm Des* 2006;12:3161–71.
30. Zhang DD. Mechanistic studies of the Nrf 2-Keap1 signaling pathway. *Drug Metab Rev* 2006;38:769–89.
31. Balogun E, Hoque M, Gong P, Killeen E, Green CJ, Foresti R, et al. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf 2 and the antioxidant-responsive element. *Biochem J* 2003;371:887–95.
32. Ceriello A. Controlling oxidative stress as a novel molecular approach to protecting the vascular wall in diabetes. *Curr Opin Lipidol* 2006;17:510–8.
33. Iqbal M, Sharma SD, Okazaki Y, Fujisawa M, Okada S. Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: Possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Pharmacol Toxicol* 2003;92:33–8.
34. Aggarwal BB, Kumar A, Bharti AC. Anticancer potential of curcumin: Preclinical and clinical studies. *Anticancer Res* 2003;23:363–98.
35. Hemaiswarya S, Doble M. Potential synergism of natural products in the treatment of cancer. *Phytother Res* 2006;20:239–49.
36. D'Incalci M, Steward WP, Gescher AJ. Use of cancer chemopreventive phytochemicals as antineoplastic agents. *Lancet Oncol* 2005;6:899–904.
37. Karunakaran D, Rashmi R, Kumar TR. Induction of apoptosis by curcumin and its implications for cancer therapy. *Curr Cancer Drug Targets* 2005;5:117–29.
38. Rashmi R, Kumar S, Karunakaran D. Ectopic expression of Bcl-XL or Ku70 protects human colon cancer cells (SW480) against curcumin-induced apoptosis while their down-regulation potentiates it. *Carcinogenesis* 2004;25:1867–77.
39. Rashmi R, Kumar S, Karunakaran D. Human colon cancer cells lacking Bax resist curcumin-induced apoptosis and Bax requirement is dispensable with ectopic expression of Smac or downregulation of Bcl-XL. *Carcinogenesis* 2005;26:713–23.
40. Anto RJ, Mukhopadhyay A, Denning K, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) induces apoptosis through activation of caspase-8, BID cleavage and cytochrome c release: its suppression by ectopic expression of Bcl-2 and Bcl-xL. *Carcinogenesis* 2002;23:143–50.
41. Choudhuri T, Pal S, Aggarwal ML, Das T, Sa G. Curcumin induces apoptosis in human breast cancer cells through p53-dependent Bax induction. *FEBS Lett* 2002;512:334–40.
42. Song G, Mao YB, Cai QF, Yao LM, Ouyang GL, Bao SD. Curcumin induces human HT-29 colon adenocarcinoma cell apoptosis by activating p53 and regulating apoptosis-related protein expression. *Braz J Med Biol Res* 2005;38:1791–8.
43. Bielak-Zmijewska A, Koronkiewicz M, Skierski J, Piwocka K, Radziszewska E, Sikora E. Effect of curcumin on the apoptosis of rodent and human nonproliferating and proliferating lymphoid cells. *Nutr Cancer* 2000;38:131–8.
44. Bielak-Zmijewska A, Piwocka K, Magalska A, Sikora E. p-glycoprotein expression does not change the apoptotic pathway induced by curcumin in HL-60 cells. *Cancer Chemother Pharmacol* 2004;53:179–85.
45. Radhakrishna Pillai G, Srivastava AS, Hassanein TI, Chauhan DP, Carrier E. Induction of apoptosis in human lung cancer cells by curcumin. *Cancer Lett* 2004;208:163–70.
46. Mukhopadhyay A, Bueso-Ramos C, Chatterjee D, Pantazis P, Aggarwal BB. Curcumin downregulates cell survival mechanisms in human prostate cancer cell lines. *Oncogene* 2001;20:7597–609.
47. Piwocka K, Zablocki K, Wieckowski MR, Skierski J, Feiga I, Szopa J, et al. A novel apoptosis-like pathway, independent of mitochondria and caspases, induced by curcumin in human lymphoblastoid T (Jurkat) cells. *Exp Cell Res* 1999;249:299–307.
48. Ahsan H, Parveen N, Khan NU, Hadi SM. Pro-oxidant, antioxidant and cleavage activities on DNA of curcumin and its derivatives demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. *Chem Biol Interact* 1999;121:61–175.
49. Khar A, Ali AM, Pardhasaradhi BV, Varalakshmi CH, Anjum R, Kumari AL. Induction of stress response renders human tumor cell lines resistant to curcumin-mediated apoptosis: Role of reactive oxygen intermediates. *Cell Stress Chaperones* 2001;6:368–76.
50. Kuo ML, Huang TS, Lin JK. Curcumin, an antioxidant and anti-tumor promoter, induces apoptosis in human leukemia cells. *Biochim Biophys Acta* 1996;1317:95–100.
51. Fujisawa S, Atsumi T, Ishihara M, Kadoma Y. Cytotoxicity, ROS-generation activity and radical-scavenging activity of curcumin and related compounds. *Anticancer Res* 2004;24:563–9.
52. Jaruga E, Bielak-Zmijewska A, Sikora E, Skierski J, Radziszewska E, Piwocka K, et al. Glutathione-independent mechanism of apoptosis inhibition by curcumin in rat thymocytes. *Biochem Pharmacol* 1998;56:961–5.
53. Piwocka K, Jaruga E, Skierski J, Gradzka I, Sikora E. Effect of glutathione depletion on caspase-3 independent apoptosis pathway induced by curcumin in Jurkat cells. *Free Radic Biol Med* 2001;31:670–8.
54. Aggarwal BB, Shishodia S. Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *Biochem Pharmacol* 2006;71:1397–421.
55. Divya CS, Pillai MR. Antitumor action of curcumin in human papillomavirus associated cells involves downregulation of viral oncogenes, prevention of NFkB and AP-1 translocation, and modulation of apoptosis. *Mol Carcinog* 2006;45:320–32.
56. Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Piwocka K, Skierski J, Radziszewska E. Inhibition of proliferation and apoptosis of human and rat T lymphocytes by curcumin, a curry pigment. *Biochem Pharmacol* 1997;54:899–907.
57. Bharti AC, Shishodia S, Reuben JM, Weber D, Alexanian R, Raj-Vadhan S, et al. Nuclear factor-kappaB and STAT3 are constitutively active in CD138<sup>+</sup> cells derived from multiple myeloma patients, and suppression of these transcription factors leads to apoptosis. *Blood* 2004;103:3175–84.
58. Deeb D, Xu YX, Jiang H, Gao X, Janakiraman N, Chapman RA, et al. Curcumin (diferuloylmethane) enhances tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand-induced apoptosis in LNCaP prostate cancer cells. *Mol Cancer Ther* 2003;2:95–103.
59. Deeb D, Jiang H, Gao X, Hafner MS, Wong H, Divine G, et al. Curcumin sensitizes prostate cancer cells to tumor necrosis factor-related apoptosis-inducing ligand/Apo2L by inhibiting nuclear factor-kappaB through suppression of IkkappaBalpha phosphorylation. *Mol Cancer Ther* 2004;3:803–12.
60. Li L, Aggarwal BB, Shishodia S, Abbruzzese J, Kurzrock R. Nuclear factor-kappaB and IkkappaB kinase are constitutively active in human pancreatic cells, and their down-regulation by curcumin (diferuloylmethane) is associated with the suppression of proliferation and the induction of apoptosis. *Cancer* 2004;101:2351–62.
61. Balasubramanyam K, Varier RA, Altaf M, Swaminathan V, Siddappa NB, Ranga U, et al. Curcumin, a novel p300/CREB-binding protein-specific inhibitor of acetyltransferase, represses the acetylation of histone/nonhistone proteins and histone acetyltransferase-dependent chromatin transcription. *J Biol Chem* 2004;279:51163–71.
62. Giordano A, Avantaggiati ML. p300 and CBP: Partners for life and death. *J Cell Physiol* 1999;181:218–30.
63. Mosieniak G, Sliwinska M, Piwocka K, Sikora E. Curcumin abolishes apoptosis resistance of calcitriol-differentiated HL-60 cells. *FEBS Lett* 2006;580:4653–60.
64. Wolanin K, Magalska A, Mosieniak G, Klinger R, McKenna S, Vejda S, et al. Curcumin affects components of the chromosomal passenger complex and induces mitotic catastrophe in apoptosis-resistant Bcr-Abl-expressing cells. *Mol Cancer Res* 2006;4:457–69.
65. Magalska A, Sliwinska M, Szczepanowska J, Salvioli S, Franceschi C, Sikora E. Resistance to apoptosis of HCW-2 cells can be overcome by curcumin- or vincristine-induced mitotic catastrophe. *Int J Cancer* 2006;119:1811–8.
66. Okada H, Mak TW. Pathways of apoptotic and non-apoptotic death in tumour cells. *Nat Rev Cancer* 2004;4:592–603.
67. Chan MM, Fong D, Soprano KJ, Holmes WF, Heverling H. Inhibition of growth and sensitization to cisplatin-mediated killing of ovarian cancer cells by polyphenolic chemopreventive agents. *J Cell Physiol* 2003;194:63–70.
68. Hour TC, Chen J, Huang CY, Guan JY, Lu SH, Pu YS. Curcumin enhances cytotoxicity of chemotherapeutic agents in prostate cancer cells by inducing p21(WAF1/CIP1) and C/EBPbeta expressions and suppressing NF-kappaB activation. *Prostate* 2002;51:211–8.
69. Somasundaram S, Edmund NA, Moore DT, Small GW, Shi YY, Orlowski RZ. Dietary curcumin inhibits chemotherapy-induced apoptosis in models of human breast cancer. *Cancer Res* 2002;62:3868–75.
70. Barbieri D, Troiano L, Grassilli E, Agnesini C,

- Cristofalo EA, Monti D, et al. Inhibition of apoptosis by zinc: A reappraisal. *Biochem Biophys Res Commun* 1992;187:1256-61.
71. Sikora E, Bielak-Zmijewska A, Magalska A, Piwocka K, Mosieniak G, Kalinowska M, et al. Curcumin induces caspase-3- dependent apoptotic pathway but inhibits DNA fragmentation factor 40/caspase-activated DNase endonuclease in human Jurkat cells. *Mol Cancer Ther* 2006;5:927-34.
  72. Ali RE, Rattan SI. Curcumin's biphasic hormetic response on proteasome activity and heat-shock protein synthesis in human keratinocytes. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1067:394-9.
  73. Jana NR, Dikshit P, Goswami A, Nukina N. Inhibition of proteasomal function by curcumin induces apoptosis through mitochondrial pathway. *J Biol Chem* 2004;279:11680-5.
  74. Chan WH, Wu HY, Chang WH. Dosage effects of curcumin on cell death types in a human osteoblast cell line. *Food Chem Toxicol* 2006;44:1362-71.
  75. Richter C, Schweizer M, Cossarizza A, Franceschi C. Control of apoptosis by the cellular ATP level. *FEBS Lett* 1996;378:107-10.
  76. Notarbartolo M, Poma P, Perri D, Dusonchet L, Cervello M, D'Alessandro N. Antitumor effects of curcumin, alone or in combination with cisplatin or doxorubicin, on human hepatic cancer cells. Analysis of their possible relationship to changes in NF- $\kappa$ B activation levels and in IAP gene expression. *Cancer Lett* 2005;224:53-65.
  77. Ramachandran C, Fonseca HB, Jhabvala P, Escalon EA, Melnick SJ. Curcumin inhibits telomerase activity through human telomerase reverse transcriptase in MCF-7 breast cancer cell line. *Cancer Lett* 2002;184:1-6.
  78. Cui SX, Qu XJ, Xie YY, Zhou L, Nakata M, Makuuchi M, et al. Curcumin inhibits telomerase activity in human cancer cell lines. *Int J Mol Med* 2006;18:227-31.
  79. Ramachandran C, Fonseca HB, Jhabvala P, Escalon EA, Melnick SJ. Curcumin inhibits telomerase activity through human telomerase reverse transcriptase in MCF-7 breast cancer cell line. *Cancer Lett*. 2002;184:1-6.
  80. Beevers CS, Li F, Liu L, Huang S. Curcumin inhibits the mammalian target of rapamycin-mediated signaling pathways in cancer cells. *Int J Cancer* 2006;119:757-64.
  81. Pae HO, Jeong SO, Jeong GS, Kim KM, Kim HS, Kim SA, et al. Curcumin induces pro-apoptotic endoplasmic reticulum stress in human leukemia HL-60 cells. *Biochem Biophys Res Commun* 2007;353:1040-5.
  82. Jaruga E, Salvioli S, Dobrucki J, Chrul S, Bandorowicz-Pikula J, Sikora E, et al. Apoptosis-like, reversible changes in plasma membrane asymmetry and permeability, and transient modifications in mitochondrial membrane potential induced by curcumin in rat thymocytes. *FEBS Lett* 1998;433:287-93.
  83. Magalska A, Brzezinska A, Bielak-Zmijewska A, Piwocka K, Mosieniak G, Sikora E. Curcumin induces cell death without oligonucleosomal DNA fragmentation in quiescent and proliferating human CD8 $\beta$  cells. *Acta Biochim. Polon* 2006;53:531-8.
  84. Frank B, Gupta S. A review of antioxidants and Alzheimer's disease. *Ann Clin Psychiatry* 2005;17:269-86.
  85. Bala K, Tripathy BC, Sharma D. Neuroprotective and Anti-ageing Effects of Curcumin in Aged Rat Brain Regions. *Biogerontology* 2006;7:81-9.
  86. Yazawa K, Kihara T, Shen H, Shimmyo Y, Niidome T, Sugimoto H. Distinct mechanisms underlie distinct polyphenol-induced neuroprotection. *FEBS Lett* 2006;580:6623-8.
  87. Rajeswari A. Curcumin protects mouse brain from oxidative stress caused by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci* 2006;10:157-61.
  88. Dunsmore KE, Chen PG, Wong HR. Curcumin, a medicinal herbal compound capable of inducing the heat shock response. *Crit Care Med* 2001;29:2199-204.
  89. Calabrese V, Guagliano E, Sapienza M, Panebianco M, Calafato S, Puleo E, et al. Redox regulation of cellular stress response in aging and neurodegenerative disorders: Role of vitagenes. *Neurochem Res* 2007;32:757-73.
  90. Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci* 2001;21:8370-7.
  91. Frautschy SA, Hu W, Kim P, Miller SA, Chu T, Harris-White ME, et al. Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of Abeta-induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiol Aging* 2001;22:993-1005.
  92. Ringman JM, Frautschy SA, Cole GM, Masterman DL, Cummings JL. A potential role of the curry spice curcumin in Alzheimer's disease. *Curr Alzheimer Res* 2005;2:131-6.
  93. Adams BK, Ferstl EM, Davis MC, Herold M, Kurtkaya S, Camalier RF, et al. Synthesis and biological evaluation of novel curcumin analogs as anti-cancer and anti-angiogenesis agents. *Bioorg Med Chem* 2004;12:3871-83.
  94. Lin L, Shi Q, Nyarko AK, Bastow KF, Wu CC, Su CY, et al. Antitumor agents. 250. Design and synthesis of new curcumin analogues as potential anti-prostate cancer agents. *J Med Chem* 2006;49:3963-72.
  95. Sun A, Shoji M, Lu YJ, Liotta DC, Snyder JP. Synthesis of EF24-tripeptide chloromethyl ketone: a novel curcumin-related anticancer drug delivery system. *J Med Chem* 2006;49:3153-8.
  96. Capri M, Salvioli S, Sevini F, Valensin S, Celani L, Monti D, et al. The genetics of human longevity. *Ann N Y Acad Sci* 2006;1067:252-63.
  97. Monti D, Salvioli S, Capri M, Malorni W, Straface E, Cossarizza A, et al. Decreased susceptibility to oxidative stress-induced apoptosis of peripheral blood mononuclear cells from healthy elderly and centenarians. *Mech Ageing Dev* 2000;121:239-50.
  98. Salvioli S, Capri M, Scarcella E, Mangherini S, Faranca I, Volterra V, et al. Age-dependent changes in the susceptibility to apoptosis of peripheral blood CD4 $\beta$  and CD8 $\beta$  T lymphocytes with virgin or memory phenotype. *Mech Ageing Dev* 2003;124:409-18.
  99. Hsu HC, Scott DK, Mountz JD. Impaired apoptosis and immune senescence - cause or effect? *Immunol Rev* 2005;205:130-46.
  100. Fagnoni FF, Vescovini R, Passeri G, Bologna G, Pedrazzoni M, Lavagetto G, et al. Shortage of circulating naive CD8 $\beta$  T cells provides new insights on immunodeficiency in aging. *Blood* 2000;95:2860-68.
  101. Brzezinska A, Magalska A, Szybinska A, Sikora E. Proliferation and apoptosis of human CD8 $\beta$ CD28 $\beta$  and CD8 $\beta$ CD28 $\beta$  lymphocytes during aging. *Exp Gerontol* 2004;39:539-44.
  102. Capri M, Monti D, Salvioli S, Lescai F, Pierini M, Altilli S, et al. Complexity of anti-immunosenescence strategies in humans. *Artif Organs* 2006;30:730-42.
  103. Zanni F, Vescovini R, Biasini C, Fagnoni F, Zanlari L, Telera A, et al. Marked increase with age of type 1 cytokines within memory and effector/cytotoxic CD8 $\beta$  T cells in humans: A contribution to understand the relationship between inflammation and immunosenescence. *Exp Gerontol* 2003;38:981-7.
  104. Vescovini R, Telera A, Fagnoni FF, Biasini C, Medici MC, Valcavi P, et al. Different contribution of EBV and CMV infections in very long-term carriers to age-related alterations of CD8 $\beta$  T cells. *Exp Gerontol* 2004;39:1233-43.
  105. Pawelec G, Koch S, Franceschi C, Wikby A. Human immunosenescence: Does it have an infectious component? *Ann NY Acad Sci* 2006;1067:56-65.
  106. Calabrese EJ, McCarthy ME, Kenyon E. The occurrence of chemically induced hormesis. *Health Phys* 1987;52:531-41.
  107. Calabrese EJ. Hormesis: from marginalization to mainstream: a case for hormesis as the default dose-response model in risk assessment. *Toxicol Appl Pharmacol* 2004;197:125-36.
  108. Mattson MP, Cheng A. Neurohormetic phytochemicals: Low-dose toxins that induce adaptive neuronal stress responses. *Trends Neurosci* 2006;29:632-9.
  109. Howitz KT, Bitterman KJ, Cohen HY, Lamming DW, Lavu S, Wood JG, et al. Small molecule activators of sirtuins extend *Saccharomyces cerevisiae* lifespan. *Nature* 2003;425:191-6.
  110. Lamming DW, Wood JG, Sinclair DA. Small molecules that regulate lifespan: Evidence for xenohormesis. *Mol Microbiol* 2004;53:1003-9.
  111. Sinclair DA. Toward a unified theory of caloric restriction and longevity regulation. *Mech Ageing Dev* 2005;126:987-1002.