



**ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ**



## **ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ**

**«Ο ρόλος της ανοσορυθμιστικής δράσης της κουρκουμίνης  
στην ψωριασική αρθρίτιδα, ψωρίαση και κατά πλάκας  
σκλήρυνση>>**

Αστερίου Ελένη-Ευφροσύνη  
Διαιτολόγος - Διατροφολόγος

### **ΕΠΙΒΛΕΠΩΝ**

Μπόγδανος Π. Δημήτριος, Αν. Καθηγητής Παθολογίας και Αυτοάνοσων Νοσημάτων

### **ΤΡΙΜΕΛΗΣ ΣΥΜΒΟΥΛΕΥΤΙΚΗ ΕΠΙΤΡΟΠΗ**

Δαρδιώτης Ευθύμιος, Επ. Καθηγητής Νευρολογίας

Ζαφειρίου Ευτέρπη, Επ. Καθηγήτρια Δερματολογίας

**ΛΑΡΙΣΑ, ΣΕΠΤΕΜΒΡΙΟΣ 2018**



ΠΑΝΕΠΙΣΤΗΜΙΟ ΘΕΣΣΑΛΙΑΣ  
ΣΧΟΛΗ ΕΠΙΣΤΗΜΩΝ ΥΓΕΙΑΣ  
ΤΜΗΜΑ ΙΑΤΡΙΚΗΣ  
ΠΡΟΓΡΑΜΜΑ ΜΕΤΑΠΤΥΧΙΑΚΩΝ ΣΠΟΥΔΩΝ  
Η ΔΙΑΤΡΟΦΗ ΣΤΗΝ ΥΓΕΙΑ ΚΑΙ ΣΤΗ ΝΟΣΟ



## ΔΙΠΛΩΜΑΤΙΚΗ ΕΡΓΑΣΙΑ

**«The role of the immunoregulatory action of curcumin in psoriasis, psoriatic arthritis and multiple sclerosis»»**

## ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΑ

ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ .....	5
ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ.....	6
ΠΕΡΙΛΗΨΗ.....	8
ABSTRACT.....	9
ΕΙΣΑΓΩΓΗ.....	10
<b><u>ΓΕΝΙΚΟ ΜΕΡΟΣ- ΘΕΩΡΗΤΙΚΟ ΜΕΡΟΣ</u></b>	
1.1 Κουρκουμάς .....	10
1.1.α Μεταβολίτες της κουρκουμίνης.....	11
1.1. β Ανακάλυψη της κουρκουμίνης.....	11
1.1.γ Απομόνωση της κουρκουμίνης.....	12
1.1.δ Χημικές και φυσικές ιδιότητες την κουρκουμίνης....	12
1.1.ε Συνάφεια και ο ρόλος της κουρκουμίνης στη χημεία τροφίμων..	13
1.1.στ Πρόσθετες ιδιότητες κουρκουμίνης.....	14
1.2 Μαγειρική και κουρκουμίνη.....	15
1.3 Φαρμακευτική δράση της κουρκουμίνης.....	15
Α. Αντικαρκινικές ιδιότητες.....	17
Β. Καρδιοπροστατευτικές Ιδιότητες.....	17
Γ. Προστασία από δερματικές παθήσεις.....	17
Δ.Αντιδιαβητικές ιδιότητες.....	17
Ε. Προστασία από σκλήρυνση κατά πλάκας.....	18
ΣΤ Προστασία από Alzheimer.....	18
Ζ.Προστασία από νοσήματα εντέρου.....	18
Η. Προστασία από άλλες ασθένειες.....	19
2. Βασικές αρχές Ανοσολογίας.....	19
2.1 Αυτοανοσία και αυτοάνοσα νοσήματα.....	20
3.Ρευματοειδής αρθρίτιδα.....	21
3.1 Παράγοντες κινδύνου.....	22
3.2 Παθογένεια της ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	22
3.3 Διάγνωση.....	25

3.4 Θεραπεία της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας.....	26
3.5 Πρόγνωση.....	27
3.6 Ρευματοειδής αρθρίτιδα και περιοδοντίτιδα.....	27
4. Αποτελέσματα ανασκόπησης.....	29
<b>B. Η Κουρκουμίνη στην αντιμετώπιση της περιοδοντίτιδας και της πρόιμης ACPA θετικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας: «Με ένα σμπάρο δυο τρυγόνια».....</b>	<b>36</b>
Περίληψη.....	36
1. Εισαγωγή.....	37
2. Η κουρκουμίνη ως φάρμακο.....	37
2.1 Πειραματικά μοντέλα αρθρίτιδας.....	42
2.2 Πειραματικά μοντέλα περιοδοντίτιδας.....	43
2.3 Πειραματική αυτοάνοση.....	43
3. Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα στον άνθρωπο: Δεδομένα από κλινικές μελέτες.....	43
4. Αντιβακτηριακή, αντι-υική και αντιμυκητιακή δράση της κουρκουμίνης: Ένας τρόπος πρόληψης της RA που προκαλείται από παθογόνα βακτήρια.....	44
5. Ρευματοειδής αρθρίτιδα, αντισώματα έναντι κιτρολινωμένων πεπτιδίων, κιτρολινόποιηση και περιοδοντίτιδα .....	45
6 Πρόληψη της πρόιμης RA: Η καταπολέμηση της περιοδοντίτιδας.....	48
6.1 Κουρκουμίνη και στοματική υγιεινή: Η κουρκουμίνη αναστέλλει την ανάπτυξη του P.gingivalis και αποτρέπει την περιοδοντίτιδα.....	48
7. Μη επιλυμένα ζητήματα.....	50
<b>REFERENCES- BIBΛΙΟΓΡΑΦΙΑ.....</b>	<b>51</b>

## **ΕΥΧΑΡΙΣΤΙΕΣ**

Θα ήθελα να ευχαριστήσω θερμά τον επιβλέποντα καθηγητή μου τον **κ. Μπογδανο Δημητριο Π.** Αναπληρωτή καθηγητή Παθολογίας- Ρευματολογίας της Πανεπιστημιακής Κλινικής Ρευματολογίας και Κλινικής Ανοσολογίας του Τμήματος Ιατρικής Σχολής επιστημών Υγείας (ΣΕΥ), Του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας ,για την ευκαιρία που μου πρόσφερε να συνεργαστώ εξαιρετικά μαζί του, σε αυτή την διπλωματική εργασία. Ακόμη τον ευχαριστώ πολύ για την καθοδήγηση του ,τη στήριξη του και την επίβλεψη του ,όσο διάστημα διήρκησε η πτυχιακή μου διατριβή.

Θα ήθελα επίσης να ευχαριστήσω την **κ.Ζαφειριου Ευτέρπη ,Επικουρη Καθηγήτρια Δερματολογίας (ΣΕΥ), Π.Θ , και τον κ. Δαρδιώτη Ευθυμιο Επίκουρο Καθηγητή (ΣΕΥ), Π.Θ,** για την στήριξη και την συμβολή τους στην εκπόνηση της διπλωματικής μου εργασίας. Ευχαριστώ πολύ **τον κ.Γκουτζουρελα Αθανάσιο,** Ιατρό και Υποψήφιο Διδάκτορα της Ιατρικής Σχολής επιστημών Υγείας , Του Πανεπιστημίου Θεσσαλίας για την πολύτιμη βοήθεια του και τη στήριξη του.

Επίσης θα ήθελα να ευχαριστήσω τα μέλη του εργαστηριακού Τμήματος ,Διευθυντής – **Καθηγητής Σακκάς Ι.Λάζαρο,** και ιδιαίτερα τον **κ Λιάσκο Χρηστο,τον κ. Μαυρόπουλο Αθανάσιο,** για την εξαιρετη βοήθεια τους κατά την εκπόνηση της πτυχιακής εργασίας μου.

Τέλος θα ήθελα να ευχαριστήσω και να αφιερώσω αυτήν την εργασία μου, στα μέλη της οικογένειας μου και στους δικούς μου ανθρώπους που ήταν δίπλα μου σε όλη αυτή τη διαδρομή , που με την επιμονή και την ενθάρρυνση τους με βοήθησαν να ολοκληρώσω την διπλωματική μου

**ΠΙΝΑΚΑΣ ΣΥΝΤΜΗΣΕΩΝ**

<b>PA</b>	<b>Ρευματοειδής αρθρίτιδα</b>
<b>AARDA</b>	<b>American Autoimmune Related Diseases Association</b>
<b>ACPA</b>	<b>Anti-citrullinated protein antibody</b>
<b>AD</b>	<b>Alzheimer Disease</b>
<b>ARDS</b>	<b>Acute respiratory distress syndrome</b>
<b>AIDS</b>	<b>acquired immune deficiency syndrome</b>
<b>AST,ART</b>	<b>transaminases</b>
<b>ALP</b>	<b>Alkaline phosphatase</b>
<b>Bcl-2</b>	<b>B-cell lymphoma 2</b>
<b>Bcl-xL</b>	<b>B-cell lymphoma extra large</b>
<b>BDMC</b>	<b>4-Bromo-3,5-dimethylphenyl N-methylcarbamate;</b>
<b>Breg</b>	<b>B- λεμφοκύτταρα</b>
<b>CIA</b>	<b>Collagen –Induced Arthritis</b>
<b>CD4,14</b>	<b>cluster of differentiation 4,14</b>
<b>COX1,2</b>	<b>Cyclooxygenase</b>
<b>CPK</b>	<b>Creatine kinase</b>
<b>c-FLIP (</b>	<b>FLICE-like inhibitory protein</b>
<b>c-IAP1</b>	<b>Cellular Inhibitor of Apoptosis Protein 1</b>
<b>DAS28</b>	<b>Disease Activity Score</b>
<b>DMARDs</b>	<b>Disease-modifying antirheumatic drug</b>
<b>E160</b>	<b>Χρωστική καροτενίων ή πορτοκαλιού</b>
<b>E100</b>	<b>Χρωστική κουρκουμά</b>
<b>EBV</b>	<b>Epstein–Barr virus</b>
<b>FDA</b>	<b>Food and Drug Administration</b>
<b>HLA-DRB1</b>	<b>HLA class II histocompatibility antigen, DRB1 beta chain</b>
<b>HIV</b>	<b>Human immunodeficiency virus</b>
<b>IBD</b>	<b>Inflammatory bowel disease</b>
<b>IFN<math>\gamma</math></b>	<b>Interferon gamma</b>
<b>IL-6,10,12, 17A,17F,22,1B</b>	<b>Interleukin -6,10,12,17A,17F,22,1B</b>
<b>IgA</b>	<b>Immunoglobulin A</b>
<b>IPN-<math>\gamma</math></b>	<b>Interferon gamma</b>
<b>i-NOS</b>	<b>Nitric oxide synthase</b>
<b>JNK</b>	<b>Natural killer cell</b>
<b>LOX</b>	<b>Lipoxygenase</b>
<b>LDH</b>	<b>Lactate dehydrogenase</b>
<b>MADK/ERK</b>	<b>(mitogen-activated protein kinases/ extracellular signal-regulated kinases</b>
<b>ΜΣΑΦ</b>	<b>Μη στεροειδη αντιφλεγμονωδη φάρμακα</b>
<b>NF-<math>\kappa</math>b</b>	<b>Nuclear factor pathway in Inflammatory</b>
<b>NP-<math>\kappa</math><math>\beta</math></b>	<b>Natural killer cell</b>
<b>TKE</b>	<b>Ταχύτητα καθίζησης ερυθρών</b>
<b>T(EM)</b>	<b>Memory T-cells</b>

<b>TNF-a</b>	<b>Tumor Necrosis Factor alpha</b>
<b>Tregs</b>	<b>T-kyttara</b>
<b>TRC</b>	<b>T-cell receptor</b>
<b>Th17</b>	<b>T kelper 17 cells</b>
<b>PAD</b>	<b>Peripheral artery disease</b>
<b>Pcl2</b>	<b>PHO85 cyclin-dependent kinase complex: a cell cycle regulator</b>
<b>PD</b>	<b><i>Periodontal</i> disease</b>
<b>PKC</b>	<b>Protein kinase C</b>
<b><i>P. gingivalis</i></b>	<b><i>Porphyromonas gingivalis</i></b>
<b>P38</b>	<b>Mtogen-activated protein kinasses</b>
<b>RA</b>	<b>Reumatoid arthritis</b>
<b>ROS</b>	<b>Reactive oxygen species</b>
<b>SIRT1</b>	<b>Sirtuin 1</b>
<b>STZ</b>	<b>Streptozotocin</b>
<b>STAT3</b>	<b>STAT protein</b>
<b>SOD</b>	<b>Superoxide dismutase</b>
<b>* CFA</b>	<b>The complete nucleotide sequence of cell fusing agent</b>

## ΠΕΡΙΛΗΨΗ

**Σκοπός:** Ο κύριος σκοπός της παρούσας εργασίας, είναι η ανασκόπηση του ρόλου της κourκουμίνης ως προληπτικό μέτρο ανάπτυξης τόσο της περιοδοντίτιδας, όσο και της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ). Στη συνέχεια, ακολούθησε η καταγραφή του αριθμού των μελετών ανά πάθηση που διερευνούν το ρόλο της κourκουμίνης στα αυτοάνοσα νοσήματα. Ολοκληρώνοντας, έγινε η ανασκόπηση της βιβλιογραφία και συγκεκριμένα των μελετών που διερευνούν το ρόλο της κourκουμίνης στην καταστολή των Th17-λεμφοκυτταρων στην ΡΑ και τα πειραματικά της μοντέλα.

**Αποτελέσματα:** Στα πλαίσια συζήτησης της κourκουμίνης και των αντιοξειδωτικών, αντιφλεγμονωδών, και αντιβακτηριδιακών ιδιοτήτων της δόθηκε έμφαση στην ανοσοκατασταλτική της δράση. Αυτές οι ιδιότητες βοηθούν ώστε να μειωθούν κάποια από τα συμπτώματα διαφόρων νοσημάτων και κυρίως να γίνει η αναστολή των Th17 κυττάρων τόσο σε πειραματικό όσο και κλινικό επίπεδο. Η αναστολή αυτή είναι σημαντική, καθώς ο λόγος Th17/Treg είναι μειωμένος σε υγιείς ανθρώπους και αυξανόμενος σε ασθενείς με ΡΑ. Αυτή η μελέτη της κourκουμίνης είναι σημαντική, δεδομένου ότι παρόλο που υπάρχουν 144 γνωστές αυτοάνοσες ασθένειες που εξετάστηκαν σε αυτή τη διατριβή, 18 από τις 66 επιστημονικές εργασίες που εκδόθηκαν από το 1980 μέχρι σήμερα, αναφέρονται εκτενώς στην επίδραση της κourκουμίνης στην ΡΑ, ενώ οι υπόλοιπες περιλαμβάνουν τουλάχιστον κάποια αναφορά σε αυτή. Σημαντικό είναι επίσης το γεγονός ότι, όπως αναφέρουν 3 μελέτες από το 2005, ένα μεγάλο ποσοστό του πληθυσμού είχε πρόβλημα με την στοματική τους υγιεινή και ειδικά με περιοδοντίτιδα που προκλήθηκε από τα βακτήρια *P.gingivalis*. Σε κλινικές μελέτες που διεξήχθησαν σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα ή ΡΑ, μελετήθηκε η αποτελεσματικότητα της κourκουμίνης, έναντι άλλων πραγματικών ή εικονικών (placebo) φαρμάκων. Από τις προαναφερθείσες κλινικές μελέτες αποδείχθηκε ότι η χορήγηση κourκουμίνης είναι ασφαλής, καθώς δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ασθενείς έδειξαν στατιστικώς σημαντική βελτίωση στο DAS28, δείκτη ενεργότητας της νόσου, ενώ με τη δράση της μειώθηκαν τα προφλεγμονώδη κύτταρα Th1 και Th17, αυξήθηκαν τα ρυθμιστικά κύτταρα Tregs και καταπολεμήθηκαν το βακτήριο *P.gingivalis*, το ποιο συχνό αίτιο περιοδοντίτιδας.

**Συμπέρασμα:** Τα δεδομένα σε ανθρώπους και οι πειραματικές μελέτες έχουν δείξει έναν αντιβακτηριακό ρόλο της κourκουμίνης κατά του *P. givnigvalis*, της πιο συνηθισμένης αιτίας της περιοδοντίτιδας. Δεδομένου ότι η περιοδοντίτιδα είναι παράγοντας κινδύνου για την ΡΑ και λόγω των ανοσοκατασταλτικών ιδιοτήτων της κourκουμίνης, αυτή η θρεπτική ουσία θα μπορούσε να θεωρηθεί ως ιδανικός υποψήφιος για την πρόληψη της περιοδοντίτιδας και της σχετιζόμενης με αυτή ΡΑ σε ευπαθή άτομα. Μια τέτοια εφαρμογή χρειάζεται εξωτερική επικύρωση με καλά σχεδιασμένες κλινικές μελέτες.

**Λέξεις-κλειδιά: κourκουμίνη και ρευματοειδής αρθρίτιδα, κourκουμίνη και RA, κourκουμικό οξύ και ρευματοειδής αρθρίτιδα, κourκουμάς οξύ και RA, curcuma longa και ρευματοειδής αρθρίτιδα, curcuma longa και RA**



## ABSTRACT

**Purpose:** The main purpose of this thesis was the review of the role of curcumin as a preventative measure to the development of both periodontitis (PD) and rheumatoid arthritis (RA). Subsequently, a record of the number of studies per disease that investigate the role of curcumin in autoimmune diseases was created. Finally, the studies and the literature investigating the role of curcumin in the suppression of Th17 lymphocytes in RA and its experimental models was reviewed.

**Results:** Discussing curcumin's antioxidant, anti-inflammatory and antibacterial properties, an emphasis was given to its immunosuppressive action. Those properties aid the reduction of some of the symptoms of known diseases, as well as the suppression of Th17 cells. This suppression is of important, considering that the Th17/Treg ratio should be lower on healthy individuals and higher on RA patients. This study of curcumin is important, considering that even though there are 144 known autoimmune diseases reviewed in this thesis, 18 out of 66 scientific papers issued from 1980 till today, refer extensively to the effect of curcumin on the RA, while the rest include at least some reference to it. Also important is the fact that, as 3 studies since 2005 mention, a large proportion of the population have had a problem with their oral hygiene and especially with periodontitis, caused by *P.gingivalis*. Clinical trials of patients with PD or RA studied the effectiveness of curcumin was against already proven medicines or placebo. The aforementioned trials proved that using curcumin is safe, as it doesn't introduce any side effects. The patients showed statistically important improvement on their DAS28 score, their proinflammatory Th1 and Th17 cells and their *P.gingivalis* bacteria were reduced, while their had Treg cell were increased.

**Conclusions:** Data on humans and experimental studies have demonstrated an antibacterial role of curcumin against *P. givnigvalis*, the most common cause of periodontitis. As PD is a risk factor for RA, and in view of the immunosuppressive properties of curcumin, this nutrient could be considered an ideal candidate for the prevention of periodontitis and its related RA in susceptible individuals. Such an application needs external validation by well designed clinical studies.

**Keywords :** curcumin and rheumatoid arthritis, curcumin and RA, turmeric acid and rheumatoid arthritis, turmeric acid and RA, curcuma longa and rheumatoid arthritis, curcuma longa and RA

## Η ΕΠΙΔΡΑΣΗ ΤΟΥ ΚΟΥΡΚΟΥΜΑ ΣΤΗΝ ΡΕΥΜΑΤΟΕΙΔΗ ΑΡΘΡΙΤΙΑ

### 1. Εισαγωγή

#### 1.1 ΚΟΥΡΚΟΥΜΑΣ

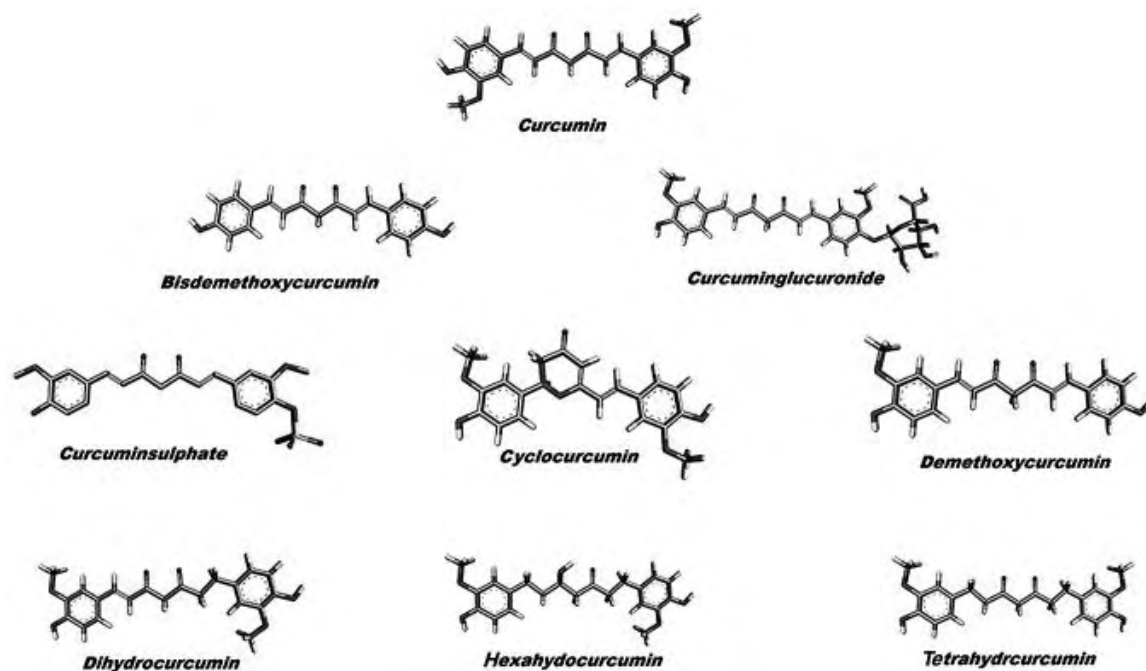
Η κουρκουμίνη είναι η δραστική ουσία ενός διαιτητικώς προσλαμβανόμενου μπαχαρικού και βρίσκεται στη ρίζα του φυτού *Curcuma longa*, το οποίο ανήκει στην οικογένεια τζίντζερ. Ο κουρκουμάς (turmeric), αποτελεί ένα ανατολίτικο μπαχαρικό το οποίο δίνει στο γνωστό σε όλους *curry* το κιτρινωπό χρώμα του, και χρησιμοποιείται συχνά στην ασιατική κουζίνα και ιδιαίτερα στην ινδική, πακιστανική, και ταϊλανδέζικη κουζίνα (Εικόνα 1). Το turmeric έχει χρησιμοποιηθεί και για ιατρικούς σκοπούς εδώ και χιλιάδες χρόνια. Η εκτεταμένη έρευνα για την κουρκουμίνη τις τελευταίες δεκαετίες έχει αποκαλύψει τα οφέλη αυτού του συστατικού για την υγεία. Πολλά δημοσιευμένα άρθρα, αλλά και ψηφιακό υλικό στο διαδίκτυο, και τα βίντεο σχετικά με αυτό το θέμα είναι διαθέσιμα στο κοινό [1].



**Εικόνα 1:** Απεικόνιση της ρίζας του φυτού *curcuma longa* και η σκόνη που προέρχεται από αυτή.

##### 1.1.α Μεταβολίτες της Κουρκουμίνης

Διάφοροι μεταβολίτες της κουρκουμίνης έχουν αναφερθεί, συμπεριλαμβανομένων των διυδροκουρκουμίνη (DHC), THC, εξαϋδροκουρκουμίνη (HHC), οκταϋδροκουρκουμίνη (OHC), γλυκουρονίδιο της κουρκουμίνης, DHC-γλυκουρονίδιο, THC-γλυκουρονίδιο, και θεϊκή κουρκουμίνη. Οι DHC και THC έχει φανεί ότι αποτελούν τα πρώτα βιομετασχηματισμένα προϊόντα της κουρκουμίνης. Το THC είναι ένας από τους κύριους και πιο σταθερούς μεταβολίτες της κουρκουμίνης (Εικόνα 2) [2].



**Εικόνα 2:** Η χημική δομή των διαφόρων μεταβολιτών της κουρκουμίνης(Πηγή: Min Fu et al. (2017).

*Cyclocurcumin, a curcumin derivative, exhibits immune-modulating ability and is a potential compound for the treatment of rheumatoid arthritis as predicted by the MM-PBSA method.* IntJMolMed; 39(5): 1164-1172)

### 1.1.β Ανακάλυψη της Κουρκουμίνης

Η κουρκουμίνη ανακαλύφθηκε πριν από περίπου δύο αιώνες από τους Vogel και Pelletier, οι οποίοι την περιέγραψαν ως μια «ουσία που χρωματίζει κίτρινα» και προέρχεται από το ρίζωμα του φυτού *Curcuma Longa (turmeric)*. Καθαρή κουρκουμίνη παρασκευάστηκε το 1842 από το Vogel Jr [2, 3]. Η πιθανή δομή της κουρκουμίνης καταγράφηκε από πολλούς χημικούς τις επόμενες δεκαετίες [2, 3]. Η χημική δομή της κουρκουμίνης ως διφεροϋλμεθάνιο ή 1,6-επταδιενο-3,5-διόνη-1,7-δισ (4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ) - (1E, 6E) αναφέρθηκε από τον Milobedzka το 1910. Οι Lampe και Milobedzka. (1913) πρότειναν τη σύνθεση της κουρκουμίνης, ωστόσο, για πρώτη φορά ο Srinivasan (1953) χρησιμοποίησε χρωματογραφία για τον διαχωρισμό και την ποσοτικοποίηση των συστατικών του κουρκουμίνης [1-3].

Τα βιολογικά χαρακτηριστικά της κουρκουμίνης προσδιορίστηκαν επιστημονικά στα μέσα του εικοστού αιώνα. Σε ένα άρθρο που δημοσιεύθηκε στο *Nature* το 1949, ο Schraufstatter και οι συνεργάτες του ανέφεραν ότι η κουρκουμίνη είναι μια βιολογικά δραστική ουσία που έχει αντιβακτηριακές ιδιότητες [4]. Οι συγγραφείς διαπίστωσαν ότι η κουρκουμίνη ήταν ενεργή κατά στελέχη του *Staphylococcus aureus*, *Salmonellaparatyphi*, *Trichophyton gypseum* και *Mycobacterium tuberculosis* [2-4].

Η κουρκουμίνη έγινε και πάλι αντικείμενο επιστημονικής έρευνας τη δεκαετία του 1970s. Κατά τη διάρκεια αυτής της δεκαετίας, τρεις διαφορετικές ομάδες ανακάλυψαν διάφορα

χαρακτηριστικά της κουρκουμίνης, συμπεριλαμβανομένης της ικανότητας μείωσης της χοληστερόλης [5], ως αντιδιαβητικό [6], ως αντιφλεγμονώδες [7] και ως αντιοξειδωτικό [8]. Ο Ghatak και ο Basu [9] έδειξαν ότι η κουρκουμίνη είναι πιο ισχυρή από την υδροκορτιζόνη όσον αφορά στην αναστολή της επαγόμενης από φορμαλίνη αρθρίτιδας σε αρουραίους και του επαγόμενου από καρραγενίνη οίδημα πέλματος σε αρουραίους. Επίσης οι Srimal και Dhawan [7] ανέφεραν ότι η κουρκουμίνη είναι τόσο ισχυρή όσο η κορτιζόνη ή η φαινυλοβουταζόνη για την αναστολή του επαγόμενου από καρραγενίνη οίδηματος πέλματος αρουραίων. Αυτές οι μελέτες δείχνουν την πιθανή δράση της κουρκουμίνης ως αντιφλεγμονώδες και πιθανότητα ανοσοκατασταλτικού σκευάσματος. Για την οποία θα αναφερθούμε εκτενέστερα στα πλαίσια της συγκεκριμένης έρευνας.

Η αντικαρκινική δράση της κουρκουμίνης παρουσιάστηκε για πρώτη φορά στη δεκαετία του 1980 από τους Kuttan και συνεργάτες τόσο σε *in vitro* όσο και σε *in vivo* μοντέλα [10]. Το 1995, φάνηκε ότι η κουρκουμίνη παρουσιάζει αντιφλεγμονώδη δράση καταστέλλοντας τον προφλεγμονώδη παράγοντα μεταγραφής *nuclearfactor NF-κB* καθώς και ο πιθανός μοριακός μηχανισμός της αναστολής [11].

Το ενδιαφέρον για την έρευνα σχετικά με την κουρκουμίνη αυξήθηκε σημαντικά τα τελευταία χρόνια. Από τον Ιανουάριο του 2014, περισσότερα από 6000 άρθρα σχετικά με την κουρκουμίνη καταχωρήθηκαν στη βάση δεδομένων PubMed των Εθνικών Ινστιτούτων Υγείας ([www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez](http://www.ncbi.nlm.nih.gov/sites/entrez)). Η πλειοτροπική δραστηριότητα αυτής της πολυφαινόλης αναφέρεται πλέον από πολλές επιστημονικές ομάδες. Φαίνεται ότι έχει επιδράσεις σε ζωικά μοντέλα πολλών ανθρώπινων ασθενειών. Σε ανθρώπινες κλινικές μελέτες, η κουρκουμίνη έχει βρεθεί ότι είναι ασφαλής και αποτελεσματική και η Υπηρεσία Τροφίμων και Φαρμάκων των ΗΠΑ η FDA, έχει χαρακτηρίσει την κουρκουμίνη ως ένωση "γενικά θεωρούμενη ασφαλής"[1].

### 1.1.γ Απομόνωση της Κουρκουμίνης

Η κουρκουμίνη είναι αδιάλυτη στο νερό και για το λόγο αυτό ένας οργανικός διαλύτης χρησιμοποιείται για την απομόνωσή της [12]. Χημικές αναλύσεις έδειξαν ότι η κουρκουμίνη περιέχει πρωτεΐνη (6,3%), λίπος (5,1%), μέταλλα (3,5%), υδατάνθρακες (69,4%) και υγρασία (13,1%). Το αιθέριο έλαιο (5,8%) που λαμβάνεται με απόσταξη με ατμό από τα ριζώματα περιέχουν α-φελανδρένιο (1%), σαβινένιο (0,6%), cineol (1%), βορνεόλη (0,5%), zingiberene (25%) και σεσκιτερπίνες (53%), ενώ η κουρκουμίνη (3% -6%) είναι υπεύθυνη για το κίτρινο χρώμα. Πλέον πολλές εταιρείες απομονώνουν εμπορικά την κουρκουμίνη, με διαφορετικούς τρόπους κάνοντάς την έτσι διαθέσιμη σε όλους [12].

### 1.1.δ Χημικές και φυσικές ιδιότητες της κουρκουμίνης

Τα κονιοποιημένα εκχυλίσματα αποξηραμένων ριζών κουρκουμίνης μπορεί να περιέχουν πτητικά και μη πτητικά έλαια, πρωτεΐνες, λίπος, μέταλλα, υδατάνθρακες, υγρασία, και κουρκουμινοειδή. Τα κουρκουμινοειδή, είναι ένα μείγμα τριών κύριων ενώσεων: κουρκουμίνης (κουρκουμίνη I, 77%), δεμεθοξυκουρκουμίνης (DMC; κουρκουμίνη II, 17%) και δις-δεμεθοξυκουρκουμίνης (BDMC, κουρκουμίνη III, 3%) [1, 13, 14]. Το χημικό όνομα της κουρκουμίνης είναι 1,7-δις- (4-υδροξυ-3-μεθοξυφαινυλ) -επτα-1,6-διενο-3,5-διόνη ενώ ο

χημικός τύπος της είναι  $C_{21}H_{20}O_6$  και η τιμή  $pK_a$  είναι 8.54. Η κουρκουμίνη είναι πρακτικά αδιάλυτη σε νερό όξινο και ουδέτερο  $pH$  αλλά είναι διαλυτή σε μεθανόλη, αιθανόλη, διμεθυλοσουλφοξείδιο, και ακετόνη. Η μέγιστη απορρόφηση ( $\lambda_{max}$ ) της κουρκουμίνης σε μεθανόλη παρατηρείται στα 430 nm [1, 13, 14].

Η κουρκουμίνη μπορεί να υπάρχει σε δύο ισοδομές δις-κετονική και ενολική. Η μορφή ενόλης της κουρκουμίνης έχει τρία ιονιζόμενα πρωτόνια, που αντιστοιχούν στην ενολική ομάδα και στις δύο φαινολικές ομάδες. Σε όξινες και ουδέτερες συνθήκες και σε στερεή φάση, η κετονική μορφή κυριαρχεί και η κουρκουμίνη ενεργεί ως ισχυρός δότης ατόμων υδρογόνου. Ωστόσο, υπό αλκαλικές συνθήκες, κυριαρχεί η ενολική μορφή. Αρκετοί ερευνητές έχουν αποδείξει την ευαισθησία της κουρκουμίνης στο φως εκ τούτου πρότειναν τα βιολογικά δείγματα που περιέχουν κουρκουμίνη να προστατεύονται από το φως. Ένα άλλο θέμα σταθερότητας προκύπτει όταν η κουρκουμίνη τοποθετείται σε συστήματα φωσφορικού ρυθμιστικού διαλύματος με  $pH$  7,2, καθώς σε αυτή την κατάσταση, το μεγαλύτερο μέρος της κουρκουμίνης (>90%) αποδομείται εντός 30 λεπτών από την τοποθέτησή [1, 13-15].

### 1.1.ε Συνάφεια και ρόλος της κουρκουμίνης στη χημεία τροφίμων

Η πλειονότητα των συστηματικά χορηγούμενων χημειοθεραπευτικών κατανέμονται σε όργανα ή ιστούς που δεν αποτελούν τον κύριο στόχο των θεραπειών. Συνεπώς, η χρήση και ο συνδυασμός ενώσεων με καλό προφίλ ασφάλειας και καλή βιοδιαθεσιμότητα είναι απαραίτητη συνθήκη. Φάρμακα που προέρχονται από φυσικά προϊόντα αποτελούσαν πάντα πολύτιμες πρόδρομες ουσίες στη σύγχρονη ιατρική [16]. Μια από τις φυσικές αυτές ουσίες με ευνοϊκές ιδιότητες είναι και η κουρκουμίνη. Η μοναδικότητα της κουρκουμίνης αντικατοπτρίζεται από το γεγονός ότι διαθέτει ένα ευρύ φάσμα ευεργετικών βιολογικών λειτουργιών. Ωστόσο, το κύριο πρόβλημα της εκτεταμένης χρήσης της, είναι η χαμηλή απορρόφησή της, ο γρήγορος μεταβολισμός και η ταχεία απέκκρισή της από το ανθρώπινο σώμα. Έχουν προταθεί κατά καιρούς διάφορες πιθανές λύσεις για την υπέρβαση αυτών των περιορισμών [16].

Μέχρι σήμερα, οι κλινικές δοκιμές έδειξαν ότι η καθημερινή ασφαλής δόση της κουρκουμίνης είναι τα 8 g [16, 17]. Μια τέτοια μεγάλη ποσότητα κουρκουμίνης δεν φαίνεται ότι προκαλεί αρνητικές επιπτώσεις στο ανθρώπινο σώμα. Από την άλλη, ο κύριος περιοριστικός παράγοντας για την χρήση της κουρκουμίνης στα διάφορα τρόφιμα, η οποία χρήση επίσης περιορίζει σημαντικά την βιοδιαθεσιμότητά της [18], είναι η χαμηλή διαλυτότητα της στο νερό (~1  $\mu g/mL$ ), λόγω του σχηματισμού δεσμών υδρογόνου. Η υψηλότερη διαλυτότητα της κουρκουμίνης επιτυγχάνεται σε αλκαλικά διαλύματα και σε αυξημένες θερμοκρασίες, αλλά από την άλλη πλευρά σε ένα τέτοιο περιβάλλον υφίσταται ταχεία αποδόμησή της, ακολουθούμενη από μοριακό κατακερματισμό. Προκειμένου να βελτιωθεί η διαλυτότητα της, περαιτέρω έρευνες διεξήχθησαν και οδήγησαν στην εύρεση διαφόρων λιπιδικών και φυσικών βασισμένων σε πολυμερή νανομεταφορέων που θα μπορούσαν να μεταφέρουν την κουρκουμίνη. Δυστυχώς, οι περισσότεροι από αυτούς τους μεταφορείς είχαν τους δικούς τους περιορισμούς, όσων αφορά στις εφαρμογές σε τρόφιμα. Παραδείγματα αποτελούν, η χαμηλή βιοσυμβατότητα, οι μεγάλες ποσότητες επιφανειοδραστικών ουσιών, η ανάγκη για χημικά τροποποιημένα πολυμερή και η περιπλοκότητα της κατασκευής τους [16, 18].

Για να αυξηθεί η βιοδιαθεσιμότητα της κουρκουμίνης, συμπεριλαμβανομένης μεταξύ άλλων της μεγαλύτερης κυκλοφορίας, της αυξημένης απορρόφησης μέσω βελτιωμένης

διαπερατότητας και της αντοχή στις μεταβολικές διεργασίες, σχεδιάστηκαν διάφορα σκευάσματα: νανοσωματίδια, λιποσώματα, μικκύλια και φωσφολιπιδικά σύμπλοκα [19].

### 1.1.στ Πρόσθετες ιδιότητες της κουργουμίνης

#### *Συμπλήρωμα διατροφής*

Ο πρωταρχικός στόχος σήμερα είναι η κατανάλωση υγιεινών προϊόντων με όσο το δυνατόν μικρότερες ποσότητες συντηρητικών και συνθετικών συστατικών. Υπό την έννοια αυτή, τα φυτοχημικά, τα οποία περιλαμβάνουν και την κουργουμίνη, διαδραματίζουν σημαντικό ρόλο. Εκτός από τα πιο σημαντικά χαρακτηριστικά της κουργουμίνης, η σκόνη κουργουμίνης με μειωμένη οσμή θα μπορούσε να χρησιμοποιηθεί ως συμπλήρωμα διατροφής και ως φυσικό συστατικό για χρωματισμό τροφίμων [20]. Με αυτό τον τρόπο, η κουργουμίνη θα μπορούσε να αντικαταστήσει τις τεχνητές χρωστικές, οι οποίες συχνά έχουν επιβλαβείς επιδράσεις στο ανθρώπινο σώμα, όπως για παράδειγμα αλλεργικές αντιδράσεις.

#### *Έλεγχος της αντιοξειδωτικής δραστηριότητας*

Διάφορες ποικιλίες φρούτων, ως χρήσιμη πηγή φυσικών αντιοξειδωτικών ενώσεων με μεγάλες ευεργετικές για την υγεία συνέπειες, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν για διατροφικούς φαρμακευτικούς σκοπούς. Πολύ συχνά χρησιμοποιήθηκε η κουργουμίνη (μίγμα κουργουμίνης / Αβ πεπτιδίου) ως μάρτυρας ελέγχου της αντιοξειδωτικής δράσης διαφορετικών ποικιλιών φρούτων που περιέχουν φαινολικές ενώσεις [21, 22]. Είναι γνωστό ότι η συσσώρευση β-αμυλοειδούς θεωρείται κρίσιμο στάδιο κατά τη διάρκεια νευροεκφυλιστικών διαδικασιών που σχετίζονται με τη νόσο του Alzheimer ή του Parkinson. Στα πλαίσια αυτά, οι περαιτέρω εκτιμήσεις και οι έρευνες για την ανασταλτική ικανότητα των φαινολικών εκχυλισμάτων μιας ποικιλίας φρούτων στη συσσώρευση του β-αμυλοειδούς, παρουσιάζουν σημαντικά επιστημονικά αποτελέσματα. Σημαντικής σημασίας είναι η συσχέτιση του προστατευτικού ρόλου των φαινολικών εκχυλισμάτων στην επαγόμενη από το β-αμυλοειδές τοξικότητα στις κυτταρικές σειρές PC12 [21, 22]. Η μεγάλη επίδραση της κουργουμίνης στο μηχανισμό αναστολής και στην οδό της συσσώματωσης του β-αμυλοειδούς υποστηρίζει τη χρήση της σε κλινικές δοκιμές για την πρόληψη ή τη θεραπεία της νόσου του Alzheimer [23].

#### *Φωτοχημική αδρανοποίηση σπόρων μυκήτων*

Ορισμένες μυκοτοξίνες, συμπεριλαμβανομένων των αφλατοξινών που προκαλούν καρκίνο, παράγονται από μύκητες και αντιπροσωπεύουν κοινούς παράγοντες μόλυνσης τροφίμων. Ο *Aspergillus flavus* είναι ένας από τους δύο βασικούς τύπους μυκήτων που παράγουν αφλατοξίνες στα τρόφιμα και τις ζωοτροφές. Μία χρήσιμη ιδιότητα της κουργουμίνης, μεταξύ ενός μεγάλου αριθμού άλλων, είναι η ικανότητά της να απενεργοποιεί αυτά τα σπόρια με μεσολαβούμενη από την κουργουμίνη φωτο-αδρανοποίηση, η οποία αντιπροσωπεύει μια αποτελεσματική μέθοδο αποστείρωσης σπορίων του μύκητα *Aspergillus flavus* *in vitro* σε υδατικό αιώρημα και *in vivo* όταν ενοφθαλμίζεται σε αραβόσιτο [24]. Σε μια βασισμένη στο φως προσέγγιση της διαδικασίας φωτοδυναμικής απενεργοποίησης, η κουργουμίνη είναι ένας αποτελεσματικός φωτοευαισθητοποιητής σε συνδυασμό με το ορατό φως. Ένας συνδυασμός κατάλληλης συγκέντρωσης κουργουμίνης με κατάλληλη δόση φωτός μειώνει σημαντικά τη βιωσιμότητα των σπορίων του μύκητα *Aspergillus flavus*. Αυτές οι έρευνες αποτέλεσαν τη βάση για την περαιτέρω έρευνα και τις κλινικές εφαρμογές της κουργουμίνης [16].

## 1.2 Μαγειρική και κουρκουμίνη

Ο κουρκουμάς χρησιμοποιείται πολύ στην Ασιάτικη και Ινδική μαγειρική. Το κύριο χαρακτηριστικό της κουρκουμίνης είναι το πορτοκαλοκίτρινο χρώμα που δίνει η σκόνη στα φαγητά. Ο κουρκουμάς στη διατροφή και στη μαγειρική πέρα από το χαρακτηριστικό κίτρινο χρώμα προσδίδει και δίνει γεύση. Επίσης το χρησιμοποιούν ,για να βάψουν και να χρωματίσουν τα ρούχα, όπως είναι οι σάρες και τα ρούχα των μοναχών. Ακόμη πέρα από διάφορα τρόφιμα όπως η σούπα κολοκυθάς και καρότου, μπορεί να προσθέσει σε κρέατα, σε ρύζι (ονομασίες ρυζιού με κουρκουμά είναι τα πιάτα haldikisahi).Επιπλέον ο κουρκουμάς περιέχεται στη μουστάρδα προσδίδοντας χαρακτηριστικό χρώμα και γεύση και επίσης μπορεί να προσθέσει σε διάφορα ροφήματα ,όπως το τσάι και το γάλα . Η κουρκουμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί σε διάφορες σάλτσες ,σε γιαούρτι , σε κέικ απλά ή κέικ καρότου που μπορεί να προέρχονται είτε από ρύζι και από φύλλα κουρκουμά, σε μπισκότα, σε διάφορα τυριά, παγωτά , γάλα ( goldenmilk ή από γάλα καρύδας) και ποτά. Είναι σημαντικό να αναφερθεί ότι χρησιμοποιείται στις κουζίνες της Ταϊλάνδης, Νότιας Αφρικής και στην Ινδική κουζίνα με το χαρακτηριστικό όνομα κάρυ είδος κουρκουμά), που ανήκει σε αυτήν την οικογένεια των κουρκουμινοειδών και το χρησιμοποιούν πολύ, συν ότι αυτή η μαγειρική σε αυτές τις χώρες στο πιάτο με το ρύζι δίνει αυτό το χαρακτηριστικό κίτρινο χρώμα ( geelys) .Ο κουρκουμάς μπορεί να προστέθει και στο τουρσί. Ένα αλλά σημαντικό χαρακτηριστικό που πρέπει να αναφερθεί είναι η πικρή και η πιπεράτη γεύση, που προσφέρει συνάμα με την έντονη μυρωδιά. Για να πάρει αυτή την χαρακτηριστική πορτοκαλοκίτρινη σκόνη θα πρέπει να χρησιμοποιηθούν τις ρίζες του κουρκουμά και όχι το φρέσκο φυτό που μόλις κλαδεύτηκε και, στη συνέχεια οι ρίζες να υποστούν βρασμό σε νερό για 30-45 λεπτά και αφού γίνει ο βρασμός να στεγνώσουν και να γίνει το ψήσιμο των ριζών σε ειδικούς φούρνους . Στο τέλος γίνεται η ξήρανση σε ειδικά μηχανήματα [1, 13].

Υπάρχουν διάφορα πιάτα και σε πολλές χώρες που αναφέρθηκαν πιο πάνω ότι περιέχουν κουρκουμά αυτά είναι τα εξής:

Το Koresh "είναι τα καραμελωμένα κρεμμύδια από κουρκουμίνη.

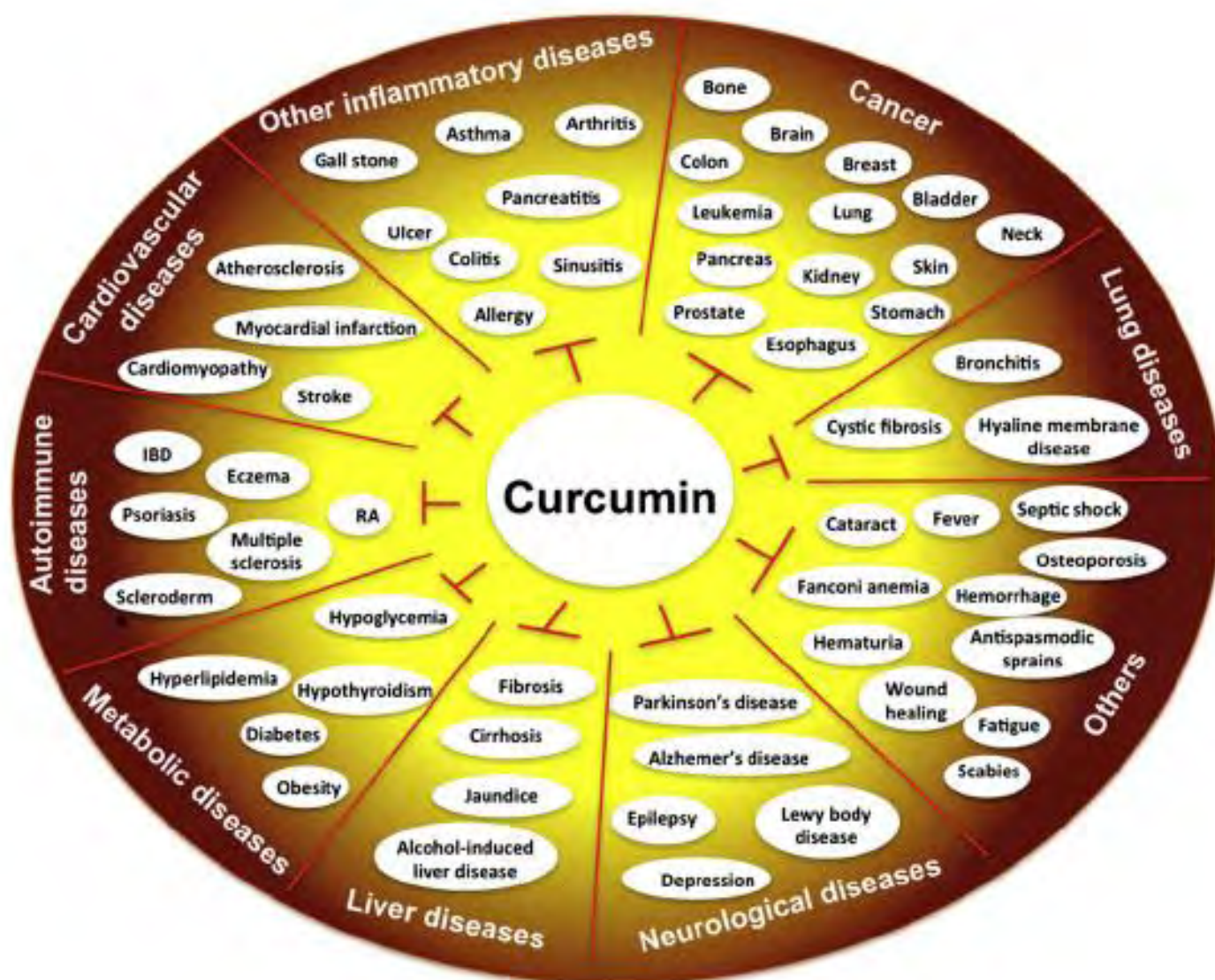
Στην Ινδονησία είναι τα πιάτα Rentang και το Padang, που γίνεται από φύλλα κουρκουμίνης και μας δίνει αυτή την καραμελωμένη γεύση. Άλλα πιάτα που δίνουν γεύση είναι : banhxeo,miguang.

Ιδιαίτερα σημαντικό και που πρέπει να αναφερθεί είναι ότι το E100 που παρατηρείται στα τρόφιμα είναι συντηρητικό για να διατηρεί τα τρόφιμα και είναι η κουρκουμίνη. Ενώ το E160 χρησιμοποιήθηκε για την μουστάρδα, το βούτυρο , τις μαργαρίνες και τους ζωμούς για να χρωματιστούν [1, 13].

## 1.3 Φαρμακευτική Δράση της κουρκουμίνης

Η κουρκουμίνη έχει χρησιμοποιηθεί παραδοσιακά ως φάρμακο στην Ινδία και την Κίνα για τη θεραπεία του διαστρέμματος και του οιδήματος που προκαλείται έπειτα από τραυματισμό, για την επούλωση πληγών καθώς και για την ανακούφιση από γαστρεντερικά ενοχλήματα [25]. Η εκτεταμένη έρευνα τα τελευταία 30 χρόνια έχει δείξει ότι η κουρκουμίνη έχει θεραπευτικό ρόλο έναντι ευρέος φάσματος ασθενειών όπως ο καρκίνος, οι πνευμονικές παθήσεις, οι νευρολογικές παθήσεις, οι ασθένειες του ήπατος, οι μεταβολικές ασθένειες, οι αυτοάνοσες ασθένειες, οι καρδιαγγειακές παθήσεις και διάφορες άλλες φλεγμονώδεις

ασθένειες (Εικόνα 3) [1]. Μερικοί από τους πιο συνηθισμένους θεραπευτικούς στόχους της κουρκουμίνης αναφέρονται παρακάτω.



**Εικόνα 3:** Ασθένειες στις οποίες η κουρκουμίνη φαίνεται να έχει ευεργετικές επιδράσεις. (Πηγή: Prasad S et al., (2014). *Curcumin a component of golden spice: from bedside to bench and back*. *Biotechnol Adv.*, 32(6); 1053-64)

#### A. Αντικαρκινικές ιδιότητες

Πολλές μελέτες έχουν αναφέρει ότι η κουρκουμίνη μπορεί να είναι ευεργετική έναντι αρκετών μορφών καρκίνου, συμπεριλαμβανομένων της λευχαιμίας, του λεμφώματος, του μελανώματος και του σαρκώματος, καθώς και των καρκίνων του γαστρεντερικού, του ουροποιητικού, του μαστού, των ωοθηκών, του κεφαλή και του τραχήλου, του πνεύμονα και του νευρικού συστήματος [26]. Η κουρκουμίνη δρα σε διάφορα στάδια ανάπτυξης του καρκίνου. Αναστέλλει τον μετασχηματισμό, την έναρξη δημιουργίας του όγκου, την επέκταση αυτού, την εισβολή, την αγγειογένεση και τη μετάσταση αυτού. Οι *in vitro* μελέτες καθώς και μελέτες σε ζώα έδειξαν ότι η κουρκουμίνη αναστέλλει την καρκινογένεση και τον πολλαπλασιασμό μιας ευρείας ποικιλίας καρκινικών κυττάρων [27]. Η κουρκουμίνη ρυθμίζει την ανάπτυξη των καρκινικών κυττάρων μέσω της ρύθμισης μονοπατιών σηματοδότησης



συμπεριλαμβανομένης της οδού πολλαπλασιασμού κυττάρων (κυκλίνη D1, c-myc), της οδού κυτταρικής επιβίωσης (Bcl-2, Bcl-xL, cFLIP, XIAP, c-IAP1), της οδού ενεργοποίησης κασπάσων (κασπάσες-8, 3, 9), του μονοπατιού καταστολής όγκων (p53, p21), του μονοπατιού του υποδοχέα θανάτου (DR4, DR5), τις μιτοχονδριακές οδούς και του μονοπατιού της πρωτεϊνικής κινάσης (JNK, Akt και AMPK) [28].

### **B. Καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες**

*In vitro*, οι προκλινικές και οι κλινικές ενδείξεις δείχνουν ότι η κουρκουμίνη έχει καρδιοπροστατευτικές ιδιότητες καθώς και μειώνει τα επίπεδα των λιπιδίων. Μια μετα-ανάλυση έδειξε ότι η χορήγηση συμπληρωμάτων κουρκουμίνης συσχετίστηκε με σημαντική μείωση των επιπέδων της C-αντιδραστικής πρωτεΐνης, ισχυρός προγνωστικός παράγοντας και ανεξάρτητος παράγοντας κινδύνου καρδιαγγειακής νόσου [29] και με την ενεργοποίηση του SIRT1 [30]. Η κουρκουμίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική κατά της αθηροσκλήρωσης και του εμφράγματος του μυοκαρδίου [31]. Αναστέλλει τον πολλαπλασιασμό των μονοκύτταρων του περιφερικού αίματος και των αγγειακών λείων μυϊκών κυττάρων, τα οποία αποτελούν ορόσημα της αθηροσκλήρωσης. Επιπλέον, η κουρκουμίνη προλαμβάνει την οξείδωση λιποπρωτεϊνών χαμηλής πυκνότητας (LDLs), αναστέλλει τη συσσώρευση αιμοπεταλίων και μειώνει τη συχνότητα εμφάνισης εμφράγματος του μυοκαρδίου [31].

### **Γ. Προστασία από δερματικές παθήσεις**

Πολλές αναφορές υποδεικνύουν ότι η κουρκουμίνη είναι αποτελεσματική έναντι διαφόρων δερματικών παθήσεων όπως η δερματίτιδα, σκληροδερμία, ψωρίαση και καρκινογένεση του δέρματος. Η λήψη κουρκουμίνης από το στόμα, που δόθηκε κατά τη διάρκεια ακτινοθεραπείας, έχει αποδειχθεί ότι μειώνει τη σοβαρότητα της δερματίτιδας που προκαλείται από ακτινοβολία σε ασθενείς με καρκίνο του μαστού [32]. Επίσης αναστέλλει την επαγόμενη από TPA ανάπτυξη όγκου δέρματος σε ποντικούς μέσω της κατάργησης της δραστηριότητας του ODC και των δερματικών διηθητικών φλεγμονωδών κυττάρων [33]. Μια άλλη μελέτη αποκάλυψε ότι η κουρκουμίνη είναι επωφελής σε ασθενείς με σκληρόδερμα RFF.. Η προστατευτική της επίδραση φαίνεται ότι ασκείται κυρίως μέσω της επιρροής της στην οδό της πρωτεϊνικής κινάσης C (PKC) [34]. Η ψωρίαση, μια χρόνια δερματική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από υπερ-πολλαπλασιασμό κερατινοκυττάρων και ανώμαλη διαφοροποίηση, μπορεί επίσης να αντιμετωπιστεί με χρήση κουρκουμίνης. Σε ένα μοντέλο ποντικού, η κουρκουμίνη περιορίζει την φλεγμονή της ψωρίασης μειώνοντας τα επίπεδα της IL-17A, IL-17F, IL-22, IL-1β, IL-6 και TNF-α κυτοκινών [35]. Πολλές άλλες αναφορές υποδεικνύουν ότι η κουρκουμίνη επιταχύνει την επούλωση πληγών. Επιπλέον, η κουρκουμίνη αποτρέπει το σχηματισμό ουλών και παίζει ρόλο στην αναγέννηση των μυών μετά από τραύμα [31].

### **Δ. Αντιδιαβητικές ιδιότητες**

Η κουρκουμίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική κατά του διαβήτη σε ασθενείς και πειραματικά μοντέλα ζώων. Σε αρουραίους με επαγόμενο από αλλοξάνη διαβήτη, σε μοντέλα αρουραίων με επαγόμενο από στρεπτοζοτοκίνη (STZ) ή από STZ-νικοτιναμίδιο διαβήτη [36], η από του στόματος χορήγηση διαφόρων δόσεων κουρκουμίνης ήταν ικανή να αποτρέψει την απώλεια σωματικού βάρους, να μειώσει τα επίπεδα της γλυκόζης, της αιμοσφαιρίνης και της γλυκοζυλιωμένης αιμοσφαιρίνης στο αίμα καθώς και να βελτιώσει την ευαισθησία στην ινσουλίνη [37]. Σε μοντέλα αρουραίων με υψηλή διατροφική αντίσταση στην ινσουλίνη και διαβήτη τύπου 2, η από του στόματος χορήγηση κουρκουμίνης έδειξε μια αντιπεργλυκαιμική επίδραση και βελτιωμένη ευαισθησία στην ινσουλίνη, η οποία αποδόθηκε στις αντιφλεγμονώδεις ιδιότητές της όπως αποδείχθηκε από τη μείωση των επιπέδων του TNF-α [38].

### ***E. Προστασία από τη σκλήρυνση κατά πλάκας***

Η πολλαπλή σκλήρυνση χαρακτηρίζεται από την καταστροφή ολιγοδενδροκυττάρων και μυελίνης στο κεντρικό νευρικό σύστημα. Η κουρκουμίνη είναι αποτελεσματική κατά της πολλαπλής σκλήρυνσης λόγω των αντιφλεγμονωδών και νευροπροστατευτικών της επιδράσεων. Η κουρκουμίνη προστατεύει ειδικά τους νευράξονες, αλλά όχι τα νευρωνικά κυτταρικά σώματα, από τον εκφυλισμό που προκαλείται από το νιτρικό οξείδιο (Tegenge et al., 2013). Η κουρκουμίνη αναστέλλει την πρόκληση της πειραματικής αυτοάνοσης εγκεφαλομυελίτιδας παρεμποδίζοντας τη σηματοδότηση της ιντερλευκίνης (IL)-12 στα T κύτταρα, υποδεικνύοντας ότι μπορεί να φανεί αποτελεσματική στη θεραπεία της πολλαπλής σκλήρυνσης [27].

### ***ΣΤ. Προστασία από τη νόσο Alzheimer***

Η κουρκουμίνη παρουσιάζει μια σειρά από ιδιότητες που μπορεί να βοηθήσουν στη βελτίωση των συμπτωμάτων της νόσου του Alzheimer (AD) [39, 40]. Τα θεραπευτικά οφέλη της κουρκουμίνης όσον αφορά στη νόσο Alzheimer φαίνεται να είναι πολυπαραγοντικά, παίζοντας ρόλο στη ρύθμιση των μεταγραφικών παραγόντων, των κυτοκινών και των ενζύμων που σχετίζονται με την δραστηριότητα του NF-κB [41]. Η κουρκουμίνη έχει αναφερθεί ότι αναστέλλει τον σχηματισμό ινιδίων β-αμυλοειδούς και ότι προλαμβάνει την κυτταρική προσβολή που προκαλείται από αυτό [42], υποδεικνύοντας έτσι τη ευεργετική δράση της σε νευροεκφυλιστικές νόσους. Η κουρκουμίνη έχει επίσης αποδειχθεί ότι καταστέλλει την οξειδωτική βλάβη, τη φλεγμονή, την πρόοδο των γνωστικών ελλειμμάτων και τη συσσώρευση αμυλοειδούς στη νόσο Alzheimer [43]. Επιπλέον, διάφορες *in vivo* μελέτες έχουν παρουσιάσει σημαντικά στοιχεία όσον αφορά στη θεραπευτική δράση της κουρκουμίνης στη νόσο αυτή. Η χορήγηση κουρκουμίνης σε ζωικό μοντέλο νόσου Alzheimer οδήγησε σε μειωμένα επίπεδα β-αμυλοειδούς στον ορό καθώς επίσης και σε μειωμένο φορτίο του στον εγκέφαλο και αυτό το φαινόμενο παρουσιάστηκε εμφανώς στο νεοφλοιό και στον ιπόκαμπο [44]. Αυτές οι μελέτες δείχνουν ότι η κουρκουμίνη πιθανώς παρεμβαίνει στον σχηματισμό πλακών και μπορεί ως εκ τούτου να βελτιώσει την κατάσταση της νόσου.

### ***Z. Προστασία από φλεγμονώδη νοσήματα του εντέρου***

Διάφορες μελέτες έχουν αναφέρει ότι η κουρκουμίνη είναι αποτελεσματική στην πρόληψη και τη θεραπεία των φλεγμονωδών νόσων του εντέρου (Inflammatory Bowel Disease, IBD). Οι Ukil et al. [45] διερεύνησαν τα προστατευτικά αποτελέσματα της κουρκουμίνης στις IBD σε ένα μοντέλο ποντικού. Η προεργασία των ποντικών με κουρκουμίνη για 10 ημέρες βελτίωσε σημαντικά την διάρροια και τη διαταραχή της παθολογικής αρχιτεκτονικής. Σε μια πρόσφατη πιλοτική μελέτη με ασθενείς με νόσο Crohn ή ελκώδη κολίτιδα χορηγήθηκαν 500 mg κουρκουμίνης δύο φορές την ημέρα για 3 εβδομάδες, οδηγώντας σε βελτίωση της νόσου. Οι ερευνητές πρότειναν επομένως ότι η κουρκουμίνη μπορεί να χρησιμοποιηθεί ως επικουρική θεραπεία για άτομα που αναζητούν συνδυασμό συμβατικών και εναλλακτικών φαρμάκων [46]. Επιπλέον, η κουρκουμίνη που χρησιμοποιείται σε συνδυασμό με συμβατικά φάρμακα για την IBD αποδείχθηκε αποτελεσματική και προσφέρει μια λιγότερο δαπανηρή εναλλακτική λύση [47]. Έχει επίσης βρεθεί ότι η από του στόματος θεραπεία με κουρκουμίνη ελαττώνει τον τραυματισμό στο εντερό, γεγονός που συσχετίζεται με σχετίζεται με μειωμένες φλεγμονώδεις αντιδράσεις, μειωμένη υπεροξειδωση λιπιδίων, μειωμένο κυτταρικό θάνατο και ρύθμιση των οδών p38- και JNK-MAPK [48]. Ο πιθανός ρόλος της κουρκουμίνης κατά της IBD έχει αποδειχθεί ότι διαδραματίζεται μέσω της αναστολής της παραγωγής ελεύθερων ριζών, αυξάνοντας τα αντιοξειδωτικά και επηρεάζοντας τις πολλαπλές οδούς σηματοδότησης, ιδιαίτερα των κινασών (MAPK, ERK), και τέλος αναστέλλοντας την μυελοϋπεροξειδάση, COX-1, COX-2, LOX, -α, IPN-γ, iNOS και NP-κB [49].

## ***H. Προστασία από άλλες ασθένειες***

Η κουργουμίνη έχει αποδειχθεί ότι είναι αποτελεσματική έναντι πολλών άλλων ασθενειών. Επιλεκτικά αναστέλλει την έκφραση γονιδίου με εκτεταμένη γονιδιακή επανάληψη του ιού της ανθρώπινης ανοσοανεπάρκειας (HIV-1), η οποία διέπει τη μεταγραφή του προϊόντος τύπου 1 του HIV-1 [27, 31, 49, 50]. Η κουργουμίνη ασκεί επίσης ανασταλτική επίδραση έναντι της προκαλούμενης από HIV-1 gp120 νευρωνικής βλάβης σε αρουραίους μέσω της μείωση της παραγωγής ROS, TNF-α και MCP-1 [51]. Κύτταρα που έχουν μολυνθεί με τον ιό του δάγκειου πυρετού τύπου 2 υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κουργουμίνη και η κουργουμίνη βρέθηκε να παρεμβαίνει στις διαδικασίες μόλυνσης των κυττάρων από τον ιό. Αυτή η παρέμβαση ήταν αποτέλεσμα των επιδράσεων της κουργουμίνης σε διάφορα κυτταρικά συστήματα όπως στον κυτταροσκελετό, το σύστημα ουμικουϊτίνης-πρωτεασώματος ή στη διαδικασία απόπτωσης [52]. Η θεραπεία με κουργουμίνη εμπόδιζε επίσης την ανάπτυξη πειραματικής αλκοολικής ηπατικής νόσου. Η κουργουμίνη έχει προστατευτική επίδραση στην επαγόμενη από κυκλοφωσφαμίδη πρόωρη πνευμονική βλάβη. Επιπλέον, η νεφροτοξικότητα, ένα πρόβλημα που παρατηρείται σε ασθενείς στους οποίους χορηγούνται χημειοθεραπευτικοί παράγοντες, μπορεί να προληφθεί με την κουργουμίνη [27, 31, 49, 50].

## **2. Βασικές Αρχές Ανοσολογίας**

Η ανοσία ορίζεται ως η αντίσταση του οργανισμού στην ασθένεια, και ιδιαίτερα σε μια λοιμώδη ασθένεια. Το σύνολο των κυττάρων, ιστών και μορίων που μεσολαβούν για την ανάπτυξη ανοχής σε λοιμώξεις αποτελεί το ανοσοποιητικό σύστημα και η συντονισμένη αντίδραση αυτών των κυττάρων και μορίων στα διάφορα μολυσματικά παθογόνα αποκαλείται ανοσοαπόκριση. Η ανοσολογία είναι η μελέτη του ανοσοποιητικού συστήματος, συμπεριλαμβανομένων των αποκρίσεων του στα μικροβιακά παθογόνα και τους ιστούς που έχουν υποστεί βλάβη καθώς και του ρόλου του στην ασθένεια. Η πιο σημαντική φυσιολογική λειτουργία του ανοσοποιητικού συστήματος είναι η πρόληψη ενάντια στις λοιμώξεις και η εξάλειψη αυτών που έχουν ήδη εγκατασταθεί στον οργανισμό [53, 54].

Η σημασία του ανοσοποιητικού συστήματος για την υγεία αποδεικνύεται από την συχνή παρατήρηση ότι τα άτομα με ελαττωματικές ανοσολογικές αποκρίσεις (ανοσοανεπάρκειες), είναι ευαίσθητα σε σοβαρές, συχνά απειλητικές για τη ζωή λοιμώξεις. Αντίθετα, η διέγερση των ανοσοαποκρίσεων κατά των μικροβίων μέσω του εμβολιασμού είναι η πιο αποτελεσματική μέθοδος για την προστασία των ατόμων από λοιμώξεις. Αυτή η προσέγγιση έχει οδηγήσει στην παγκόσμια εξάλειψη της ευλογιάς, τη μόνη ασθένεια που έχει εξαιρεθεί από τον πολιτισμό με ανθρώπινη παρέμβαση, αν και πρόσφατα επανεμφανίστηκαν περιστατικά. Η εμφάνιση του συνδρόμου επίκτητης ανοσοανεπάρκειας (AIDS) στη δεκαετία του '80 τόνισε με τραγικό τρόπο τη σημασία του ανοσοποιητικού συστήματος για την προστασία του οργανισμού από τις λοιμώξεις. Ο ρόλος της μελέτης της ανοσολογίας, ωστόσο, ξεπερνά τις λοιμώδεις ασθένειες. Το ανοσοποιητικό σύστημα αποτρέπει την ανάπτυξη μερικών όγκων ενώ επίσης αναπτύσσονται διάφορες μέθοδοι για τη θεραπεία καρκίνων με διέγερση των ανοσιακών αποκρίσεων έναντι κυττάρων των όγκου. Οι ανοσολογικές αντιδράσεις συμμετέχουν επίσης στην κάθαρση των νεκρών κυττάρων και στην έναρξη της επιδιόρθωσης των ιστών [53, 54].

Σε αντίθεση με αυτούς τους ευεργετικούς ρόλους, οι μη φυσιολογικές ανοσολογικές αντιδράσεις είναι αιτίες πολλών φλεγμονωδών ασθενειών με σοβαρή νοσηρότητα και θνησιμότητα. Η ανοσοαπόκριση είναι το κύριο εμπόδιο στην επιτυχή μεταμόσχευση οργάνων για την αντιμετώπιση της ανεπάρκειας οργάνου. Τα προϊόντα των κυττάρων του

ανοσοποιητικού συστήματος έχουν επίσης μεγάλη πρακτική χρήση. Για παράδειγμα, αντισώματα, τα οποία είναι πρωτεΐνες που παράγονται από ορισμένα κύτταρα του ανοσοποιητικού συστήματος, χρησιμοποιούνται σε κλινικές εργαστηριακές εξετάσεις και στην έρευνα ως ιδιαίτερα εξειδικευμένα αντιδραστήρια για την διάγνωση ασθενειών. Βιολογικά αντισώματα που έχουν σχεδιαστεί για να εμποδίζουν ή να εξαλείφουν δυνητικά επιβλαβή μόρια και κύτταρα είναι ευρέως διαδεδομένα για τη θεραπεία ανοσολογικών ασθενειών, καρκίνων και άλλων τύπων διαταραχών. Για όλους αυτούς τους λόγους, ο τομέας της ανοσολογίας έχει τραβήξει την προσοχή των κλινικών ιατρών και των επιστημόνων [53, 54].

Κάθε ουσία που προκαλεί ειδική αντίδραση του ανοσιακού συστήματος ονομάζεται αντιγόνο, το οποίο μπορεί να αποτελεί μια πρωτεΐνη, έναν υδατάνθρακα, ένα λιπίδιο, ή ένα νουκλεονικό οξύ. Τυπικά, το αντιγόνο είναι ένας μικροοργανισμός, όπως ένα βακτήριο, ιός, μύκητας ή παράσιτο. Η απόκριση του οργανισμού απέναντι στα αντιγόνα αποτελεί την *ανοσία* και ταξινομείται σε δυο τύπους, την έμφυτη ή φυσική ανοσία και την επίκτητη ή προσαρμοσμένη ανοσία [54].

Η έμφυτη ανοσία δεν έχει ειδικότητα, σκοπεύει στην καταστροφή ομάδων παθογόνων μικροοργανισμών και των τοξινών τους αναγνωρίζοντας τους με κυτταρικούς υποδοχείς. Επιτελείται με κύτταρα και με διαλυτούς παράγοντες του πλάσματος. Τα κύτταρα περιλαμβάνουν κυρίως τα μακροφάγα και τα πολυμορφοπύρηνα ενώ οι διαλυτοί παράγοντες του πλάσματος περιλαμβάνουν το συμπλήρωμα, τη C-αντιδρώσα πρωτεΐνη (C-reactive protein, CRP) και την πρωτεΐνη σύνδεσης μαννόζης των κολλεκτινών. Οι παράγοντες της έμφυτης ανοσίας είτε προϋπάρχουν, είτε παράγονται εντός ολίγων ωρών [53, 54].

Καθώς ο οργανισμός αναγνωρίζει την εισβολή του μικροοργανισμού, αναπτύσσει, σε 10 ημέρες περίπου, ειδική ανοσία κατά του συγκεκριμένου μικροοργανισμού, την επίκτητη ανοσία. Η επίκτητη ανοσία αποτελείται από την χυμική ανοσία, η οποία επιτελείται με αντισώματα που παράγονται από Β λεμφοκύτταρα, και την κυτταρική ανοσία η οποία επιτελείται κυρίως από τα Τ λεμφοκύτταρα. Τα λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν συγκεκριμένο αντιγόνο με ειδικούς υποδοχείς αντιγόνου. Τέτοιοι υποδοχείς είναι η ανοσοσφαιρίνη στα Β λεμφοκύτταρα και ο υποδοχέας αντιγόνου στα Τ λεμφοκύτταρα. Η ανοσοσφαιρίνη βρίσκεται στη μεμβράνη του Β λεμφοκυττάρου ή εκκρίνεται στον ορό ως διαλυτό αντίσωμα. Σε αντίθεση με την έμφυτη ανοσία, η επίκτητη ανοσία έχει μνήμη, δηλαδή τα Τ και Β λεμφοκύτταρα αναγνωρίζουν το αντιγόνο που αναγνώρισαν στο παρελθόν και, όταν το συναντήσουν ξανά, απαντούν γρήγορα και έντονα [53, 54].

Τα δυο συστήματα ανοσίας δεν είναι ανεξάρτητα το ένα από το άλλο, αλλά συνεργάζονται στενά. Για παράδειγμα, το συμπλήρωμα μεγεθύνει μή ειδικά την ειδική απάντηση του Β λεμφοκυττάρου έναντι ειδικού αντιγόνου. Τα μακροφάγα συμμετέχουν τόσο στην έμφυτη όσο και στην προσαρμοσμένη ανοσία. Το μόριο επιφανείας CD14 των μακροφάγων αναγνωρίζει (συνδέεται με) τη λιποπολυσακχαρίδη των Gram(-) βακτηρίων για να αρχίσει η φαγοκυττάρωση των Gram(-) βακτηρίων από τα μακροφάγα. Επιπρόσθετα, η λιποπολυσακχαρίδη των βακτηρίων επάγει το συν-διεγερτικό μόριο B7.1 και B7.2 των μακροφάγων, που είναι απαραίτητο για την ενεργοποίηση των Τ λεμφοκυττάρων. Τέλος, τα μακροφάγα εκκρίνουν διαλυτούς παράγοντες, τις κυτταροκίνες, οι οποίες ενεργοποιούν Τ και Β λεμφοκύτταρα και ενισχύουν έτσι την επίκτητη ανοσία [53, 54].

## 2.1 Αυτοανοσία και αυτοάνοσα νοσήματα

Η αυτοανοσία ορίζεται ως μία ανοσιακή απόκριση έναντι αυτοαντιγόνων. Όταν οδηγεί σε ανάπτυξη αυτοανοσου νοσήματος αποτελεί σημαντική αιτία νοσηρότητας, η οποία εκτιμάται ότι επηρεάζει το 2% έως 5% του πληθυσμού στις αναπτυγμένες χώρες ενώ ο επιπολασμός ορισμένων αυτοάνοσων ασθενειών φαίνεται να αυξάνεται τα τελευταία χρόνια [53-58].

Οι κύριοι παράγοντες που συμμετέχουν στην ανάπτυξη της αυτοανοσίας είναι η ύπαρξη κληρονομικής προδιάθεσης σε συνδυασμό με τη δράση διαφόρων περιβαλλοντικών παραγόντων, όπως για παράδειγμα οι λοιμώξεις ή το κάπνισμα. Η ιστική βλάβη στις διάφορες αυτοάνοσες ασθένειες μπορεί να προκληθεί από αντισώματα έναντι αυτοαντιγόνων ή από T κύτταρα που αντιδρούν με αυτοαντιγόνα. Πολλά έχουν ανακαλυφθεί από πειραματικά ζωικά μοντέλα για το πώς η ανοχή στα αυτοδραστικά T και B κύτταρα μπορεί να αποτύχει και πώς αυτά τα λεμφοκύτταρα μπορεί να γίνουν παθογόνα [55-58].

Θεωρείται ότι τα γονίδια ευαισθησίας παρεμποδίζουν τις οδούς αυτοανοχής και οδηγούν στην επιμονή των αυτοδραστικών T και B λεμφοκυττάρων. Τα διάφορα περιβαλλοντικά ερεθίσματα μπορεί να προκαλέσουν βλάβη κυττάρων/ιστών και φλεγμονή, με αποτέλεσμα την είσοδο και την ενεργοποίηση αυτών των αυτοδραστικών λεμφοκυττάρων. Τα ενεργοποιημένα λεμφοκύτταρα βλάπτουν τους ιστούς και προκαλούν ασθένεια [53-58].

Ωστόσο, παρά την αυξανόμενη γνώση των ανοσολογικών ανωμαλιών που μπορεί να οδηγήσουν σε αυτοανοσία, δεν γνωρίζουμε ακόμα την αιτιολογία των κοινών ανθρώπινων αυτοάνοσων ασθενειών. Αυτή η έλλειψη κατανόησης προκύπτει από διάφορους παράγοντες: οι αυτοάνοσες ασθένειες στους ανθρώπους είναι συνήθως ετερογενείς και πολυπαραγοντικές. Τα αυτοαντιγόνα που είναι οι επαγωγείς και οι στόχοι των αυτοάνοσων αντιδράσεων είναι συχνά άγνωστοι και οι ασθένειες μπορεί να εκδηλωθούν κλινικά πολύ καιρό μετά την έναρξη των αυτοάνοσων αντιδράσεων [53-58]. Οι πρόσφατες εξελίξεις, συμπεριλαμβανομένης της ταυτοποίησης γονιδίων που σχετίζονται με τη νόσο, καλύτερων τεχνικών για τη μελέτη ειδικών αντιγόνων ανοσολογικών αποκρίσεων στον άνθρωπο και η ανάλυση ζωικών μοντέλων που μπορούν να προεκταθούν σε κλινικές καταστάσεις, αποτελούν υπόσχεση για την παροχή απαντήσεων στο αίνιγμα της αυτοανοσίας [57, 58].

Σήμερα η λίστα των αυτοάνοσων νοσημάτων αποτελείται από 90 περίπου διαφορετικά νοσήματα και αλλά 50 που θεωρούνται επίσης αυτοάνοσα. Μερικά από αυτά είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου I, η ρευματοειδής αρθρίτιδα, η ψωρίαση και η ψωριασική αρθρίτιδα, ο συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, το σκληρόδερμα, οι διάφορες μορφές αγγειίτιδας, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η θυρεοειδίτιδα Hashimoto, η κοιλιοκάκη, τα αυτοάνοσα νοσήματα του ήπατος. Για τους σκοπούς της συγκεκριμένης εργασίας παρακάτω θα γίνει πιο αναλυτική αναφορά στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα (ΡΑ), την παθογένεια, την κλινική και εργαστηριακή εκδήλωση αυτής, τη θεραπεία της καθώς και στη σχέση της με τις διάφορες διατροφικές συνήθειες.

## 3. Ρευματοειδής Αρθρίτιδα

Η (ΡΑ) είναι η πιο συχνή φλεγμονώδης αρθρίτιδα, με επικράτηση σε όλη τη διάρκεια της ζωής, έως και 1 τοις εκατό παγκοσμίως. Η εμφάνιση της νόσου μπορεί να συμβεί σε οποιαδήποτε ηλικία, αλλά ηλικιακή αιχμή παρατηρείται στις ηλικίες μεταξύ 30 και 50 ετών [59]. Η ΡΑ μπορεί συχνά να οδηγήσει σε σημαντική αναπηρία. Σε μια μεγάλη μελέτη των

ΗΠΑ, το 35% των ασθενών με ΡΑ είχαν εργασιακή αναπηρία μετά από 10 χρόνια νόσησης [59].

### **3.1 Παράγοντες κινδύνου**

Η ηλικία, το οικογενειακό ιστορικό της νόσου και το γυναικείο φύλο σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο ΡΑ, αν και η διαφορά φύλου είναι λιγότερο εμφανής σε ηλικιωμένους ασθενείς [59]. Το κάπνισμα αυξάνει τον κίνδυνο ΡΑ (σχετικός κίνδυνος [RR] = 1,4, έως 2,2 για τους καπνιστές ηλικίας άνω των 40 ετών) [60].

Η εγκυμοσύνη προκαλεί συχνά ύφεση της ΡΑ, πιθανόν λόγω ανοσολογικής ανοχής. Ο θηλασμός μειώνει τον κίνδυνο ΡΑ (RR = 0,5 στις γυναίκες που θηλάζουν για τουλάχιστον 24 μήνες), ενώ η πρώιμη εμμηναρχή και οι πολλοί ανώμαλοι εμμηνορρυσιακοί κύκλοι (RR = 1.5) αυξάνουν τον κίνδυνο. Η χρήση από του στόματος αντισυλληπτικών χαπιών ή βιταμίνης Ε δεν επηρεάζει τον κίνδυνο ΡΑ [59].

### **3.2 Παθογένεια της Ρευματοειδούς Αρθρίτιδας**

Η αιτιολογία της (ΡΑ) δεν είναι γνωστή. Ο ρυθμός συσχέτισης (έως 15%) της ΡΑ σε μονοζυγωτικά δίδυμα είναι χαμηλός αλλά υψηλότερος από εκείνον των διζυγωτικών δίδυμων (έως 5%), γεγονός που υποδηλώνει ότι επιπλέον των γενετικών παραγόντων οι περιβαλλοντικοί παράγοντες διαδραματίζουν επίσης σημαντικό ρόλο στην ανάπτυξη της νόσου [61-63]. Η παθογένεση της ΡΑ δεν είναι πλήρως κατανοητή, αλλά τα Τ κύτταρα θεωρούνται από καιρό ως κύριοι παράγοντες για την ανάπτυξη της νόσου [64, 65]. Η κυτταροκεντρική αντίληψη της παθογένειας της ΡΑ είναι σύμφωνη με την έντονη διήθηση της αρθρικής μεμβράνης των ασθενών με ΡΑ με CD4 + Τ κύτταρα, τη συσχέτισή της με τα αλληλόμορφα HLA-DRB1 και με τη μονοκλωνική / ολιγοκλωνική επέκταση των Τ-λεμφοκυττάρων στις αρθρώσεις των ασθενών [63, 66-70].

- *Ο κοινός επίτοπος HLA-DRB1 και ρευματοειδής αρθρίτιδα*

Στα τέλη της δεκαετίας του 1980, βρέθηκε ότι η ΡΑ συσχετίζεται με αλληλόμορφα του HLA-DRB1 που φέρουν μια κοινή αλληλουχία αμινοξέων στις θέσεις 70-74 της β-αλυσίδας, η οποία είναι γνωστή ως κοινός επίτοπος HLA-DRB1 (HLA-DRB1 SE) [71, 72]. Τα αλληλόμορφα του HLA-DRB1 SE και ειδικότερα τα αμινοξέα στη θέση 70, καθώς και τα αμινοξέα στις θέσεις 67, 71 και 74, σχηματίζουν τη θήκη δέσμευσης πεπτιδίων No 4 στο HLA-DRB1, η οποία δεσμεύει αρνητικά φορτισμένες πεπτιδικές πλευρικές αλυσίδες [73, 74]. Ο HLA-DRB1 SE στις θέσεις 70-74 και ειδικότερα η αλληλουχία Arg-Ala-Ala στις θέσεις 72-74 σχετίζεται με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης ΡΑ. Αυτός ο κίνδυνος σχετίζεται με τα αμινοξέα στις θέσεις 70-71. Η Gln ή Arg στη θέση 70 και η Lys στη θέση 71 προσδίδουν τον υψηλότερο κίνδυνο για την ανάπτυξη ΡΑ [63, 71, 72]. Διάφοροι ερευνητές προσπάθησαν να αποκρυπτογραφήσουν τον μηχανισμό που αποτελεί τη βάση της συσχέτισης του HLA DRB1 SE με τη ΡΑ. Ο κοινός επίτοπος παρουσιάζει ομολογία με αλληλουχία αμινοξέων του ιού Epstein-Barr (EBV) και θα μπορούσε να αποτελεί στόχο διασταυρούμενης αντίδρασης μέσω του μηχανισμού του μοριακού μιμητισμού. Η αλληλουχία αμινοξέων του HLA-DRB1\*0401 QKRAA (κοινός επίτοπος) είναι επίσης παρούσα στη γλυκοπρωτεΐνη gp110 του EBV, ενώ υγιείς μάρτυρες με προηγούμενη λοίμωξη από τον EBV έχουν Τ κύτταρα που αναγνωρίζουν την αλληλουχία QKRAA [75, 76]. Εναλλακτικά, τα αλληλόμορφα του HLA-DRB1 SE

μπορεί να προδιαθέτουν σε αρθρίτιδα μέσω μορφοποίησης του ρεπερτορίου των T κυττάρων στον θύμο αδένα και ενεργοποιώντας αυτορυθμιστικά ή ρυθμιστικών T κυττάρων (Tregs). Το γεγονός αυτό υποστηρίχθηκε και από το γεγονός ότι διαγονιδιακά ποντίκια που φέρουν το ανθεκτικό στην ανάπτυξη PA HLA-DRB1\*0402 αλληλίο, είχαν υψηλότερους αριθμούς Tregs από ποντίκια που φέρουν το PA-ευαίσθητο HLA-DRB1\*0401 αλληλίο [77]. Δεδομένης της πολύ γνωστής λειτουργίας των μορίων HLA-DR, η συσχέτιση της PA με τον HLA-DRB1 SE υποδηλώνει ότι αντιγονοπαρουσιαστικά κύτταρα που φέρουν τα αλληλία HLA-DRB1 SE παρουσιάζουν ένα αρθριτιδοογόνο πεπτιδίο στα T κύτταρα για να ξεκινήσει μια ανοσοαπόκριση που οδηγεί στην παραγωγή κυτταροκινών, IFN- $\gamma$ , IL-17, TNF- $\alpha$  και IL-6 [63-65, 78, 79].

- *Ο ρόλος των ACPA στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα*

Η ανακάλυψη των αυτοαντισωμάτων έναντι κιτρουλινοποιημένων πεπτιδίων (ACPAs) βοήθησε σε μεγάλο βαθμό στην κατανόηση των παθογενετικών μηχανισμών της PA. Τα ACPA εμφανίζονται χρόνια πριν από την κλινική έναρξη της PA, προβλέπουν την επακόλουθη ανάπτυξη της νόσου, εμφανίζονται σε 50-67% των ασθενών με PA, συνδέονται με σοβαρή ασθένεια και είναι αρκετά ειδικά για τη νόσο [63, 78-81].

Η κιτρουλινοποίηση είναι μια μετα-μεταφραστική τροποποίηση των πρωτεϊνών στις οποίες τα υπολείμματα αργινίνης μετατρέπονται σε κιτρουλίνη με τη δράση της απαμινάσης της πεπτιδυλ-αργινίνης (PAD). Υπάρχουν πέντε ισομορφές PAD (PAD1-4, PAD6) και PAD2 και PAD4 που έχουν συσχετιστεί με την PA. Η παραγωγή των ACPA υποδηλώνει την διαταραχή της ανοσολογικής ανοχής. Πολλές πρωτεΐνες τροποποιούνται εκτεταμένα μετά την μεταφραστική τροποποίηση τους, όπως συμβαίνει και με την κιτρουλινοποίηση. Σε αυτό το πλαίσιο, η κιτρουλινοποίηση είναι μια φυσιολογική διεργασία σε πολλούς ιστούς και μόνο σε συγκεκριμένες περιπτώσεις αυτό οδηγεί σε ανοσιακή απόκριση. Έτσι, η κιτρουλινοποίηση θα μπορούσε να δημιουργήσει συγκεκριμένα νεοαντιγόνα, ενεργοποιώντας έτσι τα T κύτταρα, τα οποία με τη σειρά τους θα παρέχουν αντιγονο-ειδική βοήθεια στα B κύτταρα για την παραγωγή των ACPA. Πράγματι, η κιτρουλινοποίηση αυξάνει τη συγγένεια του κιτρουλινοποιημένου αντιγόνου με το αλληλόμορφο HLA-DRB1SE [63, 72, 78-81]. Τα ACPA στην PA αναγνωρίζουν πολλά κιτρουλινοποιημένα αυτοαντιγόνα που σχετίζονται με τον HLA-DRB1SE, ο οποίος από ότι φαίνεται μάλλον αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την παραγωγή ACPA στην PA, παρά ένα ανεξάρτητο παράγοντα κινδύνου για την ανάπτυξη PA. Αυτά τα ευρήματα και το γεγονός ότι τα ACPA είναι κατηγορίας IgG και IgA υποδηλώνουν ότι τα T κύτταρα παρέχουν βοήθεια σε B κύτταρα για την επακόλουθη παραγωγή ACPA [63, 72, 78-82].

Παρόλο που το κάπνισμα αποτελεί παράγοντα κινδύνου για την PA και αυξάνει την κιτρουλινοποίηση στους ιστούς των βρόγχων, και άλλοι περιβαλλοντικοί παράγοντες, πέραν του καπνίσματος, φαίνεται να διαδραματίζουν πρωτεύοντα ρόλο στην ανάπτυξη της ACPA θετικής PA και οι λοιμώξεις είναι οι πιθανότεροι υποψήφιοι, όπως έχει ήδη αναφερθεί [63, 78, 79].

- Th17, T-reg και ρευματοειδής αρθρίτιδα

Τα T<sub>H</sub>17-λεμφοκύτταρα είναι γνωστό ότι παίζουν σημαντικό ρόλο στην προσαρμοστική ανοσία. Τα CD4 + T-λεμφοκύτταρα, μετά την ενεργοποίηση και διαφοροποίηση τους, στους

διάφορους υπότυπους τους λαμβάνουν καθοριστικό ρόλο, όσων αφορά στην πρόκληση αυτοανοσίας. Τα Τα-ρυθμιστικά κύτταρα (T-regs) αποτελούν μια υπομάδα CD4 + T-λεμφοκύτταρα, των οποίων η λειτουργία είναι σημαντική όσων αφορά στη ρύθμιση των ανοσιακών αποκρίσεων έναντι λοιμώξεων, καρκινικών κυττάρων και στη διατήρηση της ανοσιακής ανοχής. Προκειμένου για την διαφοροποίηση τους είναι απαραίτητη η παρουσία της κυτταροκίνης TGFβ (transforming growth factor-β) και του μεταγραφικού παράγοντα FoxP3, ενώ τα T-regs παράγουν TGFβ και IL-10. Η κυριότερη λειτουργία των T-regs, είναι η καταστολή της φλεγμονώδους αντίδρασης, για παράδειγμα μετά από μια λοίμωξη, και αποφυγή της χρονιότητας της φλεγμονώδους αντίδρασης. Αυτό επιτελείται με διάφορους μηχανισμούς, όπως μέσω της έκφρασης των CTLA4, υποδοχέα της κυτταρικής επιφάνειας των T-λεμφοκυττάρων, ο οποίος ανταγωνίζεται ως θέσεις σύνδεσης των συνδιεργετικών μορίων ή μέσω της έκφρασης των ανασταλτικών κυτταροκινών IL-10 και TGFβ. Ενώ λοιπόν τα T-regs είναι επιφορτισμένα με τον περιορισμό της φλεγμονώδους αντίδρασης, μια άλλη υποομάδα των CD4 + T-λεμφοκυττάρων, τα Th17 παράγοντα, IL-17 φαίνεται να έχουν την αντίθετη ακριβώς λειτουργία. Συγκεκριμένα τα Th17 συμμετέχουν στην προστασία του οργανισμού έναντι μυκητιασικών και εξωκυττάρων βακτηριακών λοιμώξεων, ενώ διαδραματίζουν ρόλο κλειδί στις διαφορές φλεγμονώδεις αντιδράσεις και στην πρόκληση αυτοανοσίας. Τα Th17 διαφοροποιούνται από τα πρόδρομα Τα-λεμφοκύτταρα CD4+, χάρη στην παρουσία της κυτταροκίνης TGF-β με απαραίτητη προϋπόθεση την ταυτοχρονική παρουσία των IL-6 ή IL-21, καθώς επίσης και χάρη στην παρουσία μεταγραφικού παράγοντα RORγt, ενώ παράγουν έναν αριθμό κυτταροκινών (IL-17A, IL-17, IL-21, IL-22) [65, 68, 83].

Σύμφωνα με τα παραπάνω, γίνεται αντιληπτό ότι βασικό ρόλο στην πρόκληση ή μη των διαφόρων αυτοάνοσων ή χρόνιων φλεγμονωδών καταστάσεων, παίζει η διατήρηση της ισορροπίας μεταξύ Th17 και Tregs κυττάρων. Έχει αποδειχθεί ότι τα μονοπάτια ωρίμανσης των δύο αυτών υποομάδων των T-κυττάρων. Έχουν στενή σχέση μεταξύ τους. Πιο συγκεκριμένα, επί παρουσίας των προφλεγμονωδών κυτταροκινών IL-6 ή IL-21, φαίνεται ότι ο TGF-β επάγει την έκφραση του RORγt, ο οποίος όπως έχει ήδη αναφερθεί, οδηγεί στην διαφοροποίηση των Th17 κυττάρων, ενώ ταυτόχρονα αναστέλλεται η έκφραση του FoxP3 μέσω της δράσης του μεταγραφικού παράγοντα STAT3 (ενεργοποιείται από IL-6 ή IL-21). Η αναστολή αυτής της έκφρασης του FoxP3 οδηγεί σε μειωμένη διαφοροποίηση των Tregs κυττάρων και επομένως σε υπεροχή των Th17 [83]. Αντίθετα, όταν IL-6 και IL-21 απουσιάζουν το TGF-β επάγει την έκφραση του FoxP3. Ο οποίος περιορίζει την έκφραση του RORγt και συνεπώς αυξάνεται η παραγωγή των Tregs και όχι των Th17. Τα τελικά αποτέλεσμα αυτής της διεργασίας είναι η ρύθμιση και η διατήρηση της ανοσιακής ανοχής. τα ειδικά για διάφορα αυτοαντιγόνα Th17 σε συνδυασμό με το μειωμένο αριθμό ή τη λειτουργική ικανότητα των Tregs, φαίνεται να παίζουν σημαντικό ρόλο στην πρόκληση διαφόρων αυτοάνοσων και φλεγμονωδών νοσημάτων. Τέτοια παραδείγματα, αποτελούν η RA, ο συστηματικός ερυθρωματώδης λυκος, η σκλήρυνση κατά πλάκας, η ψωρίαση, οι φλεγμονώδεις εντερικές νόσοι [83].

Συγκεκριμένα για την RA, Th17 έχουν εντοπιστεί τόσο το αρθρικό υγρό των αρθρώσεων όσο και στο περιφερικό αίμα. Η συμμετοχή των Th17 στις προφλεγμονώδεις διεργασίες που λαμβάνουν χώρα στην παθολογία της RA, γίνεται μέσω της παραγωγής IL-17, η οποία οδηγεί σε παραγωγή IL-1β, TNFα, IL-6 και χημειοκινών [84-88]. Αυτές με τη σειρά τους έχουν σαν αποτέλεσμα τη συσσώρευση μακροφάγων και δενδριτικών κυττάρων στις πάσχουσες αρθρώσεις καθώς και την ενεργοποίηση ενζύμων (όπως οι διαφορές μεταλλοπρωτεϊνάσες) τα οποία είναι συνήθως υπεύθυνα για την δημιουργία των



χαρακτηριστικών αρθρικών διαβρώσεων [83-88]. Όσον αφορά τα Tregs ,υπάρχει μεγάλη διαφωνία σχετικά με τον αριθμό τους. Υπάρχουν μελέτες που αποδεικνύουν ότι ο αριθμός των Tregs σε ασθενείς με ΡΑ είναι μειωμένος, ενώ άλλες έχουν διαπιστώσει αύξηση των Tregs τα οποία όμως φαίνεται ότι έχουν μειωμένη λειτουργική ικανότητα.οφειλούμενη κατά πάσα πιθανότητα στην δράση της IL-21 (παράγεται απο τα Th17) ή τον TNFα ( παράγεται λόγω της IL-17 μειωμένη έκφραση FoxP3 [65, 68, 83-88] . Οι Wang et al [87] ωστόσο παρατήρησαν ότι ο λόγος Th17/Tregs είναι μειωμένος σε υγιείς και αυξανόμενος σε ασθενείς με ΡΑ [87].

Πρόσφατα , έχει περιγραφεί και ο ρόλος των Β-ρυθμιστικών λεμφοκυττάρων ( Bregs), ο οποίος θα συζητηθεί παρακατω.

### 3.3 Διάγνωση

Οι ασθενείς με RA παρουσιάζουν συνήθως πόνο και δυσκαμψία σε πολλαπλές αρθρώσεις. Οι καρποί, οι εγγύς μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις και οι μετακαρπαροφαλαγγικές αρθρώσεις είναι οι συχνότερα προσβεβλημένες στη ΡΑ. Η πρωινή δυσκαμψία που διαρκεί περισσότερο από μία ώρα υποδηλώνει ότι είναι φλεγμονώδους αιτιολογία προσβολή. Επίσης διόγκωση της άρθρωσης που οφείλεται σε υμενίτιδα μπορεί να είναι ορατή. Οι ασθενείς μπορεί επίσης να παρουσιάσουν άτυπες αρθραλγίες πριν από την εμφάνιση κλινικά εμφανούς αρθρικής διόγκωσης. Τα συστηματικά συμπτώματα της νόσου μπορεί να περιλαμβάνουν κόπωση, απώλεια βάρους και ήπια πυρετικά κύματα [60].

Η διάγνωση της ρευματοειδούς αρθρίτιδας βασίζεται στα παρακάτω κριτήρια

Υποψήφιοι για ΡΑ είναι ασθενείς οι οποίοι:

1. Έχουν μία τουλάχιστον προσβεβλημένη άρθρωση με κλινική εικόνα αρθρίτιδας
2. Η αρθρίτιδα να μην εξηγείται από άλλη υποκείμενη νόσο.

Η παρακάτω ταξινόμηση κατατάσσει έναν ασθενή ως πάσχων από ΡΑ αν έχει score  $\geq 6/10$ .

#### A. Προσβολή αρθρώσεων

Μία μεγάλη άρθρωση	0
Δύο έως 10 μεγάλες αρθρώσεις	1
Μία έως 3 μικρές αρθρώσεις (με ή χωρίς προσβολή μεγάλων αρθρώσεων)	2
Τέσσερις έως 10 μικρές αρθρώσεις (με ή χωρίς προσβολή μεγάλων αρθρώσεων)	3
>10 αρθρώσεις (τουλάχιστον μια μεγάλη άρθρωση)	5

#### B. Ανοσολογικός έλεγχος (τουλάχιστον μία εξέταση θετική χρειάζεται για την ταξινόμηση)

Αρνητικός RF και αρνητικά ACPA	0
Ασθενώς θετικός RF ή ασθενώς θετικά ACPA	2
Εντόνως θετικός RF ή εντόνως θετικά ACPA	3

Γ. Δείκτες φλεγμονής (τουλάχιστον μία εξέταση θετική χρειάζεται για την ταξινόμηση)

Φυσιολογική CRP και φυσιολογική ΤΚΕ	0
Αυξημένη CRP ή ΤΚΕ	1

Δ. Διάρκεια Συμπτωμάτων

<6 εβδομάδες	0
≥6 εβδομάδες	1

Τα παραπάνω κριτήρια αφορούν στη διάγνωση και ταξινόμηση των νεοδιαγνωσθέντων ασθενών με ΡΑ. Επίσης, ασθενείς με διαβρωτική αρθρίτιδα και τυπική για ΡΑ και ιστορικό συμβατό με τα παραπάνω κριτήρια θα πρέπει να ταξινομηθούν στη ΡΑ και το ίδιο ισχύει για ασθενείς με μακροχρόνια πορεία νόσου, συμπεριλαμβανομένων αυτών με ανενεργό μορφή (με ή χωρίς θεραπεία) [60].

Η διαφορική διάγνωση των ασθενών με ΡΑ διαφέρει ανάλογα με την κλινική εικόνα της νόσου, αλλά συνήθως περιλαμβάνει καταστάσεις όπως συστηματικός ερυθηματώδης λύκος, η ψωριασική αρθρίτιδα και η ουρική αρθρίτιδα. Αν και οι ασθενείς με score μικρότερο από 6 κατατάσσονται ως μη έχοντες ΡΑ, η κατάστασή τους μπορεί να αξιολογηθεί εκ νέου στο μέλλον και να αλλάξει την διάγνωση [60].

Η προσβολή των αρθρώσεων αναφέρεται σε οποιαδήποτε διογκωμένη ή ευαίσθητη άρθρωση στην κλινική εξέταση, η οποία επιβεβαιώνεται και με απεικονιστικά ευρήματα. Οι άπω μεσοφαλαγγικές αρθρώσεις, η πρώτη καρπομετακάρπια και η πρώτη μεταταρσοφαλαγγική άρθρωση αποκλείονται από την εξέταση, καθώς δεν προσβάλλονται από τη ΡΑ. Η κατηγοριοποίηση της προσβολής των αρθρώσεων γίνεται με βάση την θέση, τον αριθμό και τη συμμετρία ή όχι των προσβεβλημένων αρθρώσεων [60].

Ως μεγάλες αρθρώσεις θεωρούνται οι ώμοι, οι αγκώνες, τα ισχία, τα γόνατα και οι ποδοκνημικές. Ως μικρές αρθρώσεις θεωρούνται οι μετακαρποφαλαγγικές, οι εγγύς μεσοφαλαγγικές, οι 2<sup>η</sup> έως 5<sup>η</sup> μεταταρσοφαλαγγικές και οι καρποί [60].

### 3.4 Θεραπεία της Ρευματοειδούς αρθρίτιδας

Μετά την διάγνωση της RA και την αρχική αξιολόγηση, η θεραπεία πρέπει να ξεκινήσει άμεσα. Οι πρόσφατες κατευθυντήριες οδηγίες έχουν ασχοληθεί με τη διαχείριση της ΡΑ, αλλά η συμφωνία των ασθενών διαδραματίζει επίσης σημαντικό ρόλο. Υπάρχουν ειδικές σκέψεις για τις γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία, επειδή πολλά φάρμακα έχουν επιβλαβείς επιδράσεις στην εγκυμοσύνη. Οι στόχοι της θεραπείας περιλαμβάνουν την ελαχιστοποίηση του πόνου και της διόγκωσης των αρθρώσεων, την αποτροπή παραμορφώσεων (όπως η ωλένια απόκλιση) και ανάπτυξης ακτινογραφικών βλαβών (όπως οι διαβρώσεις, κύστεις κλπ), τη διατήρηση της ποιότητας ζωής (προσωπική και εργασιακή) και τον περιορισμό των εξω-αρθρικών εκδηλώσεων. Τα τροποποιητικά της νόσου αντιρευματικά φάρμακα (disease-modifying antirheumatic drugs-DMARDs) αποτελούν την θεραπεία πρώτης γραμμής για τους ασθενείς με ΡΑ [60].

- Τα **DMARDs** μπορεί να είναι βιολογικά ή μη βιολογικά. Οι βιολογικοί παράγοντες περιλαμβάνουν μονοκλωνικά αντισώματα και ανασυνδυασμένους υποδοχείς για την παρεμπόδιση της δράσης των κυτταροκινών που προάγουν την κινητοποίηση του καταρράκτη της φλεγμονής που είναι υπεύθυνος για την ανάπτυξη της ΡΑ. Η *μεθοτρεξάτη* θεωρείται ως θεραπεία πρώτης γραμμής σε ασθενείς με ενεργό ΡΑ, εκτός εάν αντενδείκνυται ή δεν είναι ανεκτή. Η εναλλακτική λύση της μεθοτρεξάτης είναι η *λεφλουνομίδη* (*Arava*), αν και είναι πιο συχνές οι ανεπιθύμητες ενέργειες κυρίως από το γαστρεντερικό. Η *σουλφασαλαζίνη* (*Azulfidine*) ή η *υδροξυχλωροκίνη* (*Plaquenil*) συνιστάται ως μονοθεραπεία σε ασθενείς με χαμηλή ενεργότητα νόσου ή χωρίς κακούς προγνωστικούς δείκτες (π.χ. οροαρνητική, μη διαβρωτική ΡΑ). Η συνδυασμένη θεραπεία με δύο ή περισσότερα DMARDs είναι πιο αποτελεσματική από τη μονοθεραπεία. Ωστόσο, οι ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι περισσότερες. Εάν η ΡΑ δεν είναι καλά ελεγχόμενη με ένα μη βιολογικό DMARD, θα πρέπει να ξεκινήσει βιολογικό DMARD. Οι αναστολείς του TNF-α είναι η πρώτη γραμμή βιολογικής θεραπείας και είναι η πιο μελετημένη από αυτούς τους παράγοντες. Εάν οι αναστολείς του TNF-α είναι αναποτελεσματικοί, μπορούν να εξεταστούν επιπλέον βιολογικές θεραπείες. Δεν συνιστάται ταυτόχρονη χρήση περισσότερων από ένα βιολογικό παράγοντα (π.χ., adalimumab με abatacept, λόγω αυξημένων πιθανοτήτων εμφάνισης ανεπιθύμητων ενεργειών).
- **ΜΣΑΦ και Κορτικοστεροειδή:** Η φαρμακευτική θεραπεία της ΡΑ μπορεί να περιλαμβάνει τα μη στεροειδή αντιφλεγμονώδη φάρμακα (ΜΣΑΦ) και τα από του στόματος, ενδομυϊκά ή ενδοαρθρικά κορτικοστεροειδή για τον έλεγχο του πόνου και της φλεγμονής. Στην ιδανική περίπτωση, τα ΜΣΑΦ και τα κορτικοστεροειδή χρησιμοποιούνται μόνο για βραχυπρόθεσμη διαχείριση της νόσου. Τα DMARDs είναι η προτιμώμενη θεραπεία.

### 3.5 Πρόγνωση

Οι ασθενείς με ΡΑ ζουν τρία έως 12 χρόνια λιγότερο από τον γενικό πληθυσμό. Η αυξημένη θνησιμότητα σε αυτούς τους ασθενείς οφείλεται κυρίως σε γρηγορότερη εμφάνιση καρδιαγγειακής νόσου, ειδικά σε άτομα με εντονότερη κλινική εικόνα και χρόνια φλεγμονή. Οι σχετικά νέες βιολογικές θεραπείες μπορούν να αναστρέψουν την πρόοδο της αθηροσκλήρωσης και να επεκτείνουν το προσδόκιμο επιβίωσης των ασθενών με ΡΑ.

### 3.6 Ρευματοειδής αρθρίτιδα και Περιοδοντίτιδα

Η περιοδοντική νόσος/περιοδοντίτιδα είναι μια φλεγμονώδης κατάσταση που προκαλείται από παθογόνους μικροοργανισμούς οι οποίοι χαρακτηριστικά σχηματίζουν τη βιομεμβράνη της πλάκας μεταξύ των οδόντων, γεγονός που οδηγεί σε ουλίτιδα και νοσηρότητα της περιοχής. Η Περιοδοντίτιδα αποτελεί ένα σημαντικό πρόβλημα δημόσιας υγείας. Προκαλείται από περίπου 20 διαφορετικά βακτηριακά είδη, συμπεριλαμβανομένου του *Porphyromonas gingivalis*, το οποίο είναι ένα από τα κοινά βακτηρίδια [63, 78, 79]. Η περιοδοντίτιδα που προκαλείται από Gram-αρνητικά αναερόβια βακτήρια είναι μια κοινή χρόνια φλεγμονώδης νόσος της στοματικής κοιλότητας που προσβάλλει δομές που στηρίζουν τα δόντια στη θέση τους. Μια μελέτη που δημοσιεύτηκε το 2005 διαπίστωσε ότι περίπου το 15% έως 20% του ανθρώπινου πληθυσμού είχε περιοδοντίτιδα. Το 2010, πραγματοποιήθηκε άλλη μελέτη σε μια μεγαλύτερη ηλικιακή ομάδα (άτομα 65 ετών και άνω) που διαπίστωσε ότι περίπου το 64% είχε μέτρια ή σοβαρή περιοδοντίτιδα στην Αμερική. Μια άλλη πρόσφατη μελέτη εκτιμά ότι περίπου το 90% του πληθυσμού των ΗΠΑ είχε προβλήματα στοματικής υγιεινής, με το 47% να έχει περιοδοντίτιδα (ήπιο 8,7%, μέτριο 30,0% και σοβαρό 8,5%). Η περιοδοντίτιδα μεταβάλλει τον συνδετικό ιστό και τα οστά που στηρίζουν τους οδόντες, με αποτέλεσμα την απώλεια των δοντιών σε ενήλικες [63, 78, 79].

Έχει αναφερθεί μια παθογενετική συσχέτιση μεταξύ της περιοδοντίτιδας και της ΡΑ από το 1982. Πρόσφατα, στη βιβλιογραφία έχει τονιστεί μια ισχυρή σχέση μεταξύ των δύο νοσημάτων. Και οι δύο έχουν τους ίδιους γενετικούς παράγοντες κινδύνου, παράγοντες λοίμωξης (π.χ. βακτήρια), συνήθειες διαβίωσης (π.χ., κάπνισμα). Οι ασθενείς με ΡΑ έχουν υψηλή συχνότητα εμφάνισης περιοδοντίτιδας, καθώς και αντισωμάτων έναντι ενός βακτηρίου που εμπλέκονται στην πρόκληση περιοδοντικής νόσου. Η σχέση μεταξύ των δύο νοσημάτων αναλύεται με περισσότερη λεπτομέρεια παρακάτω [63, 78, 79].

#### 4. Αποτελέσματα Ανασκόπησης:

A. Για τους σκοπούς της συγκεκριμένης εργασίας πραγματοποιήθηκε ανασκόπηση της βιβλιογραφίας με τη χρήση του ιστότοπου Pubmed.

Αρχικά μας ενδιέφερε να παρατηρήσουμε τον αριθμό των μελετών που έχουν πραγματοποιηθεί σχετικά με την επίδραση της κουρκουμίνης ή του τουμερικού οξέος στα διάφορα αυτοάνοσα νοσήματα και ιδιαίτερα στη Ρευματοειδή αρθρίτιδα. Συγκεκριμένα μας ενδιέφερε οι μελέτες αυτές να είναι πειραματικές και να αφορούν είτε σε ζωικά μοντέλα αυτοάνοσων ασθενειών είτε σε ανθρώπους (κλινικές μελέτες), ενώ αποκλείστηκαν από την αναζήτηση άρθρα τα οποία αποτελούσαν ανασκοπήσεις της βιβλιογραφίας (reviewarticles). Για το σκοπό χρησιμοποιήθηκε σαν κατεύθυνση η λίστα των αυτοάνοσων νοσημάτων που είναι αναρτημένη στην ιστοσελίδα του Αμερικάνικου οργανισμού αυτοάνοσων νοσημάτων (AmericanAutoimmuneRelatedDiseasesAssociation – AARDA) (<https://www.aarda.org/diseaselist>). Η λίστα αυτή περιλαμβάνει 144 διαφορετικά αυτοάνοσα νοσήματα. Ο αριθμός των μελετών που ασχολήθηκαν με την επίδραση της κουρκουμίνης ανά νόσημα φαίνεται στον Πίνακα 1.

Πίνακας 1:

No.	DISEASE	CURCUMIN STUDY	STUDY & CURCUMIN παρατηρήσεις 1	STUDY & CURCUMIN παρατηρήσεις 2
1	<a href="#">Addison's disease</a>	no	0	0
2	<a href="#">Agammaglobulinemia</a>	no	0	0
3	<a href="#">Alopecia areata</a>	no	0	0
4	<a href="#">Amyloidosis</a>	yes	8	4
5	<a href="#">Ankylosing spondylitis</a>	yes	1	1
6	<a href="#">Anti-GBM/Anti-TBM nephritis</a>	no	0	1-yes
7	<a href="#">Antiphospholipid syndrome</a>	yes	3	3
8	<a href="#">Autoimmune angioedema</a>	no	0	0
9	<a href="#">Autoimmune dysautonomia</a>	no	0	0
10	<a href="#">Autoimmune encephalomyelitis</a>	yes	3	3
11	<a href="#">Autoimmune hepatitis</a>	yes	2	1
12	<a href="#">Autoimmune inner ear disease (AIED)</a>	no	0	0
13	<a href="#">Autoimmune myocarditis</a>	yes	6	5
14	<a href="#">Autoimmune pancreatitis</a>	yes	1	0
15	<a href="#">Autoimmune retinopathy</a>	yes	1	1

16	<a href="#">Autoimmune urticaria</a>	no	0	0
17	<a href="#">Axonal &amp; neuronal neuropathy (AMAN)</a>	no	0	0
18	<a href="#">Baló disease</a>	no	0	0
19	<a href="#">Behcet's disease</a>	no	0	0
20	<a href="#">Benign mucosal pemphigoid</a>	no	0	0
21	<a href="#">Bullous pemphigoid</a>	no	0	0
22	<a href="#">Castleman disease (CD)</a>	no	0	0
23	<a href="#">Celiac disease</a>	yes	1	0
24	<a href="#">Chagas disease</a>	yes	3	
25	<a href="#">Chronic inflammatory demyelinating polyneuropathy (CIDP)</a>	no	0	0
26	<a href="#">Chronic recurrent multifocal osteomyelitis (CRMO)</a>	no	0	0
27	<a href="#">Churg-Strauss</a>	no	0	0
28	<a href="#">Cicatrical pemphigoid</a>	no	0	0
29	<a href="#">Cogan's syndrome</a>	no	0	0
30	<a href="#">Cold agglutinin disease</a>	no	0	0
31	<a href="#">Congenital heart block</a>	no	0	0
32	<a href="#">Coxsackie myocarditis</a>	no	0	0
33	<a href="#">CREST syndrome</a>	no	0	0
34	<a href="#">Crohn's disease</a>	no		yes
35	<a href="#">Dermatitis herpetiformis</a>	no	0	0
36	<a href="#">Dermatomyositis</a>	no	0	0
37	<a href="#">Devic's disease (neuromyelitis optica)</a>	no	0	0
38	<a href="#">Discoid lupus</a>	no	0	0
39	<a href="#">Dressler's syndrome</a>	no	0	0
40	<a href="#">Endometriosis</a>	yes	5	3
41	<a href="#">Eosinophilic esophagitis (EoE)</a>	no	0	0
42	<a href="#">Eosinophilic fasciitis</a>	no	0	0

43	<a href="#">Erythema nodosum</a>	no	0	0
44	<a href="#">Essential mixed cryoglobulinemia</a>	no	0	0
45	<a href="#">Evans syndrome</a>	yes	1	0
46	<a href="#">Fibromyalgia</a>	no	0	0
47	<a href="#">Fibrosing alveolitis</a>	yes	20	6
48	<a href="#">Giant cell arteritis (temporal arteritis)</a>	no	0	0
49	<a href="#">Giant cell myocarditis</a>	no	0	0
50	<a href="#">Glomerulonephritis</a>	yes	7	4
51	<a href="#">Goodpasture's syndrome</a>	no	0	0
52	<a href="#">Granulomatosis with Polyangiitis</a>	no	0	0
53	<a href="#">Graves' disease</a>	yes	1	0
54	<a href="#">Guillain-Barre syndrome</a>	yes	1	1
55	<a href="#">Hashimoto's thyroiditis</a>	yes	1	0
56	<a href="#">Hemolytic anemia</a>	yes	11	0
57	<a href="#">Henoch-Schonlein purpura (HSP)</a>	no	0	0
58	<a href="#">Herpes gestationis or pemphigoid gestationis (PG)</a>	no	0	0
59	<a href="#">Hypogammaglobulinemia</a>	no	0	0
60	<a href="#">IgA Nephropathy</a>	no	0	0
61	<a href="#">IgG4-related sclerosing disease</a>	no	0	0
62	<a href="#">Immune thrombocytopenic purpura (ITP)</a>	no	0	0
63	<a href="#">Inclusion body myositis (IBM)</a>	no	0	0
64	<a href="#">Interstitial cystitis (IC)</a>	no	0	0
65	<a href="#">Juvenile arthritis</a>	no	0	0
66	<a href="#">Juvenile diabetes (Type 1 diabetes)</a>	yes	17	21
67	<a href="#">Juvenile myositis (JM)</a>	no	0	0
68	<a href="#">Kawasaki disease</a>	yes	1	0

69	<a href="#">Lambert-Eaton syndrome</a>	no	0	0
70	<a href="#">Leukocytoclastic vasculitis</a>	no	0	0
71	<a href="#">Lichen planus</a>	yes	12	7
72	<a href="#">Lichen sclerosus</a>	no	0	0
73	<a href="#">Ligneous conjunctivitis</a>	no	0	0
74	<a href="#">Linear IgA disease (LAD)</a>	no	0	0
75	<a href="#">Lupus</a>	yes	12	4
76	<a href="#">Lyme disease chronic</a>	no	0	0
77	<a href="#">Meniere's disease</a>	no	0	0
78	<a href="#">Microscopic polyangiitis (MPA)</a>	no	0	0
79	<a href="#">Mixed connective tissue disease (MCTD)</a>	no	0	0
80	<a href="#">Mooren's ulcer</a>	no	0	0
81	<a href="#">Mucha-Habermann disease</a>	no	0	0
82	<a href="#">Multiple sclerosis</a>	yes	11	1
83	<a href="#">Myasthenia gravis</a>	yes	2	1
84	<a href="#">Myositis</a>	yes	1	0
85	<a href="#">Narcolepsy</a>	no	0	0
86	<a href="#">Neuromyelitis optica</a>	no	0	0
87	<a href="#">Neutropenia</a>	yes	2	0
88	<a href="#">Ocular cicatricial pemphigoid</a>	no	0	0
89	<a href="#">Optic neuritis</a>	no	0	0
90	<a href="#">Palindromic rheumatism (PR)</a>	no	0	0
91	<a href="#">PANDAS</a>	no	0	0
92	<a href="#">Paraneoplastic cerebellar degeneration (PCD)</a>	no	0	0
93	<a href="#">Paroxysmal nocturnal hemoglobinuria (PNH)</a>	no	0	0
94	<a href="#">Parry Romberg syndrome</a>	no	0	0
95	<a href="#">Pars planitis (peripheral uveitis)</a>	no	0	0



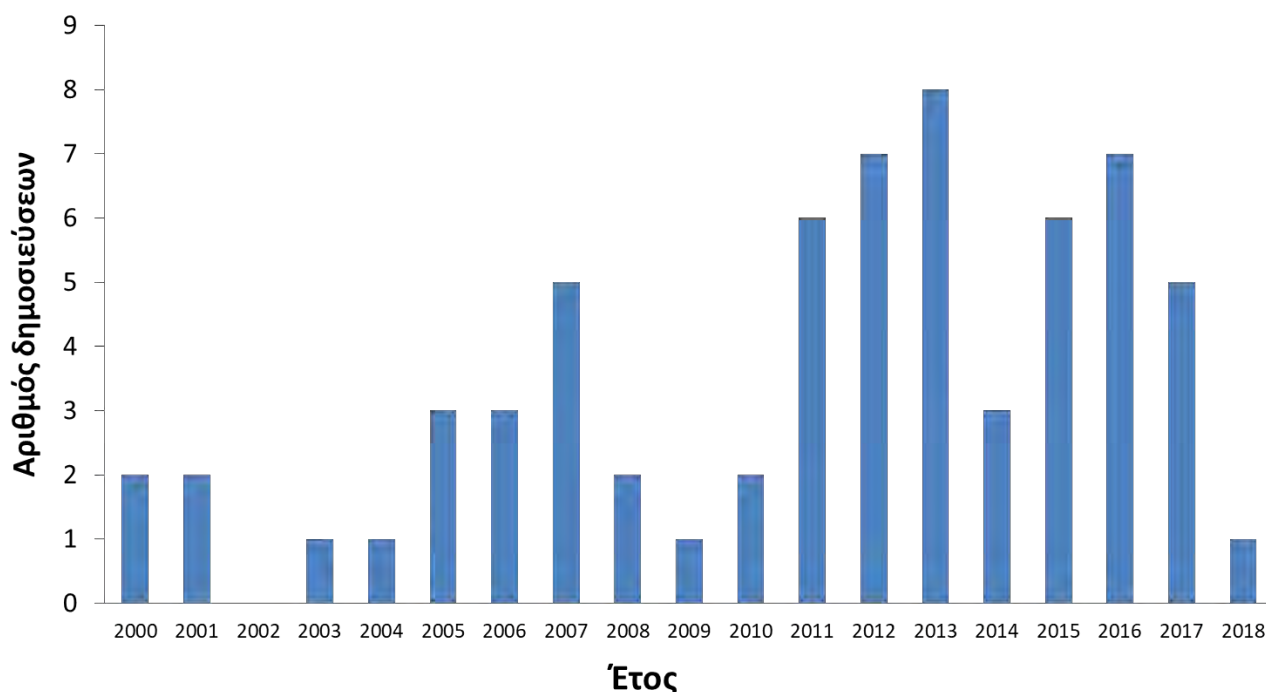
96	<a href="#">Parsonnage-Turner syndrome.</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
97	<a href="#">Pemphigus</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
98	<a href="#">Peripheral neuropathy</a>	yes	<b>59</b>	<b>1</b>
99	<a href="#">Perivenous encephalomyelitis</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
100	<a href="#">Pernicious anemia (PA)</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
101	<a href="#">POEMS syndrome</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
102	<a href="#">Polyarteritis nodosa</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
103	<a href="#">Polyglandular syndromes type I, II, III</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
104	<a href="#">Polymyalgia rheumatica</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
105	<a href="#">Polymyositis</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
106	<a href="#">Postmyocardial infarction syndrome</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
107	<a href="#">Postpericardiotomy syndrome</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
108	<a href="#">Primary biliary cirrhosis</a>	yes	<b>2</b>	<b>0</b>
109	<a href="#">Primary sclerosing cholangitis</a>	yes	<b>2</b>	<b>1</b>
111	<a href="#">Psoriasis</a>	yes	<b>66</b>	<b>20</b>
112	<a href="#">Psoriatic arthritis</a>	yes	<b>2</b>	<b>0</b>
113	<a href="#">Pure red cell aplasia (PRCA)</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
114	<a href="#">Pyoderma gangrenosum</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
115	<a href="#">Raynaud's phenomenon</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
116	<a href="#">Reactive Arthritis</a>	yes	<b>9</b>	<b>2</b>
117	<a href="#">Reflex sympathetic dystrophy</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>

118	<a href="#">Relapsing polychondritis</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
119	<a href="#">Restless legs syndrome (RLS)</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
120	<a href="#">Retroperitoneal fibrosis</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
121	<a href="#">Rheumatic fever</a>	yes	<b>1</b>	<b>0</b>
122	<a href="#">Rheumatoid arthritis</a>	yes	<b>28</b>	<b>22</b>
123	<a href="#">Sarcoidosis</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
124	<a href="#">Schmidt syndrome</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
125	<a href="#">Scleritis</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
126	<a href="#">Scleroderma</a>	yes	<b>5</b>	<b>2</b>
127	<a href="#">Sjogren's syndrome</a>	yes	<b>2</b>	<b>2</b>
128	<a href="#">Sperm &amp; testicular autoimmunity</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
129	<a href="#">Stiff person syndrome (SPS)</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
130	<a href="#">Subacute bacterial endocarditis (SBE)</a>	no	<b>0</b>	<b>yes 1</b>
131	<a href="#">Susac's syndrome</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
132	<a href="#">Sympathetic ophthalmia (SO)</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
133	<a href="#">Takayasu's arteritis</a>	yes	<b>1</b>	<b>1</b>
134	<a href="#">Temporal arteritis/Giant cell arteritis</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
135	<a href="#">Thrombocytopenic purpura (TTP)</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
136	<a href="#">Tolosa-Hunt syndrome (THS)</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
137	<a href="#">Transverse myelitis</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
138	<a href="#">Type 1 diabetes</a>	yes	<b>26</b>	<b>21</b>
139	<a href="#">Ulcerative colitis (UC)</a>	yes	<b>25</b>	<b>19</b>
140	<a href="#">Undifferentiated connective tissue disease (UCTD)</a>	no	<b>0</b>	<b>0</b>
141	<a href="#">Uveitis</a>	yes	<b>12</b>	<b>yes</b>
142	<a href="#">Vasculitis</a>	yes	<b>2</b>	<b>yes</b>
143	<a href="#">Vitiligo</a>	yes	<b>8</b>	<b>yes</b>

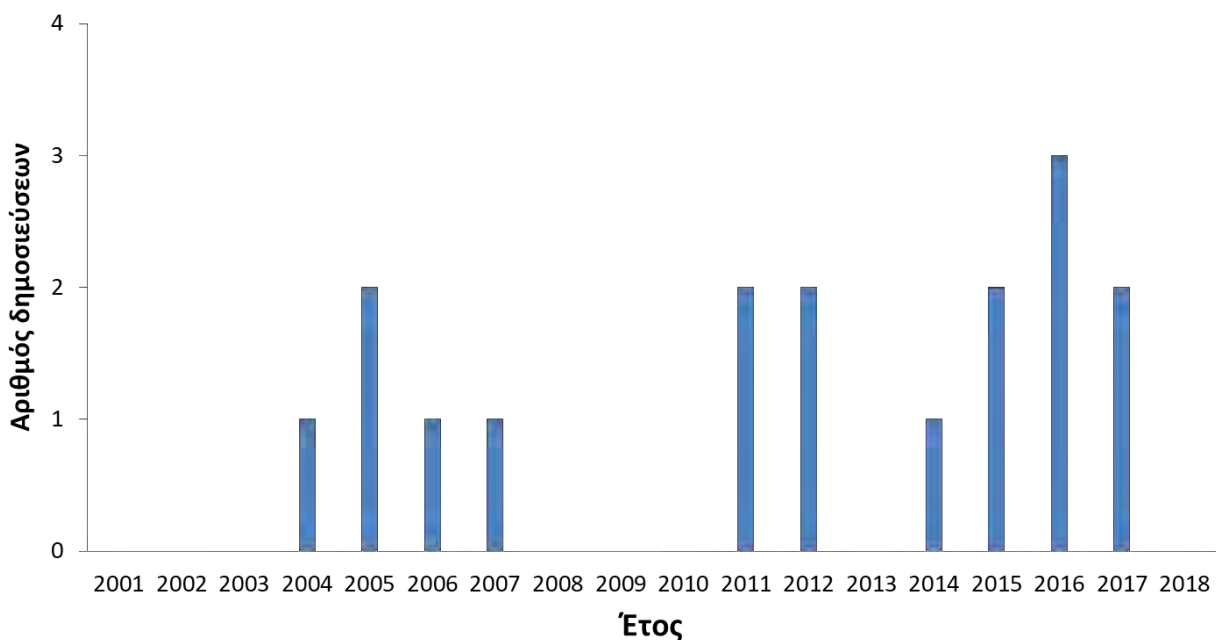
144	<a href="#">Wegener's granulomatosis (or Granulomatosis with Polyangiitis (GPA))</a>	no	0	0
-----	--	----	---	---

Όπως φαίνεται στον αναλυτικό πίνακα στις περισσότερες περιπτώσεις ο αριθμός των μελετών στην αρχική αναζήτηση ανά ασθένεια μειώθηκε ,όταν προσεκτική ανάγνωση των άρθρων οδήγησε σε άρθρα μελετών, που τελικά δεν είχαν άμεση σχέση. Για παράδειγμα, στην ψωρίαση η αρχική αναζήτηση, έδωσε αποτελέσματα για συνολικά 66 άρθρα, αλλά μετά από προσεκτική ανάγνωση αυτών, μόνο 20 ήταν σχετικά με τη νόσο.

Στη συνέχεια η ανασκόπηση επικεντρώθηκε στις μελέτες οι οποίες αφορούσαν στη επίδραση της κουρκουμίνης στη ΡΑ. Οι λέξεις κλειδιά που χρησιμοποιήθηκαν κατά την αναζήτηση στο Pubmed ήταν: *curcumin and rheumatoid arthritis*, *curcumin and RA*, *turmeric acid and rheumatoid arthritis*, *turmeric acid and RA*, *curcuma longa and rheumatoid arthritis*, *curcuma longa and RA*. Καταμετρήθηκαν άρθρα τα οποία αποτελούσαν ανασκοπήσεις βιβλιογραφίας καθώς και όσα παρουσίαζαν αποτελέσματα πειραματικών μελετών. Συνολικά βρέθηκαν 66 αποτελέσματα από το 1980 μέχρι το 2018. Συγκεκριμένα το 1980 υπήρχε ένα μόνο άρθρο, ενώ από το 1980 μέχρι το 1999 κανένα σχετικό άρθρο. Επομένως όλα τα υπόλοιπα (65) άρθρα δημοσιεύθηκαν από το 2000 έως το 2018. Η κατανομή τους ανά έτος δημοσίευσης φαίνεται στην Εικόνα 4. Από τα 66 αυτά άρθρα μόνο τα 18 φάνηκε ότι αφορούσαν αποκλειστικά και μόνο την επίδραση της κουρκουμίνης στη ΡΑ (Εικόνα 5), ενώ από τα υπόλοιπα τα περισσότερα αναφερόντουσαν γενικά στην κουρκουμίνη και στις επιδράσεις της σε διάφορα νοσήματα.



Εικόνα 4: Αριθμός δημοσιεύσεων σχετικών με την επίδραση της κουρκουμίνης στην Ρευματοειδή Αρθρίτιδα ανά έτος, έπειτα από την αρχική αναζήτηση .



Εικόνα 5: Αριθμός δημοσιεύσεων σχετικών με την επίδραση της Κουρκουμίνης στην Ρευματοειδή Αρθρίτιδα ανά έτος, έπειτα από επιλογή των σχετικών με την αναζήτηση άρθρων.

Β. Κατά τη διάρκεια εκπόνησης της συγκεκριμένης εργασίας και από την ανασκόπηση της βιβλιογραφίας προέκυψε δημοσίευση η οποία έχει να κάνει με την ευεργετική δράση της κουρκουμίνης όσον αφορά την ΡΑ και τη σχέση της με την περιοδοντίτιδα. Παρακάτω ακολουθεί η μετάφραση του εν λόγω άρθρου το οποίο έχει δημοσιευθεί σε Αγγλική γλώσσα.

**Τίτλος: Η Κουρκουμίνη στην αντιμετώπιση της περιοδοντίτιδας και της πρώιμης ACPA θετικής ρευματοειδούς αρθρίτιδας: «Με ένα σμπάρο δύο τρυγόνια»**

#### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ:**

Προτείνουμε την κουρκουμίνη ως μέσο πρόληψης για την αποφυγή / αντιμετώπιση της περιοδοντίτιδας (PD) καθώς και ως ένα φυσικό ανοσοκατασταλτικό για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (ΡΑ). Η PD, κυρίως προκαλούμενη από το *Porphyromonas gingivalis*, το οποίο σχηματίζει βιομεμβράνη (biofilm) και ακολούθως τερηδόνα, είναι ένα σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας και ένας παράγοντας κινδύνου για την ανάπτυξη ΡΑ στον άνθρωπο. Το *p. gingivalis* έχει αποδειχθεί ότι προκαλεί σε πειραματικό επίπεδο αυτοάνοση αρθρίτιδα σε ζωικά μοντέλα, ενώ στον άνθρωπο μπορεί να επάγει την παραγωγή κίτρουλινοποιημένων πεπτιδίων, που όχι μόνο αποτελούν στόχο αντι-κίτρουλινωμένων αντισωμάτων (ACPA), αλλά επίσης ενοχοποιούνται στην εμφάνιση αυτοδραστικών αποκρίσεων και ανάπτυξη ασθενειών. Η κουρκουμίνη φαίνεται να έχει αποτελεσματική αντιβακτηριακή δράση ενάντια στη λοίμωξη από το *P.gingivalis* και στο σχηματισμό βιομεμβρανών. Εκτός από τις αντιβακτηριακές, αντιοξειδωτικές και αντιφλεγμονώδεις

δράσεις της, η κουργουμίνη ασκεί τις ανοσοκατασταλτικές της ιδιότητες, μέσω της αναστολής των προ-φλεγμονωδών Th17 αποκρίσεων και της επαγωγής των ρυθμιστικών T κυττάρων και κατά συνέπεια την καταστολή της αυτοανοσίας. Παρουσιάζουμε λοιπόν την κουργουμίνη ως ένα φυσικό προϊόν για τη διαχείριση τόσο της PD όσο και της αυτοδραστικότητας που σχετίζεται με την RA, πιθανώς επίσης και ως ένα προληπτικό μέτρο για την πρόωμη RA ή για άτομα με υψηλό κίνδυνο ανάπτυξης RA.

**Λέξεις-κλειδιά:** αυτοαντισώματα, ουλίτιδα, λοίμωξη, περιοδοντίτιδα, ρευματοειδής αρθρίτιδα, ρευματικές παθήσεις

## **1. ΕΙΣΑΓΩΓΗ**

**Η ρευματοειδής αρθρίτιδα (RA):** είναι μια αυτοάνοση ρευματική ασθένεια που χαρακτηρίζεται από ανοσοεπαγόμενη φλεγμονή των αρθρώσεων, η οποία οδηγεί σε καταστροφή των αρθρώσεων, απώλεια της λειτουργικότητάς τους και αναπηρία, αν αφαιρεθεί χωρίς θεραπεία [64, 65, 89]. Στην πραγματικότητα, η διάβρωση των αρθρώσεων μπορεί να αναπτυχθεί νωρίς, κατά τη διάρκεια των πρώτων 3 μηνών της νόσου, σε 25% των ασθενών με RA και κυρίως κατά τη διάρκεια των πρώτων 2 ετών της νόσου [90].

Η ανοσοπαθογένεια της RA έχει ερευνηθεί εκτενώς και είναι πλέον γνωστό ότι γενετικοί παράγοντες, κυρίως αλληλόμορφα του κοινού επιτόπου HLA-DRB1 (HLA-DRB1SE) [71, 72], επιγενετικοί και περιβαλλοντικοί παράγοντες εμπλέκονται στην ανάπτυξη της νόσου [64, 65, 79, 89, 91, 92]. Με ανοσοπαθολογικούς όρους, προ-φλεγμονώδη Th1 και B κύτταρα καθώς και προ-φλεγμονώδεις διαλυτοί μεσολαβητές (TNF-α, IFN-γ, IL-6) εμπλέκονται στην παθογένεση της νόσου [93]. Η καλύτερη κατανόηση των βασικών μηχανισμών της νόσου έχει οδηγήσει στη θεραπευτική αντιμετώπισή της με συνθετικά νοσοτροποποιητικά αντιρευματικά φάρμακα (sDMARD) και νέους βιολογικούς παράγοντες, που στοχεύουν σε συγκεκριμένα μόρια που εμπλέκονται στην παθογένεια της νόσου, τα οποία μπορούν να αποτρέψουν την καταστροφή των αρθρώσεων και την εξέλιξη της νόσου βελτιώνοντας έτσι την πρόγνωση της νόσου [64, 91, 93-95]. Δεδομένου ότι αυτές οι θεραπείες μπορεί να έχουν πιθανές τοξικές ανεπιθύμητες ενέργειες, είναι πολύ σημαντικό για τους ιατρούς η διάγνωση να γίνεται έγκαιρα και με ακρίβεια, και κυρίως όσον αφορά τις πιο επιθετικές μορφές της νόσου, προκειμένου να επιλεγεί η κατάλληλη θεραπεία για τους ασθενείς [96, 97].

## **2. Η κουργουμίνη ως φάρμακο για τη θεραπεία της ρευματοειδούς αρθρίτιδας: δεδομένα που προέκυψαν από μελέτες σε ζώα**

Η κουργουμίνη, ένα παραδοσιακό γιατρικό και το κύριο κουργουμνοειδές που βρέθηκε στο μπαχαρικό turmeric, έχει χρησιμοποιηθεί για αιώνες για τη θεραπεία χρόνιων φλεγμονωδών ασθενειών [50, 98-100]. Πρόσφατες μελέτες έχουν αποδείξει, τον καθοριστικό ρόλο της κουργουμίνης στη θεραπεία των αυτοάνοσων νοσημάτων [100-103], συμπεριλαμβανομένης της πειραματικής αυτοάνοσης αρθρίτιδας, που αποτελεί το ζωικό μοντέλο της ρευματοειδούς αρθρίτιδας (RA) [104-119]. Το πώς η κουργουμίνη ασκεί το ευεργετικό της αποτέλεσμα στην πειραματική αρθρίτιδα βρίσκεται υπό έρευνα [104-119]. Φαίνεται ότι η κουργουμίνη έχει την ικανότητα να μειώνει τα προ-φλεγμονώδη κύτταρα Th1 και Th17 και να αυξάνει τα ρυθμιστικά T κύτταρα (Tregs) [104-120] (Σχήμα I). Πρόσφατα στοιχεία δείχνουν ότι η ταυτόχρονη επίδραση στα Th17 / Treg (μειώνοντας τα Th17 κύτταρα και αυξάνοντας τα

Tregs) με τη χορήγηση κυττάρων που παράγουν IL-10 (Bregs), μπορεί να καταστείλει την επαγόμενη από κολλαγόνο αρθρίτιδα (CIA) και ως εκ τούτου τα Bregs που παράγουν IL-10, μπορούν να αποτελέσουν μια πολλά υποσχόμενη θεραπευτική παρέμβαση για διάφορες αυτοάνοσες ρευματικές παθήσεις (ARDs) που προκαλούνται από τη μεσολάβηση των T κυττάρων, όπως η RA [121-123]. Επί του παρόντος, δεν υπάρχει διαθέσιμο εγκεκριμένο φάρμακο ικανό να ρυθμίζει αποτελεσματικά την ισορροπία μεταξύ Th17 / Treg / Breg in vivo σε ασθενείς με RA. Η κουρκουμίνη, ως ένας βιοδραστικός ανοσοτροποποιητικός παράγοντας, έχει καλά τεκμηριωμένες δράσεις εναντίον πολλαπλασιαζόμενων λεμφοκυτταρικών πληθυσμών [124], ωστόσο ο ρόλος της στη διαμόρφωση των αποκρίσεων Th17 / ρυθμιστικών κυττάρων στα ARDs παραμένει σε μεγάλο βαθμό ανεξερεύνητος. Παρόλα αυτά, υπάρχουν μελέτες σε ποντίκια με πειραματικά μοντέλα αρθρίτιδας που διερευνούν το ρόλο της κουρκουμίνης και αυτά συνοψίζονται στον Πίνακα I.

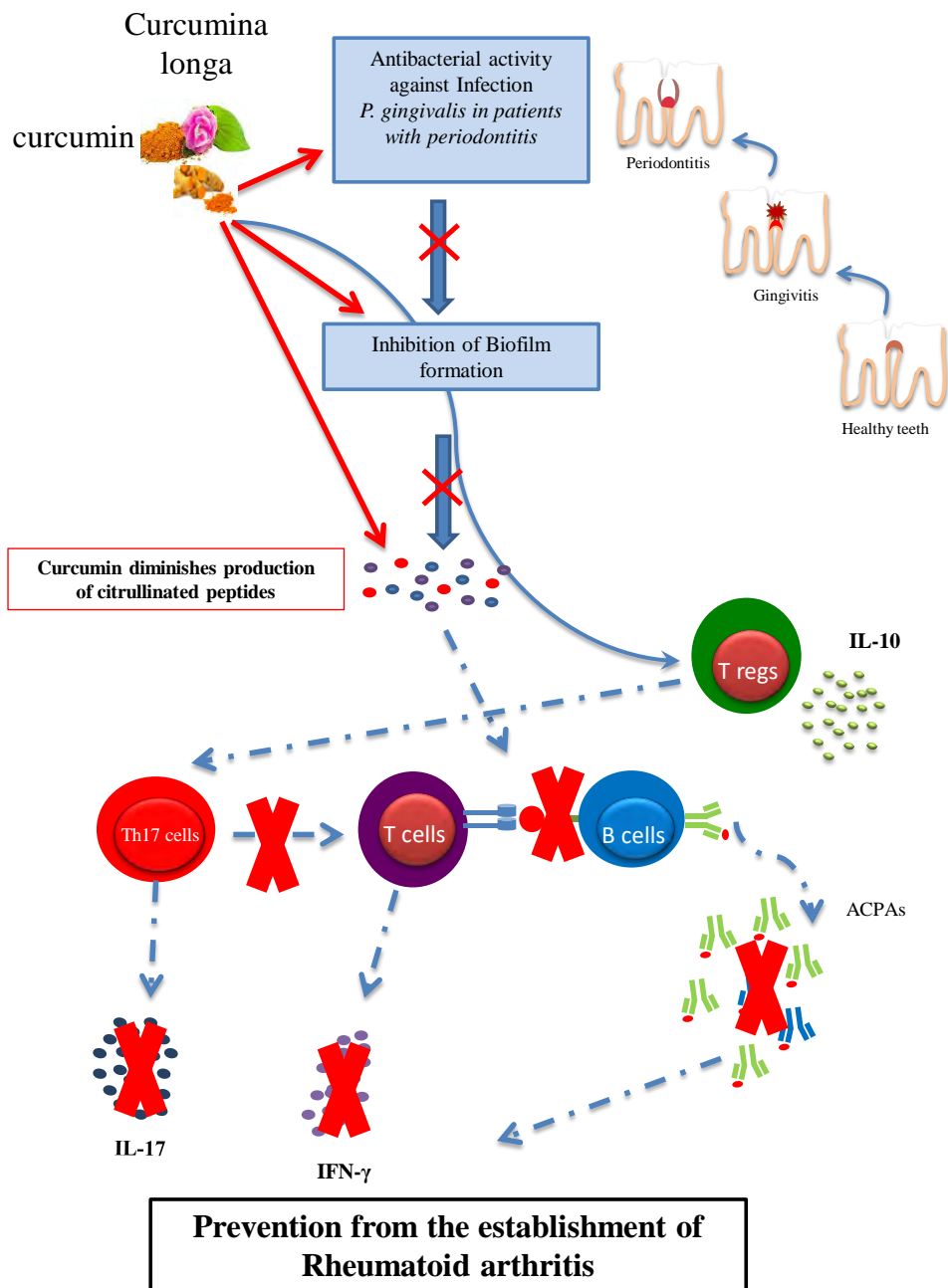
**Πίνακας I:** Βιολογικές επιδράσεις της κουρκουμίνης σε ζωικά μοντέλα πειραματικής αρθρίτιδας

<u>Ζωικά Μοντέλα</u>	<u>Βιολογικό αποτέλεσμα I</u>	<u>Βιολογικό αποτέλεσμα II</u>	<u>ΑΝΑΦΟΡΕΣ</u>
CIA-μοντέλο ποντικίου	Καταστέλλει την φλεγμονώδη απόκριση και εξασθενεί τα CIAστοχεύοντας στον "άξονα του εντέρου."	Η αυξημένη λειτουργία του νεύρου του πνεύμονα συσχετίζεται άμεσα με τη δράση της χολινεργικής αντιφλεγμονώδους οδού	[104]
CIA-μοντέλο αρουραίου	Η αντι-αρθριτική αποτελεσματικότητα μέσω της δημιουργίας σωματοστατίνης μέσω οδών σηματοδότησης cAMP / PKA και Ca (2 +) / CaMKII στο λεπτό έντερο	Η perox χορήγηση παρουσίασε βελτίωση των συμπτωμάτων της αρθρίτιδας. Όταν εγχύθηκαν ενδοπεριτοναϊκώς οι αντι-αρθριτικές επιδράσεις χάθηκαν	[105]
CIA-μοντέλο αρουραίου	Θεραπευτικό αποτέλεσμα στην RA παρόμοιο με το μεθοτρεξάτη όταν χορηγείται ενδοφλεβίως	Η κουρκουμίνη που διαμορφώθηκε σε νανογαλακτώματα ελαίου-νερού (Ns) υπερκάλυψε τη χαμηλή από του στόματος βιοδιαθεσιμότητα και διατήρησε το αντι-αρθριτικό δυναμικό	[106]
CIA-μοντέλο αρουραίου	Ενίσχυσε την αντι-αρθριτική επίδραση της πρεδνιζολόνης	Είχε σαφή ευεργετική επίδραση στην διόγκωση των αρθρώσεων, τον αριθμό των	[107]

		λευκοκυττάρων και τις βιοχημικές παραμέτρους σε σύγκριση με την πρεδνιζολόνη	
CIA-μοντέλο αρουραίου	Συνεργική δράση με μεθοτρεξάτη στην ανακούφιση της επαγόμενης αρθρίτιδας	Μειωμένη ηπατοτοξικότητα σε πειραματόζωα	[108]
CIA-μοντέλο αρουραίου	Αντιφλεγμονώδης δράση in vivo σε συνδυασμό με τετραμεθυλπυραζίνη, ρεσβερατρόλη	Ο συνδυασμός μειώνει σημαντικά το πρήξιμο του πέλματος σε οξεία διόγκωση των ποδιών και ανακουφίζει τη βλάβη στις αρθρώσεις του αστραγάλου, τους χόνδρους και τον ινώδη ιστό	[109]
CIA-μοντέλο αρουραίου	Σκεύασμα με βάση το γάλα της κουρκουμίνης προκάλεσε φλεγμονή	Αύξησε τη βιοδιαθεσιμότητα της κουρκουμίνης για την επίτευξη μέγιστης αποτελεσματικότητας	[110]
CIA-μοντέλο αρουραίου	Η τοπική εφαρμογή της κουρκουμίνης σε συνδυασμό με το έλαιο επιβελτίωσε την προκαλούμενη αρθρίτιδα	Ο συνδυασμός ελαίου κουρκουμίνης, μείωσε σημαντικά τα επίπεδα των προφλεγμονωδών μεσολαβητών	[111]
CIA-μοντέλο αρουραίου	Κατασταλμένη διαδικασία σχηματισμού φόρμας που συνέβη στον αρθρικό χόνδρο των αρθρώσεων CIA	Μηδαμινές διαφορές της ομάδας κουρκουμίνης σε σύγκριση με την ομάδα που έλαβε θεραπεία με βηταμεθαζόνη	[112]
CFA-μοντέλο αρουραίου	Εξασθενημένη υπερευαισθησία του πόνου	Βελτιωμένη φλεγμονή της σπονδυλικής στήλης, μειωμένη παραγωγή φλεγμονωδών μεσολαβητών σε πρωτεύοντα καλλιεργημένα αστροκύτταρα και μικρογλοία	[113]
CFA-μοντέλο αρουραίου	Τοποθετημένα σε στερεά νανοσωματίδια λιπιδίων βελτίωσαν την επαγόμενη από ανοσοενισχυτικό	Μειωμένες φλεγμονώδεις και ανοσορυθμιστικοί καταρράκτες	[114]

	αρθρίτιδα		
(SCW)- προκαλούμενη αρθρίτιδας αρουραίου	Απέτρεψε την φλεγμονή των αρθρώσεων	Ή νίνο αντι-αρθριτική αποτελεσματικότητα ενός κλάσματος κουρκουμίνης χωρίς αιθέριο έλαιο	[115]
CIA- DBA/1 μοντέλο ποντίκων	Αναστολή παραγωγής IL-17	Μειώθηκαν τα κλινικά συμπτώματα της CIA	[116]
CIA- DBA/1 μοντέλο ποντίκων	Καταστέλλει φλεγμονώδη απόκριση με αναστολή των προ- φλεγμονωδών μεσολαβητών	Μειωμένη έκφραση κλινικής αρθρίτιδας και τον πολλαπλασιασμό Τ κυττάρων του σπλήνα	[117]
CIA- DBA/1 μοντέλο ποντίκων	Προστατεύεται από την επαγόμενη από κολλαγόνο αρθρίτιδα μέσω καταστολής της παραγωγής BAFF	Μειωμένα επίπεδα ορού IFN-γ και IL-6, κατασταλμένη φωσφορυλίωση STAT-1 και πυρηνική μετατόπιση	[118]
CIA- DBA/1 μοντέλο ποντίκων	Καταστολή της παραγωγής μεταλλοπρωτεϊνών μήτρας	Ανασταλμένη ενεργοποίηση της οδού PKCdelta / JNK / c-Jun σε αρθρικά κύτταρα και χονδροκύτταρα	[119]





**Εικόνα I.** Η κουρκουμίνη μπορεί να διαδραματίσει σημαντικό ρόλο στην αποτροπή της ανάπτυξης ρευματοειδούς αρθρίτιδας που συμβάλλει: 1) στην αντιβακτηριακή δράση της έναντι λοίμωξης από το *P. gingivalis* και 2) στον σχηματισμό βιομεμβράνης σε ασθενείς με περιοδοντίτιδα και 3) μέσω της διαμόρφωσης της ανοσοαπόκρισης και ειδικότερα της αναστολής των προ-φλεγμονωδών αποκρίσεων Th17 και στην ενίσχυση των ρυθμιστικών T κυττάρων που παράγουν IL-10.

## 2.1. Πειραματικά μοντέλα αρθρίτιδας

Το μοντέλο CIA είναι ένα από τα καλύτερα χαρακτηριζόμενα μοντέλα ποντικού για την σχετικά με την RA. Σε γενετικά ευαίσθητα στελέχη μυοκλώνων, όπως τα ποντίκια C57BL / 6, η χορήγηση κολλαγόνου τύπου II (CII) προκαλεί ισχυρή και παρατεταμένη απόκριση T-κυττάρων στο χορηγούμενο CII, οδηγώντας σε αρθρίτιδα και διάβρωση που μοιάζουν ιστολογικά με RA [125]. Επίσης αποτελεί ένα σημαντικό μοντέλο για τη μελέτη των Th17 κυτταρικών αποκρίσεων [126], καθώς τα συμπτώματα της CIA είναι σημαντικά περιορισμένα σε ποντίκια που δεν παράγουν IL-17 (IL-17<sup>-/-</sup> ποντίκια) [126, 127]. Παραδόξως, η επίδραση της κουργουμίνης στην παραγωγή IL-17 σε CIA που επάγεται σε ποντίκια C57BL / 6 δεν έχει διερευνηθεί διεξοδικά. Οι Cong et al. [128] χρησιμοποιώντας C57BL / 6 (B6) και B6.RAG-2<sup>-/-</sup> ποντίκια έχουν δείξει ότι η κουργουμίνη μπορεί να επάγει την παραγωγή δενδριτικών κυττάρων ανοσολογικής ανοχής προερχόμενα από μυελό των οστών, τα οποία με τη σειρά τους προάγουν τη διαφοροποίηση των Tregs του εντέρου [128]. Κάποια στοιχεία σχετικά με τα Th17 κύτταρα τεκμηριώθηκαν σε ποντίκια C57BL/6 με μετάλλαξη στο Foxp3 γονίδιο scurfy (scurfy ποντίκια) που αναπτύσσουν το σύνδρομο X-φυλοσύνδετης πολυενδοκαρδιοπάθειας και εντεροπάθειας (IPEX), μια θανατηφόρα αυτοάνοση νόσο [129]. Η κουργουμίνη φάνηκε να βελτιώνει την εικόνα του συνδρόμου IPEX, αναστέλλοντας τις κυτταρικές αποκρίσεις Th1 / Th2 / Th17 [122]. Η επιβίωση των ποντικών scurfy τα οποία εντάχθηκαν σε δίαιτα με κουργουμίνη αυξήθηκε 4 φορές (92,5 ημέρες) σε σύγκριση με τα ποντίκια στα οποία χορηγήθηκε κανονική δίαιτα (23 ημέρες). Επίσης, σε *in vitro* πειράματα η κουργουμίνη μείωσε την παραγωγή IFN- $\gamma$  (κυτοκίνη των Th1), IL-4 (κυτοκίνη των Th2) και IL-17A (κυτοκίνη των Th17) σε CD4<sup>+</sup> T-κύτταρα [122].

Οι Okamoto et al [116] ανέφεραν ότι η θεραπεία με κουργουμίνη αναστέλλει την παραγωγή IL-17 *in vitro* και βελτιώνει την έκβαση της CIA σε DBA / 1J ποντίκια. Ένα εξίσου σημαντικό αντι-αρθριτικό αποτέλεσμα της κουργουμίνης σε DBA / 1J ποντίκια με CIA έχει αναφερθεί και σε προηγούμενες μελέτες αλλά δεν δόθηκε καμία πληροφορία σχετικά με τις επιδράσεις στα Th17. Οι Huang et al [118] έκαναν ενδοπεριτοναϊκά έγχυση με κουργουμίνη σε ποντίκια και βρήκαν μειωμένα επίπεδα του παράγοντα ενεργοποίησης B κυττάρων (BAFF), IFN- $\gamma$  και της IL-6 στον ορό και όσον αφορά την παραγωγή τους από σπληνικά κύτταρα, αλλά δεν ανφέρθηκε καμία πληροφορία σχετικά με την παραγωγή της IL-17 [118]. Τα DBA / 1 ποντίκια στα οποία πραγματοποιήθηκε έγχυση CII και υποβλήθηκαν σε θεραπεία με κουργουμίνη, κάθε δεύτερη ημέρα για 2 εβδομάδες, παρουσίασαν επίσης μειωμένες βαθμολογίες στην εκτίμηση κλινικής αρθρίτιδας, οι οποίες συσχετίστηκαν με μειωμένη έκφραση των TNF- $\alpha$  και IL-1 $\beta$  στην άρθρωση του αστραγάλου καθώς και μειωμένα επίπεδα IgG2a στον ορό [117]. Η χορηγούμενη από του στόματος κουργουμίνη κατέστειλε επίσης την παραγωγή των μεταλλοπρωτεϊνών MMP-1 και MMP-3 και φάνηκε να βελτιώνει την εικόνα της CIA [119]. Η κουργουμίνη μπορεί επίσης να περιορίσει τις επαγόμενες από κολλαγόνο φλεγμονώδεις αποκρίσεις μέσω του "άξονα εντέρου-εγκεφάλου" ("*gut-brainaxis*") μέσω της ρύθμισης της λειτουργίας του χολινεργικού συστήματος [104].

Οι Funk et al [115] ήταν οι πρώτοι που ανέφεραν την αντι-αρθριτική επίδραση σύνθετων εκχυλισμάτων τουμερικού που περιείχαν κουργουμινοειδή σε πειραματική αρθρίτιδα σε αρουραίους Lewis [115]. Η αντιφλεγμονώδης δράση του συνδυασμού τετραμεθυλοπυραζίνης, ρεσβερατρόλης και κουργουμίνης (TRC) σε οξεία και χρόνια φλεγμονή αναφέρθηκε *in vivo* σε CIA που επάγεται σε αρουραίους [109]. Ο συνδυασμός TRC περιορίσε την παραγωγή TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$  και IL-6 στον ορό, αλλά και πάλι δεν υπήρχαν

διαθέσιμα στοιχεία σχετικά με τα επίπεδα της IL-17 [109]. Επιπλέον, η κουρκουμίνη που χορηγήθηκε ενδοφλέβια (IV) ή από του στόματος είχε θεραπευτική δράση παρόμοια με την μεθοτρεξάτη σε αρθρίτιδα που επάγεται από ανοσοενισχυτικό σε αρουραίους και αυτό το αποτέλεσμα συσχετίστηκε με μειωμένα επίπεδα TNF-α και IL-1β, τόσο στο αρθρικό υγρό όσο και στον ορό [106].

## *2.2. Πειραματικό μοντέλο περιοδοντίτιδα.*

Όσον αφορά την πειραματική περιοδοντίτιδα (PD), έχει περιγραφεί πρόσφατα η επίδραση της κουρκουμίνης στις συστημικές Th17 αποκρίσεις, στην έκφραση της IL-17A στην ουλίτιδα, στην ωρίμανση του ορφανού κυτταρικού , που σχετίζεται με τον υποδοχέα βRetinoicacidReceptor-relatedOrphanReceptor γτ,του ρετινοϊκού οξέος και στην απώλεια των φατνιακών οστών [130].

## *2.3. Πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλίτιδα.*

Περισσότερες πληροφορίες για τις επιδράσεις της κουρκουμίνης στις Th17 αποκρίσεις είναι διαθέσιμες από μελέτες σε πειραματική αυτοάνοση εγκεφαλομυελίτιδα (EAE), το πειραματικό ζωικό μοντέλο για τη σκλήρυνση κατά πλάκας (MS). Στην EAE, ισχυρές ενδείξεις υποδηλώνουν ότι τα T κύτταρα που παράγουν IL-17 παίζουν έναν κυρίαρχο παθογενετικό ρόλο. Στην EAE που επάγεται από το MOG-πεπτίδιο 35-55 σε ποντίκια C57BL / 6, CD4 + Th17 κύτταρα είναι παρόντα τόσο στην περιφέρεια όσο και στο κεντρικό νευρικό σύστημα [131] και η βελτίωση της EAE με χορήγηση κουρκουμίνης, ήταν μέσω αναστολής της παραγωγής IL-17 [120]. Περαιτέρω μελέτες έδειξαν ότι η διατροφή με κουρκουμίνη ανέστειλε τη διαφοροποίηση των προ-φλεγμονωδών κυττάρων Th1 / Th17 in vivo στην εγκεφαλομυελίτιδα και προήγαγε τα Th2 κύτταρα [132]. Η κουρκουμίνη φάνηκε να περιορίζει την προκαλούμενη από IL-23 / Th17 βλάβη στην EAE μέσω της ενίσχυσης της αλληλεπίδρασης HO-1 / STAT3 στα δενδριτικά κύτταρα (DCs) [132].

## *3. Η Ρευματοειδής αρθρίτιδα στον άνθρωπο: Δεδομένα από κλινικές μελέτες*

Κλινικά δεδομένα στην RA στον άνθρωπο σε σχέση με την κουρκουμίνη έχουν ήδη αρχίσει να παρουσιάζονται. Αν και ακόμα περιορισμένα, τα ευρήματα που προέρχονται από δύο κλινικές μελέτες είναι πολύ ενδιαφέροντα [133, 134]. Στην πρώτη μικρή τυχαίοποιημένη κλινική δοκιμή [133], συμμετείχαν 45 ασθενείς με ενεργό RA οι οποίοι χωρίστηκαν σε τρεις ομάδες. Στην πρώτη ομάδα όπου οι ασθενείς έλαβαν μόνο κουρκουμίνη (500 mg), στην δεύτερη όπου έλαβαν μόνο δικλοφενάκη (50 mg) και στην Τρίτη όπου έλαβαν συνδυασμό κουρκουμίνης και δικλοφενάκης. Ένα από τα πρωτεύοντα τελικά σημεία, ήταν καλή ή μέτρια απόκριση στη Βαθμολογία Δραστηριότητας της Νόσου (DAS) 28 και το δευτερεύον τελικό σημείο ήταν τα επίπεδα του ACR20, ACR50, ACR70 και της C-αντιδρώσας πρωτεΐνης (CRP),την 8η εβδομάδα - μετά τη θεραπεία. Η χορήγηση κουρκουμίνης αποδείχθηκε ασφαλής καθώς δεν αναφέρθηκαν ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ασθενείς και από τις 3 θεραπευτικές ομάδες της μελέτης, έδειξαν στατιστικώς σημαντική βελτίωση στο DAS28. Το DAS28 μειώθηκε από 6.40, κατά την έναρξη της μελέτης, στο 3.55 με το τέλος αυτής για την ομάδα ασθενών στους οποίους χορηγήθηκε μόνο κουρκουμίνη. Η αντίστοιχη μεταβολή για

την ομάδα ασθενών που έλαβαν μόνο δικλοφενάκη ήταν από 6.72 σε 3.89, αντίστοιχα. Ακόμη τα επίπεδα της CRP μειώθηκαν κατά 52% στην ομάδα της κουρκουμίνης, ενώ καμιά διαφορά δε σημειώθηκε στην ομάδα της δικλοφενάκης [133]. Μία άλλη μικρή τυχαίοποιημένη, διπλή-τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο μελέτη [134] αξιολόγησε την αποτελεσματικότητα των 250 ή 500 mg κουρκουμίνης σε σύγκριση με τη χρήση ενός placebo σε ασθενείς με RA. Ένα νέο σκεύασμα με φόρμουλα κουρκουμίνης, με δεκαπλάσια βιοδιαθεσιμότητα σε σύγκριση με μη μορφοποιημένη 95% κουρκουμίνη, δόθηκε σε όλους τους συμμετέχοντες. Δώδεκα ασθενείς σε κάθε ομάδα έλαβαν εικονικό φάρμακο, 250 ή 500 mg του προϊόντος κουρκουμίνης δύο φορές την ημέρα για 90 ημέρες. Η κουρκουμίνη ήταν καλά ανεκτή χωρίς ανεπιθύμητες ενέργειες. Οι ασθενείς με RA που έλαβαν το προϊόν κουρκουμίνης είτε σε δοσολογία 250mg ή 500mg έδειξαν σημαντική βελτίωση στο DAS28 και στα ACR στο τέλος της μελέτης. Στις ομάδες κουρκουμίνης, η βελτίωση της νόσου συνοδεύτηκε από σημαντική μείωση των δεικτών φλεγμονής (TKE και CRP) και των επιπέδων του RF [134]. Αυτά τα αποτελέσματα υποστηρίζουν την άποψη ότι η κουρκουμίνη μπορεί πράγματι να έχει ευεργετικά αποτελέσματα όχι μόνο στα πειραματικά μοντέλα αρθρίτιδας αλλά και σε ασθενείς με RA. Το έργο που εκτελείται σε ζώα έχει υποδείξει τα παθοφυσιολογικά μονοπάτια που θα μπορούσαν να εξηγήσουν τα ωφέλιμα αποτελέσματα της κουρκουμίνης.

#### *4. Αντιβακτηριακή, αντι-ική και αντιμυκητιακή δράση της κουρκουμίνης: Ένας τρόπος πρόληψης της RA που προκαλείται από παθογόνα βακτήρια;*

Ορισμένες μελέτες έχουν ερευνήσει την αντιβακτηριακή, αντι-ική και αντι-μυκητιακή δράση της κουρκουμίνης [135]. Οι περισσότερες *in vitro* μελέτες δείχνουν την εκτεταμένη αντιμικροβιακή δράση της κουρκουμίνης [135]. Πολλές μελέτες *in vitro* και *in vivo* παρουσίασαν στοιχεία για την υποστήριξη των ανασταλτικών επιδράσεων της κουρκουμίνης [136]. Ένα χαρακτηριστικό παράδειγμα τέτοιων ελπιδοφόρων δεδομένων προέρχεται από μελέτες που μελέτησαν την ανασταλτική επίδραση της κουρκουμίνης στο *Helicobacter pylori* (Ελικοβακτηρίδιο του πυλωρού), όπου η κουρκουμίνη είτε μόνη της, είτε σε συνδυασμό με συμβατικά αντιβιοτικά φάνηκε να μειώνει τα συμπτώματα της γαστρίτιδας και να είναι πιο αποτελεσματική ως προς την εκρίζωση του βακτηρίου [137, 138]. Παρόμοια αποτελέσματα φάνηκαν να υπάρχουν και σε ικά παθογόνα συμπεριλαμβανομένων των ιών του έρπητα, δίνοντας έτσι μια θέση στην κουρκουμίνη στον μακρύ κατάλογο των φυσικών αντιικών ενώσεων [139-141]. Η ανάπτυξη ειδών της *Candida*, του *Paracoccidioides brasiliensis* και άλλων μυκήτων περιορίστηκε επίσης από την κουρκουμίνη [142].

Παρά τα πολλά υποσχόμενα δεδομένα, χρειάζονται περισσότερες κλινικές δοκιμές για να διαπιστωθεί η πιθανή κλινική χρήση της κουρκουμίνης [13]. Μέχρι σήμερα, οι χημικές ενώσεις με βάση την κουρκουμίνη χρησιμοποιούνται όχι μόνο ως μέρος της παραδοσιακής

ιατρικής αλλά και ως συμπληρώματα διατροφής σε πολλές χώρες, όπως η Κίνα, η Ινδία, η Ιαπωνία, η Κορέα, η Νότια Αφρική, η Ταϊλάνδη, η Τουρκία και οι Ηνωμένες Πολιτείες.

Για να κατανοήσουμε καλύτερα, γιατί η αντιμικροβιακή δράση της κουρκουμίνης μπορεί να είναι ευεργετική για μια τυπική αυτοάνοση ασθένεια, όπως η ΡΑ (Εικόνα Ι), πρέπει πρώτα να καταλάβουμε το ρόλο των συγκεκριμένων μικροβίων στην παθογένεια αυτής της νόσου [78, 79].

##### *5. Ρευματοειδής αρθρίτιδα, αντισώματα έναντι κιτρουλινομένων πεπτιδίων, κιτρολίνοποίηση και περιοδοντίτιδα*

Ο τυπικός ορολογικός δείκτης της ΡΑ είναι η παρουσία υψηλού τίτλου αυτοαντισωμάτων , γνωστών ως RF και η παρουσία αντισωμάτων εναντι κιτρουλινοποιημένων πεπτιδίων (anti-CCP abs, ACPAs) [63, 65, 143, 144]. Τα ACPA εμφανίζονται χρόνια πριν την κλινική έναρξη της ΡΑ. Συγκεκριμένα από κλινικής άποψης, η παρουσία ACPA ειδικών για συγκεκριμένα πεπτίδια μπορεί να προβλέψει τη μελλοντική πορεία της νόσου σε ασθενείς με αδιαφοροποίητη αρθρίτιδα [63, 90, 145, 146], θέτοντας το ερώτημα εάν αυτά τα αυτοαντισώματα ή τα πλασμοκύτταρα που τα παράγουν παίζουν συγκεκριμένο παθογενετικό ρόλο στην ανάπτυξη της RA [147-149]. Όσων αφορά το τελευταίο, αρκετές μελέτες έχουν αποδείξει , ότι η παρουσία ACPA στον ορό ασθενών είναι ο πιο αξιόπιστος προγνωστικός παράγοντας της απεικονιστικής εξέλιξης της RA [150].

Οι πρώιμες θεραπευτικές παρεμβάσεις σε πολύ πρώιμα στάδια της νόσου, μια περίοδος γνωστή ως «παράθυρο ευκαιρίας» μπορεί να επιβραδύνει την εμφάνιση και την εξέλιξη της νόσου [96, 97]. Σε αυτό το σημείο αξίζει να αναφερθεί ότι υπάρχει μια διαρκής συζήτηση μεταξύ των ερευνητών σχετικά με τον τρόπο με τον οποίο μπορούμε να διαχειριστούμε και κατά πόσον μπορούμε/πρέπει να παρέμβουμε σε οροθετικούς ασθενείς με αντι-CCP (ACPA) χωρίς την παρουσία κλινικά εμφανούς αρθρίτιδας [151].

Παρ 'όλα αυτά, από την ανακάλυψη των ACPA, η ανοσοπαθογένεια της ΡΑ έχει γίνει περισσότερο κατανοητή [63, 152]. Τα ACPA αναγνωρίζουν συγκεκριμένα κιτρουλινοποιημένα πεπτίδια σε πρώιμα προκλινικά στάδια της νόσου, αλλά με την πάροδο του χρόνου ο αριθμός των πεπτιδίων στόχων αυξάνεται. Μια τέτοια αύξηση συνοδεύεται από αυξημένα επίπεδα προ-φλεγμονωδών κυτταροκινών και συνεπώς από εμφάνιση κλινικών χαρακτηριστικών της ασθένειας [148, 153]. Το γεγονός ότι η παρουσία των ACPA, ιδιαίτερα εκείνων έναντι ειδικών κιτρουλινομένων πεπτιδίων, συνδέεται με μια πιο επιθετική / σοβαρή μορφή της νόσου, υποστηρίζει ακόμα περισσότερο το γεγονός ότι τέτοια πεπτίδια είναι πράγματι υπεύθυνα για την πρόκληση της νόσου και όχι απλοί ορολογικοί δείκτες αυτής [63, 93, 151, 154].

Η κιτρολίνοποίηση είναι μια μετα-μεταφραστική τροποποίηση των πρωτεϊνών που πραγματοποιείται από τη δράση απομινασών της πεπτιδυλαργινίνης (PAD) [155, 156]. Σε πειραματικό επίπεδο, έχει αποδειχθεί ότι η κιτρολίνοποίηση μπορεί να σχηματίσει νεοαντιγόνα που ενεργοποιούν T κύτταρα. Τέτοια βοηθητικά T κύτταρα (Th) μπορούν να

παρέχουν αντιγόνο-ειδική βοήθεια στα Β κύτταρα, ώστε αυτά με τη σειρά τους να διαφοροποιηθούν σε πλασματοκύτταρα που παράγουν ACPA [79, 157, 158]. Βάσιμα πειραματικά δεδομένα έχουν αποδείξει ότι η κιτροουλινοποίηση ενισχύει τη συγγένεια του εκάστοτε πεπτιδίου με τα αλληλόμορφα HLA-DRB1SE. Ενδιαφέρον προκαλεί και το γεγονός ότι τα Τ κύτταρα μπορούν επίσης να αναγνωρίσουν τα PADs. Μια τέτοια ικανότητα των Τ-λεμφοκυττάρων έχει μια σαφή ερμηνεία, δηλαδή την ικανότητα των Τ-λεμφοκυττάρων να βοηθήσουν τα πλασματοκύτταρα να παράγουν αντισώματα κατά των απτινών/φορέων των κιτροουλινοποιημένων πρωτεϊνών που συνδέονται με την PAD [159].

Η έκταση στην οποία τα διάφορα παθογόνα μπορούν να διαδραματίσουν κάποιο ρόλο στην ανάπτυξη της ΡΑ άρχισε να ξεδιπλώνεται όταν κατέστη σαφές ότι η κιτροουλινοποίηση που προκαλείται από το βακτήριο *Porphyromonas (P.gingivalis)*, ένα παθογόνο που προκαλεί περιοδοντίτιδα, μπορεί να είναι η πηγή κιτροουλινοποιημένων πεπτιδίων (ως νεοαντιγόνα) τα οποία με τη σειρά τους θα μπορούσαν να σπάσουν την ανοσολογική ανοχή [78, 160-163]. Το *P.gingivalis* παράγει *gingipains*, πρωτεάσες που διασπούν τις πρωτεΐνες σε πεπτιδυλ αργινίνη και PAD (PPAD), που επιλεκτικά κιτροουλινοποιούν την αργινίνη στο καρβοξυ-τελικό άκρο, δημιουργώντας έτσι νεοαντιγόνα [164]. Υπάρχουν επίσης ενδείξεις χρόνιας μόλυνσης από *P.gingivalis* πριν από την εμφάνιση κλινικής RA [163, 165].

Φαίνεται ότι υπάρχει συσχέτιση μεταξύ της λοίμωξης με *P.gingivalis* και της θετικής κατά ACPA ΡΑ [78, 79, 166, 167]. Επιπλέον, στην ACPA-θετική ΡΑ, έχει αναφερθεί συσχέτιση μεταξύ των δεικτών της λοίμωξης από *P.gingivalis*, του καπνίσματος και του HLA-DRB1SE [168]. ACPA έναντι κιτροουλινομένης α-ενολάσης 1 (CEP1), ένα κυρίαρχο ανοσορυθμιστικό πεπτιδίον στην ΡΑ, έδειξε υψηλή ομολογία με την α-ενολάση του *P.gingivalis*, ενώ επίσης παρατηρήθηκε διασταυρούμενη αντίδραση με ανασυνδυασμένη κιτροουλινοποιημένη ενολάση του *P.gingivalis* [169]. Ο εμβολιασμός ποντικών με *P.gingivalis* οδήγησε σε εξαρτώμενη από PPAD επιδείνωση της CIA [170]. Επιπλέον, ο στοματικός εμβολιασμός με *P.gingivalis* σε διαγονιδιακούς ποντικούς HLA-DR1 οδήγησε σε παροδική αύξηση των Th17 κυττάρων στους περιφερειακούς λεμφαδένες και το περιφερικό αίμα, ενώ παράλληλα προκάλεσε μαζική αύξηση της συγκέντρωσης προφλεγμονωδών κυτταροκινών και επιδείνωσε τη CIA [171]. Το *P.gingivalis* μπορεί τέλος να επηρεάσει τη φλεγμονή μέσω της επίδρασης που ασκεί όσον αφορά στο μικροβίωμα του εντέρου (συζητείται αργότερα) [172, 173].

Ένας άλλος αιτιολογικός παράγοντας της περιοδοντίτιδας, το *Aggregatibacter actinomycetemcomitans (A.actinomycetemcomitans)*, προκαλεί επίσης κιτροουλινοποίηση ανθρώπινων πρωτεϊνών μέσω της παραγωγής της λευκοτοξίνης Α [160, 174]. Επιπλέον, το HLA-DRB1SE σχετίζεται με την παρουσία ACPA μόνο σε ασθενείς με ΡΑ που εκτέθηκαν σε *A.actinomycetemcomitans* [174]. Ο ιός Epstein-Barr (EBV), ο οποίος προσβάλλει τα επιθηλιακά κύτταρα και τα Β κύτταρα, προκαλεί επίσης την παραγωγή ACPA. Τα ACPA έναντι πεπτιδίων που προέρχονται από το πυρηνικό αντιγόνο του EBV (EBNA) 1 (PCV1) και EBNA2 (PCV2) παρουσιάζουν διασταυρούμενη αντίδραση με ανθρώπινες κιτροουλινοποιημένες πρωτεΐνες [175]. Επιπρόσθετα, τα ACPAs ενάντια των PCV1, PCV2 και των πεπτιδίων που προέρχονται από την ιστόνη-4 (HCP1) και HCP2, εμφανίζονται χρόνια πριν από την έναρξη της κλινικά έκδηλης ΡΑ και μπορούν να προβλέπουν με ακρίβεια (OR = 8 έως 19) την επακόλουθη ανάπτυξη ΡΑ [166]. Ο EBV αποτελεί επίσης μια αιτία εμφάνισης περιοδοντίτιδας [176].

Οι νεοδιαγνωσθέντες ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν ακόμη σε αγωγή για ΡΑ παρουσιάζουν υψηλό επιπολασμό περιοδοντίτιδας και σημαντικές μεταβολές της στοματικής τους μικροχωρίδας, σε σύγκριση με αυτούς χωρίς ΡΑ [177]. Επίσης, οι μεταβολές του μικροβιώματος που παρατηρούνται στο σάλιο και τα οδοντικά δείγματα φαίνεται ότι αποκαθίστανται, τουλάχιστον εν μέρει, μετά από την εφαρμογή αποτελεσματικής θεραπείας της υποκείμενης νόσου [178].

Το *P.gingivalis* μπορεί να προκαλέσει αρθρίτιδα μέσω αλλαγών στο μικροβίωμα του εντέρου. Η από του στόματος χορήγηση του *P.gingivalis* μετέβαλε το μικροβίωμα του εντέρου με μείωση του *Bacteroidetes phylum*, αύξηση τα Th17 κύτταρα στα λεμφοκύτταρα του μεσεντερίου, αύξησε τη διαπερατότητα του εντέρου και επιδείνωσε τη CIA [172, 173, 179]. DNA του *P.gingivalis* ανιχνεύθηκε επίσης σε αρθρικό ιστό ασθενών με ΡΑ. Ενδιαφέρον προκάλεσε το γεγονός ότι DNA του *P.gingivalis* σε αρθρικό ιστό ανιχνεύθηκε πιο συχνά σε HLA-DRB1\*04 θετικούς από ότι σε HLA-DRB1\*04 αρνητικούς ασθενείς με ΡΑ [180]. Αυτά τα ευρήματα υποδηλώνουν ότι η θεωρία του μοριακού μιμητισμού μεταξύ δυσβιοτικών βακτηριδίων και ανθρώπων μπορεί να εφαρμοστεί επίσης στην ΡΑ. Η προφλεγμονώδης δραστηριότητα που ενεργοποιείται λόγω της περιοδοντίτιδας επιδεινώνει την αρθρίτιδα, καθώς το DNA από τα περιοδοντοπαθογόνα βακτήρια διεγείρει την παραγωγή μακροφάγων, IL-6 και TNFα [181].

Η περιοδοντίτιδα και το κάπνισμα, οι δύο πιο κοινοί περιβαλλοντικοί παράγοντες κινδύνου για την εμφάνιση ΡΑ, υποστηρίζουν την άποψη ότι η έναρξη μιας ανοσιακής απόκρισης σε διάφορα σημεία του βλεννογόνου αποτελεί την αιτία που πυροδοτεί μια σειρά γεγονότων που κορυφώνονται με την απώλεια της ανοσολογικής ανοχής και τη διαιώνιση των αυτοαντιδραστικών αποκρίσεων που οδηγούν σε ΡΑ [182-184]. Μια εξαιρετική Σουηδική μελέτη σε δίδυμα (από το Swedishtwinregistry) έδειξε ότι μεταξύ των 12.590 δίδυμων, 350 (2,8%) ήταν θετικοί για ACPA, συμπεριλαμβανομένων 124 (1% του συνόλου ή 35,2% των ACPA θετικών) [185]. Σαφής συσχέτιση παρατηρήθηκε μεταξύ του καπνίσματος και του HLADRB1SE καθώς και μεταξύ της παρουσίας των ACPA [185]. Οι συγγραφείς κατέληξαν στο συμπέρασμα ότι περιβαλλοντικοί παράγοντες και ο τρόπος ζωής (κάπνισμα ;, περιοδοντίτιδα;) και ίσως όχι τόσο γενετικοί παράγοντες, μπορεί να διαδραματίζουν σημαντικότερο ρόλο στην παραγωγή των ACPA αντισωμάτων [185].

Το υγρό των ούλων, που συλλέγεται από τον χώρο μεταξύ του δοντιού και του βλεννογόνου των ούλων από ασθενείς με περιοδοντίτιδα, δεν παρουσιάζει μόνο έντονη κιρτουλίνοποίηση, αλλά αντανάκλα επίσης την υπερκιτρουλίνοποίηση στις αρθρώσεις των ασθενών με ΡΑ. Από την άλλη μεριά παρουσιάζει ελάχιστη κιτρουλίνοποίηση σε υγιή άτομα χωρίς περιοδοντίτιδα [174].

Η περιοδοντίτιδα είναι ιδιαίτερα διαδεδομένη στους ενήλικες στις περισσότερες ανεπτυγμένες χώρες ανά τον κόσμο [186]. Είναι μια χρόνια ασθένεια που σχετίζεται με την ανάπτυξη μιας παθογόνου βακτηριακής βιομεμβράνης της οδοντικής πλάκας. Αυτό η βακτηριακή βιομεμβράνη είναι ένα από τα πιο ποικίλα μικροβιακά οικοσυστήματα εντός του ανθρώπινου σώματος καθώς περιλαμβάνουν περίπου 700 διαφορετικά βακτηριακά είδη, με κυριότερα τα *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia* και το *A. Actinomycetemcomitans* [187]. Η αλληλεπίδραση του ανοσοποιητικού συστήματος του ξενιστή με αυτά τα παθογόνα βακτήρια

είναι υπεύθυνη για την έναρξη μιας ανοσο-επαγόμενης φλεγμονής, η οποία τελικά οδηγεί στην καταστροφή των περιοδοντικών ιστών και του δοντιού. Η περιοδοντίτιδα είναι ένα σημαντικό ζήτημα δημόσιας υγείας που επηρεάζει περίπου το 15% του ενήλικου πληθυσμού του κόσμου. Το κοινωνικοοικονομικό αντίκτυπο της νόσου είναι τεράστιο και οι προσπάθειες για αποτελεσματική διαχείρισή της εξακολουθούν να είναι περιορισμένες [186]. Η χειρουργική επέμβαση, και ο καθαρισμός των ριζών των οδόντων που συνοδεύονται από τη θεραπεία με αντιβιοτικά είναι ευρέως χρησιμοποιούμενα μέτρα για την αντιμετώπιση της περιοδοντίτιδας. Ωστόσο, η επίδρασή τους είναι περιορισμένη, βραχυπρόθεσμη και μπορεί να έχει δυσμενείς παρενέργειες. Τη σοβαρότερη από αυτές ίσως αποτελεί η αντίσταση των μικροβίων στα αντιβιοτικά, σε εκείνους με μακροχρόνια αντιβιοτική αγωγή [188]. Συνεπώς, υπάρχει συμφωνία μεταξύ των ερευνητών ότι τα αποτελεσματικότερα μέσα πρέπει να είναι μη επεμβατικά, προληπτικά μέτρα για την αποφυγή της εγκατάστασης της περιοδοντίτιδας και των επιβλαβών επιδράσεών της, μέσω του ελέγχου της λοίμωξης και του σχηματισμού βιομεμβράνης. Προς αυτή την κατεύθυνση, έχουν προταθεί αρκετά διαιτητικά συμπληρώματα ως αποτελεσματικά και ασφαλή, όπως φυτικά εκχυλίσματα πολυφαινόλης [189], τα οποία ασκούν αντιβακτηριακή (και αντιοξειδωτική ή αντιφλεγμονώδη), και ιδιαίτερα αντι-*P. gingivalis* δραστηριότητα: cranberries, γαλλικό οξύ, quercetin, pangingin και πιο πρόσφατα η κουρκουμίνη.

#### 6. Πρόληψη της πρόωμης PA: Η καταπολέμηση της περιοδοντίτιδας

Δεδομένου ότι άμεσα ή έμμεσα τα κιτρουλινοποιημένα πεπτίδια, τα ACPA και τα αυτοαντιδραστικά λεμφοκύτταρα, που είναι ειδικά για αυτά τα πεπτίδια, εμπλέκονται στην παθογένεση της PA, πρέπει να ληφθούν προληπτικά μέτρα για τον έλεγχο ή ακόμα καλύτερα για την πρόληψη από την ανάπτυξη του φαύλου κύκλου που εμπλέκει τα κιτρουλλιωμένα πεπτίδια [63, 96, 97, 143, 151, 190].

Εάν η περιοδοντίτιδα που προκαλείται από το *P. gingivalis* ή άλλα παθογόνα είναι βασικοί παράγοντες που συμμετέχουν στην απώλεια της ανοσιακής ανοχής που χαρακτηρίζει την πρόωμη PA [161, 165, 167, 170, 180, 183, 191, 192], ένα βασικό προληπτικό μέτρο θα μπορούσε δυνητικά να είναι η θεραπεία της περιοδοντίτιδας, δηλαδή της λοίμωξης από *P. gingivalis* ή άλλα από του στόματος παθογόνα βακτήρια, που σχετίζονται με αυτή (Σχήμα Ι). Για το σκοπό αυτό, πρέπει να αντλήσουμε αποτελέσματα και συμπεράσματα, από τις εργασίες που πραγματοποιήθηκαν στο παρελθόν από ερευνητές [193-205].

##### 6.1 Κουρκουμίνη και στοματική υγιεινή: Η κουρκουμίνη αναστέλλει την ανάπτυξη του *P.gingivalis* και αποτρέπει την περιοδοντίτιδα.

Σύμφωνα με το παραπάνω επιχείρημα, μια προφανής παρέμβαση για τη μείωση του κινδύνου παραγωγής των ACPA είναι η διατήρηση της στοματικής υγιεινής και η θεραπεία της περιοδοντίτιδας. Η λογική αυτής της προσέγγισης είναι να σταματήσει η παρουσία και συνεχής κυκλοφορία αυτοαντιγόνων. Είναι προφανές ότι τα θεραπευτικά προϊόντα, όπως η κουρκουμίνη, θα μπορούσαν να χρησιμοποιηθούν ως προληπτικά μέτρα, ειδικά εάν έχουν επίδραση στη διαχείριση της περιοδοντίτιδας. Πράγματι, διάφοροι ερευνητές έχουν μελετήσει την επίδραση της κουρκουμίνης στην περιοδοντίτιδα, και κυρίως την ικανότητά της να αναστέλλει την ανάπτυξη του *P. ginigivalis* [206]. Ο λιποπολυσακχαρίτης (LPS) του *P. gingivalis* διεγείρει την έκκριση κυτταροκινών από κύτταρα του ανοσοποιητικού και



θεωρείται η κύρια αιτία πρόκλησης φλεγμονής στην περιοδοντίτιδα. Τα μακροφάγα είναι η κυρίαρχη κατηγορία κυττάρων στις περιοδοντικές περιοχές σε καταστάσεις φλεγμονής και για το λόγο αυτό έχει μελετηθεί η επίδραση της κουρκουμίνης σε μακροφάγα που διεγείρονται με LPS του *P. gingivalis* [193]. Φάνηκε ότι η έκφραση TNF- $\alpha$  και IL-1 $\beta$  αναστέλλεται με τρόπο εξαρτώμενο από τη δόση, όταν η κυτταρική σειρά RAW264.7 μακροφάγων ποντικού επωάσθηκε με διάφορες συγκεντρώσεις κουρκουμίνης και διεγέρθηκε από LPS του *P. Gingivalis* [193]. Επίσης, η κουρκουμίνη φάνηκε ότι μπορεί να αναστείλει την έκφραση της COX-2, η οποία προκαλείται από την LPS του *P. gingivalis*, και αυτό οφείλεται κυρίως στην αναστολή της οδού του NF- $\kappa$ B [195].

Η κουρκουμίνη μπορεί να ασκεί αντιβακτηριακή δράση σε μια σειρά περιοδοντοπαθητικών βακτηρίων, συμπεριλαμβανομένου του *P. gingivalis*, *Prevotella intermedia*, *Fusobacterium nucleatum* και *Treponema denticola*. Η βακτηριακή ανάπτυξη αναστέλλεται, ακόμη και σε πολύ χαμηλές συγκεντρώσεις κουρκουμίνης, καθώς 20  $\mu$ g/ml κουρκουμίνης ανέστειλαν τον σχηματισμό βιομεμβράνης του *P. gingivalis* κατά >80%, υποδηλώνοντας ότι τουλάχιστον *in vitro* αυτή η θρεπτική ουσία μπορεί να είναι ισχυρός παράγοντας για την πρόληψη περιοδοντικών νόσων [206]. Μεταξύ των πολυφαινόλων, τόσο η κουρκουμίνη όσο και η κουερσιτίνη είναι ικανές να αλλάξουν την αρχιτεκτονική των ώριμων βιομεμβρανών προκαλούμενων από διάφορα είδη. Ωστόσο, μόνο οι βιομεμβράνες που έχουν τροποποιηθεί από τη δράση της κουρκουμίνης εμφανίζουν σημαντικά μειωμένη μεταβολική δραστηριότητα [207].

#### 7. Μη επιλυμένα ζητήματα

Η κουρκουμίνη, το πιο βιοενεργό κουρκουμινειδές του κουρκουμά, έχει σχετικά περιορισμένη βιοδιαθεσιμότητα από το στόμα στους ανθρώπους λόγω της χαμηλής διαλυτότητας σε υδατικούς διαλύτες, της κακής σταθερότητας, της απορρόφησης και της ταχείας απομάκρυνσής του από τη συστηματική κυκλοφορία [208]. Ένα τέτοιο μειονέκτημα μπορεί να περιορίσει τις θεραπευτικές του εφαρμογές, συμπεριλαμβανομένης της καταπολέμησης ή πρόληψης της ανάπτυξης της ΡΑ. Έχουν εφαρμοσθεί πολλαπλές προσεγγίσεις για την εξάλειψη τέτοιων εμποδίων, που περιλαμβάνουν ανάπτυξη μορφών νανοσωματιδίων βασισμένων σε κουρκουμίνη, τροποποιήσεις δομής της κουρκουμίνης, χορήγηση βασισμένου σε αναστολείς μεταβολισμού και ανάπτυξη προφαρμάκων κουρκουμίνης για την βελτίωση της βιοδραστικότητας και βιοδιαθεσιμότητάς της και κατά συνέπεια τη βελτιστοποίηση του αντιμικροβιακού, αντιοξειδωτικού και αντιφλεγμονώδους δυναμικού τους [209, 210]. Αυτό μπορεί να βοηθήσει τις προσπάθειες για την καταπολέμηση της περιοδοντίτιδας, καθώς και για την πρόληψη της ΡΑ, ειδικά σε άτομα υψηλού κινδύνου, όπως εκείνα που φέρουν ευαίσθητα γονίδια (δηλαδή γονίδια HLA-DRB1SE). Τα δεδομένα είναι ακόμη περιορισμένα και είναι δύσκολο να εξαχθούν ασφαλή συμπεράσματα. Ένας αυξανόμενος αριθμός αναφορών, κυρίως στο διαδίκτυο, δείχνει ότι το κουρκουμίνη (μόνο του ή σε συνδυασμό με το έλαιο καρύδας) ως συνδυασμός για την αποτελεσματική λεύκανση των δοντιών, φαίνεται ελκυστικό, αλλά τα δεδομένα είναι ακόμη περιορισμένα. Παρ' όλα αυτά, οι φυσικές ενώσεις, όπως το *tumeric* της κουρκουμίνης, οι οποίες δείχνουν πειστικά την αντι-βακτηριακή δραστηριότητα που σχετίζεται με την ΡΑ και τις ανοσοκατασταλτικές / ρυθμιστικές ιδιότητες, είναι ιδανικοί υποψήφιοι για μελλοντική έρευνα.

Να τονιστεί ωστόσο ο αριθμός των κλινικών μελετών της δράσης της κουρκουμίνης στη ΡΑ, είναι τόσο μικρός, που δεν επιτρέπει την διεξαγωγή ασφαλών συμπερασμάτων. Πρέπει να διεξαχθούν περισσότερες και καλύτερες πολυκεντρικές μελέτες με συγκεκριμένα σκευάσματα, που βασίζονται στην κουρκουμίνη/παράγωγα και έκδοχα της, για να καταλήξουμε σε πιο σαφή συμπεράσματα. Επιπλέον προτεραιότητα των μελετών, θα πρέπει να είναι η μελέτη της ασφάλειας / ανεπιθύμητης ενέργειας των σκευασμάτων, η επιθυμητή δοσολογία και η συνέργια (επιθυμητή ή όχι) με άλλα φάρμακα, που λαμβάνουν οι ασθενείς με ΡΑ. Μόνο τότε θα μπορούμε να μιλάμε ασφαλέστερα για την χρήση κουρκουμίνης, ως

προληπτικό συμπλήρωμα διατροφής , κυρίως σε άτομα με υψηλό ρίσκο εμφάνισης ΡΑ ή εξίσου σημαντικά, για συστατικό της θεραπευτικής αντιμετώπισης ατόμων ,για άτομα που έχουν εμφάνισει ΡΑ. Ακόμη θεωρητικά ο κουρκουμάς επιδρά θετικά σε συστηματικά νοσήματα , όπως είναι ο σακχαρώδης διαβήτης τύπου 2, η υπέρταση και καρδιαγγειακές παθήσεις .Τέλος επισημαίνουμε ότι από πουθενά δεν προκύπτει η κουρκουμίνη/κουρκουμας ( παράγωγα) της , μπορούν να χρησιμοποιηθούν ως μονοθεραπεία της Ρευματοειδούς αθρίτιδας.

## Βιβλιογραφία

1. Prasad, S., et al., *Curcumin, a component of golden spice: from bedside to bench and back*. Biotechnol Adv, 2014. **32**(6): p. 1053-64.
2. Pan, M.H., T.M. Huang, and J.K. Lin, *Biotransformation of curcumin through reduction and glucuronidation in mice*. Drug Metab Dispos, 1999. **27**(4): p. 486-94.
3. Gupta, S.C., et al., *Discovery of Curcumin, a Component of the Golden Spice, and Its Miraculous Biological Activities*. Clinical and experimental pharmacology & physiology, 2012. **39**(3): p. 283-299.
4. Schraufstatter, E. and H. Bernt, *Antibacterial action of curcumin and related compounds*. Nature, 1949. **164**(4167): p. 456.
5. Patil, T.N. and M. Srinivasan, *Hypocholesteremic effect of curcumin in induced hypercholesteremic rats*. Indian J Exp Biol, 1971. **9**(2): p. 167-9.
6. Srinivasan, M., *Effect of curcumin on blood sugar as seen in a diabetic subject*. Indian J Med Sci, 1972. **26**(4): p. 269-70.
7. Srimal, R.C. and B.N. Dhawan, *Pharmacology of diferuloyl methane (curcumin), a non-steroidal anti-inflammatory agent*. J Pharm Pharmacol, 1973. **25**(6): p. 447-52.
8. Sharma, O.P., *Antioxidant activity of curcumin and related compounds*. Biochem Pharmacol, 1976. **25**(15): p. 1811-2.
9. Ghatak, N. and N. Basu, *Sodium curcumin as an effective anti-inflammatory agent*. Indian J Exp Biol, 1972. **10**(3): p. 235-6.
10. Kuttan, R., et al., *Potential anticancer activity of turmeric (Curcuma longa)*. Cancer Lett, 1985. **29**(2): p. 197-202.
11. Singh, S. and B.B. Aggarwal, *Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane) [corrected]*. J Biol Chem, 1995. **270**(42): p. 24995-5000.
12. Anderson, A.M., M.S. Mitchell, and R.S. Mohan, *Isolation of Curcumin from Turmeric*. Journal of Chemical Education, 2000. **77**(3): p. 359.
13. Goel, A., A.B. Kunnumakkara, and B.B. Aggarwal, *Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic*. Biochem Pharmacol, 2008. **75**(4): p. 787-809.
14. Strimpakos, A.S. and R.A. Sharma, *Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials*. Antioxid Redox Signal, 2008. **10**(3): p. 511-45.
15. Wang, Y.J., et al., *Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products*. J Pharm Biomed Anal, 1997. **15**(12): p. 1867-76.
16. Stanic, Z., *Curcumin, a Compound from Natural Sources, a True Scientific Challenge - A Review*. Plant Foods Hum Nutr, 2017. **72**(1): p. 1-12.
17. Gupta, S.C., S. Patchva, and B.B. Aggarwal, *Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials*. Aaps j, 2013. **15**(1): p. 195-218.
18. Nieman, D.C., et al., *Influence of red pepper spice and turmeric on inflammation and oxidative stress biomarkers in overweight females: a metabolomics approach*. Plant Foods Hum Nutr, 2012. **67**(4): p. 415-21.
19. Prasad, S., A.K. Tyagi, and B.B. Aggarwal, *Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice*. Cancer Res Treat, 2014. **46**(1): p. 2-18.
20. Laokuldilok, N., et al., *Optimisation of microencapsulation of turmeric extract for masking flavour*. Food Chem, 2016. **194**: p. 695-704.
21. Manzoor, M., et al., *Variation in minerals, phenolics and antioxidant activity of peel and pulp of different varieties of peach (Prunus persica L.) fruit from Pakistan*. Molecules, 2012. **17**(6): p. 6491-506.
22. Mokrani, A., et al., *Phenolic contents and bioactive potential of peach fruit extracts*. Food Chem, 2016. **202**: p. 212-20.

23. Salahuddin, P., et al., *Structure of amyloid oligomers and their mechanisms of toxicities: Targeting amyloid oligomers using novel therapeutic approaches*. Eur J Med Chem, 2016. **114**: p. 41-58.
24. Al-Asmari, F., R. Mereddy, and Y. Sultanbawa, *A novel photosensitization treatment for the inactivation of fungal spores and cells mediated by curcumin*. J Photochem Photobiol B, 2017. **173**: p. 301-306.
25. Surh, Y., *Molecular mechanisms of chemopreventive effects of selected dietary and medicinal phenolic substances*. Mutat Res, 1999. **428**(1-2): p. 305-27.
26. Anand, P., et al., *Curcumin and cancer: an "old-age" disease with an "age-old" solution*. Cancer Lett, 2008. **267**(1): p. 133-64.
27. Aggarwal, B.B., A. Kumar, and A.C. Bharti, *Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies*. Anticancer Res, 2003. **23**(1a): p. 363-98.
28. Ravindran, J., S. Prasad, and B.B. Aggarwal, *Curcumin and cancer cells: how many ways can curry kill tumor cells selectively?* Aaps j, 2009. **11**(3): p. 495-510.
29. Sahebkar, A., *Are curcuminoids effective C-reactive protein-lowering agents in clinical practice? Evidence from a meta-analysis*. Phytother Res, 2014. **28**(5): p. 633-42.
30. Yang, Y., et al., *SIRT1 activation by curcumin pretreatment attenuates mitochondrial oxidative damage induced by myocardial ischemia reperfusion injury*. Free Radic Biol Med, 2013. **65**: p. 667-79.
31. Aggarwal, B.B. and S. Shishodia, *Suppression of the nuclear factor-kappaB activation pathway by spice-derived phytochemicals: reasoning for seasoning*. Ann N Y Acad Sci, 2004. **1030**: p. 434-41.
32. Ryan, J.L., et al., *Curcumin for radiation dermatitis: a randomized, double-blind, placebo-controlled clinical trial of thirty breast cancer patients*. Radiat Res, 2013. **180**(1): p. 34-43.
33. Ishizaki, C., et al., *Enhancing effect of ultraviolet A on ornithine decarboxylase induction and dermatitis evoked by 12-o-tetradecanoylphorbol-13-acetate and its inhibition by curcumin in mouse skin*. Dermatology, 1996. **193**(4): p. 311-7.
34. Jimenez, S.A., et al., *Role of protein kinase C-delta in the regulation of collagen gene expression in scleroderma fibroblasts*. J Clin Invest, 2001. **108**(9): p. 1395-403.
35. Sun, J., Y. Zhao, and J. Hu, *Curcumin inhibits imiquimod-induced psoriasis-like inflammation by inhibiting IL-1beta and IL-6 production in mice*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e67078.
36. Pari, L. and P. Murugan, *Tetrahydrocurcumin prevents brain lipid peroxidation in streptozotocin-induced diabetic rats*. J Med Food, 2007. **10**(2): p. 323-9.
37. Arun, N. and N. Nalini, *Efficacy of turmeric on blood sugar and polyol pathway in diabetic albino rats*. Plant Foods Hum Nutr, 2002. **57**(1): p. 41-52.
38. El-Moselhy, M.A., et al., *The antihyperglycemic effect of curcumin in high fat diet fed rats. Role of TNF-alpha and free fatty acids*. Food Chem Toxicol, 2011. **49**(5): p. 1129-40.
39. Dohare, P., et al., *Dose dependence and therapeutic window for the neuroprotective effects of curcumin in thromboembolic model of rat*. Behav Brain Res, 2008. **193**(2): p. 289-97.
40. Lin, R., et al., *Exposure to metal ions regulates mRNA levels of APP and BACE1 in PC12 cells: blockage by curcumin*. Neurosci Lett, 2008. **440**(3): p. 344-7.
41. Lee, W.H., et al., *Curcumin and its derivatives: their application in neuropharmacology and neuroscience in the 21st century*. Curr Neuropharmacol, 2013. **11**(4): p. 338-78.
42. Kim, H., et al., *Effects of naturally occurring compounds on fibril formation and oxidative stress of beta-amyloid*. J Agric Food Chem, 2005. **53**(22): p. 8537-41.
43. Yang, F., et al., *Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo*. J Biol Chem, 2005. **280**(7): p. 5892-901.

44. Wang, Y.J., et al., *Consumption of grape seed extract prevents amyloid-beta deposition and attenuates inflammation in brain of an Alzheimer's disease mouse*. Neurotox Res, 2009. **15**(1): p. 3-14.
45. Ukil, A., et al., *Curcumin, the major component of food flavour turmeric, reduces mucosal injury in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis*. Br J Pharmacol, 2003. **139**(2): p. 209-18.
46. Suskind, D.L., et al., *Tolerability of curcumin in pediatric inflammatory bowel disease: a forced-dose titration study*. J Pediatr Gastroenterol Nutr, 2013. **56**(3): p. 277-9.
47. Taylor, R.A. and M.C. Leonard, *Curcumin for inflammatory bowel disease: a review of human studies*. Altern Med Rev, 2011. **16**(2): p. 152-6.
48. Topcu-Tarladacalisir, Y., et al., *Effects of curcumin on apoptosis and oxidoinflammatory regulation in a rat model of acetic acid-induced colitis: the roles of c-Jun N-terminal kinase and p38 mitogen-activated protein kinase*. J Med Food, 2013. **16**(4): p. 296-305.
49. Baliga, M.S., et al., *Curcumin, an active component of turmeric in the prevention and treatment of ulcerative colitis: preclinical and clinical observations*. Food Funct, 2012. **3**(11): p. 1109-17.
50. Aggarwal, B.B., et al., *Curcumin: the Indian solid gold*. Adv Exp Med Biol, 2007. **595**: p. 1-75.
51. Guo, L., et al., *Curcumin protects microglia and primary rat cortical neurons against HIV-1 gp120-mediated inflammation and apoptosis*. PLoS One, 2013. **8**(8): p. e70565.
52. Padilla, S.L., et al., *Inhibitory effects of curcumin on dengue virus type 2-infected cells in vitro*. Arch Virol, 2014. **159**(3): p. 573-9.
53. Abbas, A., Lichtman, AH, Pillai, S, *Basic Immunology: Functions and Disorders of the Immune System*. Fourth Edition ed. 2014: ELSEVIER.
54. ΛΙ., Σ., *ΔΙΑΤΑΡΑΧΕΣ ΤΟΥ ΑΝΟΣΙΑΚΟΥ ΣΥΣΤΗΜΑΤΟΣ ΚΑΙ ΠΕΥΜΑΤΙΚΑ ΝΟΣΗΜΑΤΑ*. Εκδόσεις Πανεπιστημίου Θεσσαλίας, 2014: p. 1-10.
55. Albert, L.J. and R.D. Inman, *Molecular mimicry and autoimmunity*. N Engl J Med, 1999. **341**(27): p. 2068-74.
56. Kamradt, T. and N.A. Mitchison, *Tolerance and autoimmunity*. N Engl J Med, 2001. **344**(9): p. 655-64.
57. Rosenbaum, J.T., *The Immune Response--Learning to Leave Well Enough Alone*. N Engl J Med, 2015. **373**(24): p. 2378-9.
58. van der Meer, J.W. and M.G. Netea, *A salty taste to autoimmunity*. N Engl J Med, 2013. **368**(26): p. 2520-1.
59. Allaire, S., et al., *Current Risk Factors for Work Disability Associated With Rheumatoid Arthritis: Recent Data From a US National Cohort*. Arthritis and rheumatism, 2009. **61**(3): p. 321-328.
60. Wasserman, A.M., *Diagnosis and management of rheumatoid arthritis*. Am Fam Physician, 2011. **84**(11): p. 1245-52.
61. Ollier, W.E. and A. MacGregor, *Genetic epidemiology of rheumatoid disease*. Br Med Bull, 1995. **51**(2): p. 267-85.
62. Svendsen, A.J., et al., *On the origin of rheumatoid arthritis: the impact of environment and genes--a population based twin study*. PLoS One, 2013. **8**(2): p. e57304.
63. Sakkas, L.I., et al., *Anti-citrullinated peptides as autoantigens in rheumatoid arthritis-relevance to treatment*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(11): p. 1114-20.
64. Choy, E.H. and G.S. Panayi, *Cytokine pathways and joint inflammation in rheumatoid arthritis*. N Engl J Med, 2001. **344**(12): p. 907-16.
65. McInnes, I.B. and G. Schett, *The Pathogenesis of Rheumatoid Arthritis*. New England Journal of Medicine, 2011. **365**(23): p. 2205-2219.
66. Jenkins, R.N., et al., *T cell receptor V beta gene bias in rheumatoid arthritis*. J Clin Invest, 1993. **92**(6): p. 2688-701.

67. Goronzy, J.J., et al., *Dominant clonotypes in the repertoire of peripheral CD4+ T cells in rheumatoid arthritis*. J Clin Invest, 1994. **94**(5): p. 2068-76.
68. Sakkas, L.I., P.F. Chen, and C.D. Platsoucas, *T-cell antigen receptors in rheumatoid arthritis*. Immunol Res, 1994. **13**(2-3): p. 117-38.
69. Nanki, T., et al., *Genetic control of T cell receptor BJ gene expression in peripheral lymphocytes of normal and rheumatoid arthritis monozygotic twins*. J Clin Invest, 1996. **98**(7): p. 1594-601.
70. Takemura, S., et al., *T cell activation in rheumatoid synovium is B cell dependent*. J Immunol, 2001. **167**(8): p. 4710-8.
71. Gregersen, P.K., J. Silver, and R.J. Winchester, *The shared epitope hypothesis. An approach to understanding the molecular genetics of susceptibility to rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 1987. **30**(11): p. 1205-13.
72. Wordsworth, B.P., et al., *HLA-DR4 subtype frequencies in rheumatoid arthritis indicate that DRB1 is the major susceptibility locus within the HLA class II region*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. **86**(24): p. 10049-53.
73. Stern, L.J., et al., *Crystal structure of the human class II MHC protein HLA-DR1 complexed with an influenza virus peptide*. Nature, 1994. **368**(6468): p. 215-21.
74. Revirion, D., et al., *Influence of shared epitope-negative HLA-DRB1 alleles on genetic susceptibility to rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2001. **44**(3): p. 535-40.
75. Roudier, J., et al., *Susceptibility to rheumatoid arthritis maps to a T-cell epitope shared by the HLA-Dw4 DR beta-1 chain and the Epstein-Barr virus glycoprotein gp110*. Proc Natl Acad Sci U S A, 1989. **86**(13): p. 5104-8.
76. Balandraud, N., J. Roudier, and C. Roudier, *Epstein-Barr virus and rheumatoid arthritis*. Autoimmun Rev, 2004. **3**(5): p. 362-7.
77. Taneja, V., et al., *Delineating the role of the HLA-DR4 "shared epitope" in susceptibility versus resistance to develop arthritis*. J Immunol, 2008. **181**(4): p. 2869-77.
78. Bogdanos, D.P. and L.I. Sakkas, *From microbiome to infectome in autoimmunity*. Curr Opin Rheumatol, 2017. **29**(4): p. 369-373.
79. Sakkas, L.I., et al., *The Infectious Basis of ACPA-Positive Rheumatoid Arthritis*. Frontiers in Microbiology, 2017. **8**(1853).
80. Alexiou, I., et al., *Anti-cyclic citrullinated peptide-2 (CCP2) autoantibodies and extra-articular manifestations in Greek patients with rheumatoid arthritis*. Clin Rheumatol, 2008. **27**(4): p. 511-3.
81. Alexiou, I., et al., *Diagnostic value of anti-cyclic citrullinated peptide antibodies in Greek patients with rheumatoid arthritis*. BMC Musculoskelet Disord, 2007. **8**: p. 37.
82. van der Helm-van Mil, A.H., et al., *The HLA-DRB1 shared epitope alleles are primarily a risk factor for anti-cyclic citrullinated peptide antibodies and are not an independent risk factor for development of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(4): p. 1117-21.
83. Noack, M. and P. Miossec, *Th17 and regulatory T cell balance in autoimmune and inflammatory diseases*. Autoimmun Rev, 2014. **13**(6): p. 668-77.
84. Chen, B., L. Sun, and X. Zhang, *Integration of microbiome and epigenome to decipher the pathogenesis of autoimmune diseases*. J Autoimmun, 2017. **83**: p. 31-42.
85. Duan, M.C., et al., *Disturbed Th17/Treg Balance in Patients with Non-small Cell Lung Cancer*. Inflammation, 2015. **38**(6): p. 2156-65.
86. Li, S.L., et al., *Trichloroethylene Alters Th1/Th2/Th17/Treg Paradigm in Mice: A Novel Mechanism for Chemically Induced Autoimmunity*. Int J Toxicol, 2018. **37**(2): p. 155-163.
87. Wang, W., et al., *The Th17/Treg imbalance and cytokine environment in peripheral blood of patients with rheumatoid arthritis*. Rheumatol Int, 2012. **32**(4): p. 887-93.
88. Zhao, L., et al., *Imbalance in the Th17/Treg and cytokine environment in peripheral blood of patients with adenocarcinoma and squamous cell carcinoma*. Med Oncol, 2013. **30**(1): p. 461.

89. Sakkas, L.I., et al., *Oligoclonal T cell expansion in the skin of patients with systemic sclerosis*. J Immunol, 2002. **168**(7): p. 3649-59.
90. Barouta, G., et al., *Anti-MCV antibodies predict radiographic progression in Greek patients with very early (<3 months duration) rheumatoid arthritis*. Clin Rheumatol, 2017. **36**(4): p. 885-894.
91. McInnes, I.B. and G. Schett, *Pathogenetic insights from the treatment of rheumatoid arthritis*. Lancet, 2017. **389**(10086): p. 2328-2337.
92. Kudaeva, F.M., M.R. Speechley, and J.E. Pope, *A systematic review of viral exposures as a risk for rheumatoid arthritis*. Semin Arthritis Rheum, 2018.
93. Scherer, H.U., et al., *The B cell response to citrullinated antigens in the development of rheumatoid arthritis*. Nat Rev Rheumatol, 2018. **14**(3): p. 157-169.
94. Kuijper, T.M., et al., *Doctors' preferences in de-escalating DMARDs in rheumatoid arthritis: a discrete choice experiment*. Arthritis Res Ther, 2017. **19**(1): p. 78.
95. Tanaka, Y., *Rheumatoid arthritis: DMARD de-escalation - let the patient guide you*. Nat Rev Rheumatol, 2017. **13**(11): p. 637-638.
96. van Nies, J.A., et al., *What is the evidence for the presence of a therapeutic window of opportunity in rheumatoid arthritis? A systematic literature review*. Ann Rheum Dis, 2014. **73**(5): p. 861-70.
97. O'Dell, J.R., *Treating rheumatoid arthritis early: a window of opportunity?* Arthritis Rheum, 2002. **46**(2): p. 283-5.
98. Rahmani, A.H., et al., *Role of Curcumin in Disease Prevention and Treatment*. Adv Biomed Res, 2018. **7**: p. 38.
99. Asher, G.N. and K. Spelman, *Clinical utility of curcumin extract*. Altern Ther Health Med, 2013. **19**(2): p. 20-2.
100. Bright, J.J., *Curcumin and autoimmune disease*. Adv Exp Med Biol, 2007. **595**: p. 425-51.
101. Momtazi-Borojeni, A.A., et al., *Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus*. Autoimmun Rev, 2018. **17**(2): p. 125-135.
102. Park, M.J., et al., *Curcumin attenuates acute graft-versus-host disease severity via in vivo regulations on Th1, Th17 and regulatory T cells*. PLoS One, 2013. **8**(6): p. e67171.
103. Xie, L., X.K. Li, and S. Takahara, *Curcumin has bright prospects for the treatment of multiple sclerosis*. Int Immunopharmacol, 2011. **11**(3): p. 323-30.
104. Dou, Y., et al., *Curcumin attenuates collagen-induced inflammatory response through the "gut-brain axis"*. J Neuroinflammation, 2018. **15**(1): p. 6.
105. Yang, Y., et al., *Oral curcumin has anti-arthritis efficacy through somatostatin generation via cAMP/PKA and Ca(2+)/CaMKII signaling pathways in the small intestine*. Pharmacol Res, 2015. **95-96**: p. 71-81.
106. Zheng, Z., et al., *The effect of curcumin and its nanoformulation on adjuvant-induced arthritis in rats*. Drug Des Devel Ther, 2015. **9**: p. 4931-42.
107. Kuncha, M., et al., *Curcumin potentiates the anti-arthritis effect of prednisolone in Freund's complete adjuvant-induced arthritic rats*. J Pharm Pharmacol, 2014. **66**(1): p. 133-44.
108. Banji, D., et al., *Synergistic activity of curcumin with methotrexate in ameliorating Freund's Complete Adjuvant induced arthritis with reduced hepatotoxicity in experimental animals*. Eur J Pharmacol, 2011. **668**(1-2): p. 293-8.
109. Chen, L., et al., *Anti-inflammatory effect of combined tetramethylpyrazine, resveratrol and curcumin in vivo*. BMC Complement Altern Med, 2017. **17**(1): p. 233.
110. Sumeet, G., et al., *Anti Inflammatory and Anti Arthritic Activity of Different Milk Based Formulation of Curcumin in Rat Model*. Curr Drug Deliv, 2018. **15**(2): p. 205-214.
111. Jeengar, M.K., et al., *Amelioration of FCA induced arthritis on topical application of curcumin in combination with emu oil*. Nutrition, 2016. **32**(9): p. 955-64.

112. Kamarudin, T.A., et al., *Protective effect of curcumin on experimentally induced arthritic rats: detailed histopathological study of the joints and white blood cell count*. EXCLI J, 2012. **11**: p. 226-36.
113. Chen, J.J., et al., *Intrathecal curcumin attenuates pain hypersensitivity and decreases spinal neuroinflammation in rat model of monoarthritis*. Sci Rep, 2015. **5**: p. 10278.
114. Arora, R., et al., *Curcumin loaded solid lipid nanoparticles ameliorate adjuvant-induced arthritis in rats*. Eur J Pain, 2015. **19**(7): p. 940-52.
115. Funk, J.L., et al., *Turmeric extracts containing curcuminoids prevent experimental rheumatoid arthritis*. J Nat Prod, 2006. **69**(3): p. 351-5.
116. Yoshihiro Okamoto, M.T., Takashi Fukui, Toshiyuki Masuzawa, *Inhibition of interleukin 17 production by curcumin in mice with collagen-induced arthritis*. Biomedical Research, 2011. **22**(3).
117. Moon, D.O., et al., *Curcumin attenuates inflammatory response in IL-1beta-induced human synovial fibroblasts and collagen-induced arthritis in mouse model*. Int Immunopharmacol, 2010. **10**(5): p. 605-10.
118. Huang, G., et al., *Curcumin protects against collagen-induced arthritis via suppression of BAFF production*. J Clin Immunol, 2013. **33**(3): p. 550-7.
119. Mun, S.H., et al., *Oral administration of curcumin suppresses production of matrix metalloproteinase (MMP)-1 and MMP-3 to ameliorate collagen-induced arthritis: inhibition of the PKCdelta/JNK/c-Jun pathway*. J Pharmacol Sci, 2009. **111**(1): p. 13-21.
120. Xie, L., et al., *Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by curcumin treatment through inhibition of IL-17 production*. Int Immunopharmacol, 2009. **9**(5): p. 575-81.
121. Park, M.J., et al., *Interleukin-10 produced by myeloid-derived suppressor cells is critical for the induction of Tregs and attenuation of rheumatoid inflammation in mice*. Sci Rep, 2018. **8**(1): p. 3753.
122. Lee, G., et al., *Curcumin attenuates the scurfy-induced immune disorder, a model of IPEX syndrome, with inhibiting Th1/Th2/Th17 responses in mice*. Phytomedicine, 2017. **33**: p. 1-6.
123. Mollazadeh, H., et al., *Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2017: p. 1-13.
124. Rogers, N.M., S. Kireta, and P.T. Coates, *Curcumin induces maturation-arrested dendritic cells that expand regulatory T cells in vitro and in vivo*. Clin Exp Immunol, 2010. **162**(3): p. 460-73.
125. Inglis, J.J., et al., *Collagen-induced arthritis as a model of hyperalgesia: functional and cellular analysis of the analgesic actions of tumor necrosis factor blockade*. Arthritis Rheum, 2007. **56**(12): p. 4015-23.
126. Hashimoto, M., *Th17 in Animal Models of Rheumatoid Arthritis*. J Clin Med, 2017. **6**(7).
127. Nakae, S., et al., *Suppression of immune induction of collagen-induced arthritis in IL-17-deficient mice*. J Immunol, 2003. **171**(11): p. 6173-7.
128. Cong, Y., et al., *Curcumin induces the tolerogenic dendritic cell that promotes differentiation of intestine-protective regulatory T cells*. Eur J Immunol, 2009. **39**(11): p. 3134-46.
129. Wildin, R.S., et al., *X-linked neonatal diabetes mellitus, enteropathy and endocrinopathy syndrome is the human equivalent of mouse scurfy*. Nat Genet, 2001. **27**(1): p. 18-20.
130. Bakir, B., et al., *Effect of Curcumin on Systemic T Helper 17 Cell Response; Gingival Expressions of Interleukin-17 and Retinoic Acid Receptor-Related Orphan Receptor gamma; and Alveolar Bone Loss in Experimental Periodontitis*. J Periodontol, 2016. **87**(11): p. e183-e191.
131. Hofstetter, H.H., et al., *Kinetics and organ distribution of IL-17-producing CD4 cells in proteolipid protein 139-151 peptide-induced experimental autoimmune encephalomyelitis of SJL mice*. J Immunol, 2007. **178**(3): p. 1372-8.



132. Bruck, J., et al., *Nutritional control of IL-23/Th17-mediated autoimmune disease through HO-1/STAT3 activation*. Sci Rep, 2017. **7**: p. 44482.
133. Chandran, B. and A. Goel, *A randomized, pilot study to assess the efficacy and safety of curcumin in patients with active rheumatoid arthritis*. Phytother Res, 2012. **26**(11): p. 1719-25.
134. Amalraj, A., et al., *A Novel Highly Bioavailable Curcumin Formulation Improves Symptoms and Diagnostic Indicators in Rheumatoid Arthritis Patients: A Randomized, Double-Blind, Placebo-Controlled, Two-Dose, Three-Arm, and Parallel-Group Study*. J Med Food, 2017. **20**(10): p. 1022-1030.
135. Zorofchian Moghadamtousi, S., et al., *A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin*. BioMed Research International, 2014. **2014**: p. 186864.
136. Rai, D., et al., *Curcumin inhibits FtsZ assembly: an attractive mechanism for its antibacterial activity*. Biochem J, 2008. **410**(1): p. 147-55.
137. Sarkar, A., R. De, and A.K. Mukhopadhyay, *Curcumin as a potential therapeutic candidate for Helicobacter pylori associated diseases*. World J Gastroenterol, 2016. **22**(9): p. 2736-48.
138. De, R., et al., *Antimicrobial activity of curcumin against Helicobacter pylori isolates from India and during infections in mice*. Antimicrob Agents Chemother, 2009. **53**(4): p. 1592-7.
139. Zandi, K., et al., *Evaluation of antiviral activities of curcumin derivatives against HSV-1 in Vero cell line*. Nat Prod Commun, 2010. **5**(12): p. 1935-8.
140. Ferreira, V.H., et al., *The anti-inflammatory activity of curcumin protects the genital mucosal epithelial barrier from disruption and blocks replication of HIV-1 and HSV-2*. PLoS One, 2015. **10**(4): p. e0124903.
141. Kutluay, S.B., et al., *Curcumin inhibits herpes simplex virus immediate-early gene expression by a mechanism independent of p300/CBP histone acetyltransferase activity*. Virology, 2008. **373**(2): p. 239-47.
142. Kumar, A., et al., *Curcumin targets cell wall integrity via calcineurin-mediated signaling in Candida albicans*. Antimicrob Agents Chemother, 2014. **58**(1): p. 167-75.
143. Willemze, A., et al., *The influence of ACPA status and characteristics on the course of RA*. Nat Rev Rheumatol, 2012. **8**(3): p. 144-52.
144. van Venrooij, W.J., J.J. van Beers, and G.J. Pruijn, *Anti-CCP antibodies: the past, the present and the future*. Nat Rev Rheumatol, 2011. **7**(7): p. 391-8.
145. Jilani, A.A. and C.G. Mackworth-Young, *The role of citrullinated protein antibodies in predicting erosive disease in rheumatoid arthritis: a systematic literature review and meta-analysis*. Int J Rheumatol, 2015. **2015**: p. 728610.
146. Syversen, S.W., et al., *High anti-cyclic citrullinated peptide levels and an algorithm of four variables predict radiographic progression in patients with rheumatoid arthritis: results from a 10-year longitudinal study*. Ann Rheum Dis, 2008. **67**(2): p. 212-7.
147. Nielen, M.M., et al., *Specific autoantibodies precede the symptoms of rheumatoid arthritis: a study of serial measurements in blood donors*. Arthritis Rheum, 2004. **50**(2): p. 380-6.
148. van der Woude, D., et al., *Epitope spreading of the anti-citrullinated protein antibody response occurs before disease onset and is associated with the disease course of early arthritis*. Ann Rheum Dis, 2010. **69**(8): p. 1554-61.
149. Brink, M., et al., *Multiplex analyses of antibodies against citrullinated peptides in individuals prior to development of rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2013. **65**(4): p. 899-910.
150. Koga, T., et al., *Anti-citrullinated peptide antibodies are the strongest predictor of clinically relevant radiographic progression in rheumatoid arthritis patients achieving remission or low disease activity: A post hoc analysis of a nationwide cohort in Japan*. PLoS One, 2017. **12**(5): p. e0175281.

151. Alivernini, S., et al., *Is ACPA positivity the main driver for rheumatoid arthritis treatment? Pros and cons.* Autoimmun Rev, 2017. **16**(11): p. 1096-1102.
152. McHugh, J., *Rheumatoid arthritis: IFN $\gamma$  drives synovial tissue remodelling.* Nat Rev Rheumatol, 2018. **14**(2): p. 63.
153. Sokolove, J., et al., *Autoantibody epitope spreading in the pre-clinical phase predicts progression to rheumatoid arthritis.* PLoS One, 2012. **7**(5): p. e35296.
154. England, B.R., G.M. Thiele, and T.R. Mikuls, *Anticitrullinated protein antibodies: origin and role in the pathogenesis of rheumatoid arthritis.* Curr Opin Rheumatol, 2017. **29**(1): p. 57-64.
155. Foulquier, C., et al., *Peptidyl arginine deiminase type 2 (PAD-2) and PAD-4 but not PAD-1, PAD-3, and PAD-6 are expressed in rheumatoid arthritis synovium in close association with tissue inflammation.* Arthritis Rheum, 2007. **56**(11): p. 3541-53.
156. Anzilotti, C., et al., *Peptidylarginine deiminase 4 and citrullination in health and disease.* Autoimmun Rev, 2010. **9**(3): p. 158-60.
157. Kidd, B.A., et al., *Epitope spreading to citrullinated antigens in mouse models of autoimmune arthritis and demyelination.* Arthritis Res Ther, 2008. **10**(5): p. R119.
158. Konig, M.F., et al., *Defining the role of Porphyromonas gingivalis peptidylarginine deiminase (PPAD) in rheumatoid arthritis through the study of PPAD biology.* Ann Rheum Dis, 2015. **74**(11): p. 2054-61.
159. Arnoux, F., et al., *Peptidyl arginine deiminase immunization induces anticitrullinated protein antibodies in mice with particular MHC types.* Proc Natl Acad Sci U S A, 2017. **114**(47): p. E10169-e10177.
160. Sakkas, L.I., et al., *The Infectious Basis of ACPA-Positive Rheumatoid Arthritis.* Front Microbiol, 2017. **8**: p. 1853.
161. Yusof, Z., et al., *Levels of serum IgG against Porphyromonas gingivalis in patients with rapidly progressive periodontitis, rheumatoid arthritis and adult periodontitis.* J Nihon Univ Sch Dent, 1995. **37**(4): p. 197-200.
162. Koziel, J., P. Mydel, and J. Potempa, *The link between periodontal disease and rheumatoid arthritis: an updated review.* Curr Rheumatol Rep, 2014. **16**(3): p. 408.
163. Wegner, N., et al., *Autoimmunity to specific citrullinated proteins gives the first clues to the etiology of rheumatoid arthritis.* Immunol Rev, 2010. **233**(1): p. 34-54.
164. Janssen, K.M., et al., *Lessons to be learned from periodontitis.* Curr Opin Rheumatol, 2013. **25**(2): p. 241-7.
165. Hashimoto, M., et al., *Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in preclinical stage of arthritis patients.* PLoS One, 2015. **10**(4): p. e0122121.
166. Johansson, L., et al., *Concentration of antibodies against Porphyromonas gingivalis is increased before the onset of symptoms of rheumatoid arthritis.* Arthritis Res Ther, 2016. **18**: p. 201.
167. Lange, L., et al., *Symptoms of periodontitis and antibody responses to Porphyromonas gingivalis in juvenile idiopathic arthritis.* Pediatr Rheumatol Online J, 2016. **14**(1): p. 8.
168. Kharlamova, N., et al., *Antibodies to Porphyromonas gingivalis Indicate Interaction Between Oral Infection, Smoking, and Risk Genes in Rheumatoid Arthritis Etiology.* Arthritis Rheumatol, 2016. **68**(3): p. 604-13.
169. Lundberg, K., et al., *Antibodies to citrullinated alpha-enolase peptide 1 are specific for rheumatoid arthritis and cross-react with bacterial enolase.* Arthritis Rheum, 2008. **58**(10): p. 3009-19.
170. Maresz, K.J., et al., *Porphyromonas gingivalis facilitates the development and progression of destructive arthritis through its unique bacterial peptidylarginine deiminase (PAD).* PLoS Pathog, 2013. **9**(9): p. e1003627.
171. Sandal, I., et al., *Bone loss and aggravated autoimmune arthritis in HLA-DR $\beta$ 1-bearing humanized mice following oral challenge with Porphyromonas gingivalis.* Arthritis Res Ther, 2016. **18**(1): p. 249.

172. Nakajima, M., et al., *Oral Administration of P. gingivalis Induces Dysbiosis of Gut Microbiota and Impaired Barrier Function Leading to Dissemination of Enterobacteria to the Liver*. PLoS One, 2015. **10**(7): p. e0134234.
173. Sato, K., et al., *Aggravation of collagen-induced arthritis by orally administered Porphyromonas gingivalis through modulation of the gut microbiota and gut immune system*. Sci Rep, 2017. **7**(1): p. 6955.
174. Konig, M.F., et al., *Aggregatibacter actinomycetemcomitans-induced hypercitrullination links periodontal infection to autoimmunity in rheumatoid arthritis*. Sci Transl Med, 2016. **8**(369): p. 369ra176.
175. Pratesi, F., et al., *Antibodies to a new viral citrullinated peptide, VCP2: fine specificity and correlation with anti-cyclic citrullinated peptide (CCP) and anti-VCP1 antibodies*. Clin Exp Immunol, 2011. **164**(3): p. 337-45.
176. Zhu, C., et al., *Association between Herpesviruses and Chronic Periodontitis: A Meta-Analysis Based on Case-Control Studies*. PLoS One, 2015. **10**(12): p. e0144319.
177. Scher, J.U., et al., *Periodontal disease and the oral microbiota in new-onset rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheum, 2012. **64**(10): p. 3083-94.
178. Zhang, X., et al., *The oral and gut microbiomes are perturbed in rheumatoid arthritis and partly normalized after treatment*. Nat Med, 2015. **21**(8): p. 895-905.
179. Arimatsu, K., et al., *Oral pathobiont induces systemic inflammation and metabolic changes associated with alteration of gut microbiota*. Sci Rep, 2014. **4**: p. 4828.
180. Totaro, M.C., et al., *Porphyromonas gingivalis and the pathogenesis of rheumatoid arthritis: analysis of various compartments including the synovial tissue*. Arthritis Res Ther, 2013. **15**(3): p. R66.
181. Nonnenmacher, C., et al., *DNA from periodontopathogenic bacteria is immunostimulatory for mouse and human immune cells*. Infect Immun, 2003. **71**(2): p. 850-6.
182. Klareskog, L., et al., *A new model for an etiology of rheumatoid arthritis: smoking may trigger HLA-DR (shared epitope)-restricted immune reactions to autoantigens modified by citrullination*. Arthritis Rheum, 2006. **54**(1): p. 38-46.
183. Mikuls, T.R., et al., *Periodontitis and Porphyromonas gingivalis in patients with rheumatoid arthritis*. Arthritis Rheumatol, 2014. **66**(5): p. 1090-100.
184. Fuggle, N.R., et al., *Hand to Mouth: A Systematic Review and Meta-Analysis of the Association between Rheumatoid Arthritis and Periodontitis*. Front Immunol, 2016. **7**: p. 80.
185. Hensvold, A.H., et al., *Environmental and genetic factors in the development of anticitrullinated protein antibodies (ACPAs) and ACPA-positive rheumatoid arthritis: an epidemiological investigation in twins*. Ann Rheum Dis, 2015. **74**(2): p. 375-80.
186. Petersen, P.E. and H. Ogawa, *Strengthening the prevention of periodontal disease: the WHO approach*. J Periodontol, 2005. **76**(12): p. 2187-93.
187. Teles, R., et al., *Lessons learned and unlearned in periodontal microbiology*. Periodontol 2000, 2013. **62**(1): p. 95-162.
188. Ardila, C.M., M.I. Granada, and I.C. Guzman, *Antibiotic resistance of subgingival species in chronic periodontitis patients*. J Periodontal Res, 2010. **45**(4): p. 557-63.
189. Petti, S. and C. Scully, *Polyphenols, oral health and disease: A review*. J Dent, 2009. **37**(6): p. 413-23.
190. Hensvold, A.H., et al., *How well do ACPA discriminate and predict RA in the general population: a study based on 12 590 population-representative Swedish twins*. Ann Rheum Dis, 2017. **76**(1): p. 119-125.
191. Lappin, D.F., et al., *Influence of periodontal disease, Porphyromonas gingivalis and cigarette smoking on systemic anti-citrullinated peptide antibody titres*. J Clin Periodontol, 2013. **40**(10): p. 907-15.

192. Marchesan, J.T., et al., *Porphyromonas gingivalis* oral infection exacerbates the development and severity of collagen-induced arthritis. *Arthritis Res Ther*, 2013. **15**(6): p. R186.
193. Chen, D., et al., *Anti-inflammatory activity of curcumin in macrophages stimulated by lipopolysaccharides from Porphyromonas gingivalis*. *Pharmacology*, 2008. **82**(4): p. 264-9.
194. Zhou, T., et al., *Curcumin inhibits inflammatory response and bone loss during experimental periodontitis in rats*. *Acta Odontol Scand*, 2013. **71**(2): p. 349-56.
195. Hu, P., P. Huang, and M.W. Chen, *Curcumin attenuates cyclooxygenase-2 expression via inhibition of the NF-kappaB pathway in lipopolysaccharide-stimulated human gingival fibroblasts*. *Cell Biol Int*, 2013. **37**(5): p. 443-8.
196. Gottumukkala, S.N., et al., *Effectiveness of sub gingival irrigation of an indigenous 1% curcumin solution on clinical and microbiological parameters in chronic periodontitis patients: A pilot randomized clinical trial*. *Contemp Clin Dent*, 2013. **4**(2): p. 186-91.
197. Gu, Y., et al., *4-methoxycarbonyl curcumin: a unique inhibitor of both inflammatory mediators and periodontal inflammation*. *Mediators Inflamm*, 2013. **2013**: p. 329740.
198. Anuradha, B.R., et al., *Evaluation of Anti-Inflammatory Effects of Curcumin Gel as an Adjunct to Scaling and Root Planing: A Clinical Study*. *J Int Oral Health*, 2015. **7**(7): p. 90-3.
199. Nagasri, M., et al., *Efficacy of curcumin as an adjunct to scaling and root planning in chronic periodontitis patients: A clinical and microbiological study*. *J Pharm Bioallied Sci*, 2015. **7**(Suppl 2): p. S554-8.
200. Anitha, V., et al., *Comparative evaluation of natural curcumin and synthetic chlorhexidine in the management of chronic periodontitis as a local drug delivery: a clinical and microbiological study*. *Indian J Dent Res*, 2015. **26**(1): p. 53-6.
201. Sreedhar, A., et al., *Comparative evaluation of the efficacy of curcumin gel with and without photo activation as an adjunct to scaling and root planing in the treatment of chronic periodontitis: A split mouth clinical and microbiological study*. *J Nat Sci Biol Med*, 2015. **6**(Suppl 1): p. S102-9.
202. Hugar, S.S., et al., *Influence of application of chlorhexidine gel and curcumin gel as an adjunct to scaling and root planing: A interventional study*. *J Nat Sci Biol Med*, 2016. **7**(2): p. 149-54.
203. Elavarasu, S., et al., *Evaluation of superoxide dismutase levels in local drug delivery system containing 0.2% curcumin strip as an adjunct to scaling and root planing in chronic periodontitis: A clinical and biochemical study*. *J Pharm Bioallied Sci*, 2016. **8**(Suppl 1): p. S48-s52.
204. Kaur, H., et al., *Evaluation of curcumin gel as adjunct to scaling & root planing in management of periodontitis- Randomized clinical & biochemical investigation*. *Infect Disord Drug Targets*, 2018.
205. Ravishankar, P.L., et al., *Effect of local application of curcumin and ornidazole gel in chronic periodontitis patients*. *Int J Pharm Investig*, 2017. **7**(4): p. 188-192.
206. Izui, S., et al., *Antibacterial Activity of Curcumin Against Periodontopathic Bacteria*. *J Periodontol*, 2016. **87**(1): p. 83-90.
207. Shahzad, M., et al., *Selected dietary (poly)phenols inhibit periodontal pathogen growth and biofilm formation*. *Food Funct*, 2015. **6**(3): p. 719-29.
208. Anand, P., et al., *Bioavailability of curcumin: problems and promises*. *Mol Pharm*, 2007. **4**(6): p. 807-18.
209. Naksuriya, O., et al., *Curcumin nanoformulations: a review of pharmaceutical properties and preclinical studies and clinical data related to cancer treatment*. *Biomaterials*, 2014. **35**(10): p. 3365-83.
210. Joung, H.J., et al., *Development of Food-Grade Curcumin Nanoemulsion and its Potential Application to Food Beverage System: Antioxidant Property and In Vitro Digestion*. *J Food Sci*, 2016. **81**(3): p. N745-53.

