



# **A proposito della Curcumina**

**Ricerca di Franco Ferlisi**

**marzo 2009**

# CURCUMINA, UN AIUTO NELLA MALATTIA DI ALZHEIMER

## SOMMARIO:

La curcuma .....	4
La Curcumina .....	5
Un po' di chimica.....	5
L'amiloide .....	7
Biochimica della malattia di Alzheimer.....	8
$\beta$ A è importante nella malattia di Alzheimer .....	10
Inibire l'aggregazione di $\beta$ A.....	11
Curcumina e Alzheimer .....	13
Farmacocinetica della curcumina .....	16
Conclusioni.....	17
Note:.....	18

## Introduzione

La comprensione delle cause che provocano la malattia di Alzheimer si è rivelata la sfida più impegnativa per la biologia dell'ultimo secolo. Le ricerche pubblicate in tutto il mondo sono ormai letteralmente decine di migliaia, ma a dispetto di una così gigantesca mole di conoscenze, noi ancora non possediamo alcuna cura efficace nè alcuna terapia preventiva.

Al momento non esistono farmaci in grado di interrompere il processo di deterioramento cellulare; gli unici farmaci esistenti in commercio sono chiamati colinergici, inibitori dell'Acetilcolinesterasi che agiscono a livello sintomatico, migliorando la memoria e la concentrazione dei pazienti per periodi di tempo limitati. Contemporaneamente sono in fase di sperimentazione numerose molecole, alcune delle quali molto promettenti, tuttavia gli interessi particolari delle multinazionali del farmaco e le rigide normative in materia di sperimentazione farmaceutica, fanno sì che occorranza circa vent'anni per passare dalla scoperta di una molecola probabilmente efficace al suo utilizzo terapeutico, ammesso che essa garantisca un congruo ritorno economico del denaro investito in ricerca e sperimentazione o non si riveli alla fine inefficace.

Ma dello sterminato numero di ricerche effettuate intorno alla malattia di Alzheimer, alcune hanno percorso strade innovative studiando l'azione di numerose sostanze non farmacologiche dalle caratteristiche comuni: i polifenoli o flavonoidi.

Fra questi, la molecola più interessante è apparsa essere la curcumina, estratta dalla radice di una pianta di origine indiana chiamata curcuma, che è l'ingrediente principale del curry.

Non si tratta di farmaci, ma di sostanze che possono essere considerate "integratori alimentari", molecole che come tali non possono essere oggetto di brevetti e quindi non sono prese in considerazione dall'industria farmaceutica, ma che comunque possono rappresentare un aiuto per rallentare il decorso della malattia.

Io descriverò gli effetti della curcumina sulla malattia di Alzheimer utilizzando rigorosamente notizie desunte da pubblicazioni scientifiche del tutto attendibili; non si tratterà di "medicina alternativa", bensì di un percorso che, attraverso la biochimica, cercherà di chiarire se e perchè questa molecola può essere utile ai malati.

Per avere un'idea sufficientemente precisa e corretta sull'argomento è necessario richiamare conoscenze scientifiche abbastanza complesse, in particolare è necessario comprendere alcuni concetti di base sulla biochimica della malattia di Alzheimer che ci possono aiutare nella comprensione del quadro complessivo e di conseguenza, delle ragioni per cui la curcumina può essere efficace. La materia è sicuramente difficile per i non addetti ai lavori, io ho cercato di semplificarla quanto più possibile senza sacrificare il rigore scientifico e comunque, per ogni argomento, ci sono i rimandi ad alcune delle pubblicazioni di riferimento e gli indirizzi web dove esse sono consultabili in forma completa.

Ritengo che affrontare questi argomenti sia un dovere morale; il solo dubbio che qualcosa possa essere efficace ad alleviare le sofferenze di tanti sfortunati ci impone di prestare la massima attenzione e di non abbandonare a priori ogni ipotesi nello sgabuzzino delle cose impossibili, soprattutto quando ciò non richiede alcuna scelta vincolante e non comporta rischi di effetti collaterali.

## La curcuma

(nota di approfondimento 22,23)

La curcuma o turmeric, come viene chiamata dagli inglesi e dagli indiani, è una spezia gialla che si ricava dalla radice della pianta omonima: *Curcuma longa* (e altre varietà), della famiglia delle Zingiberaceae, la stessa dello zenzero; è originaria di Giava, ma trova il suo habitat naturale anche in India, nell'America centrale, nelle Antille e in Malaysia.

E' conosciuta in occidente da secoli, infatti figurava già in un elenco di droghe in vendita a Francoforte nel 1450.

Il primo produttore di curcuma è l'India (Sangli, una città nel sud dello stato indiano del Maharashtra, è il maggiore e più importante centro commerciale nell'Asia e forse e forse nel mondo intero), seguita da Cina, Indonesia e Costa Rica. Alle Hawaii, dove è chiamata "holena", la curcuma è alla base di tutta la medicina tradizionale, e anche in India è utilizzata da secoli nella medicina Ayurvedica, per le sue proprietà preventive e terapeutiche, soprattutto come cicatrizzante e antinfiammatorio.

Recentemente diversi studiosi hanno accertato le notevoli proprietà antiossidanti e soprattutto legate alla prevenzione di malattie degenerative e tumorali.

Nel 1996 la curcuma è stata oggetto di un tentativo di "biopirateria": due ricercatori indiani presso un'università statunitense, dopo aver ideato un farmaco il cui principio attivo era proprio l'estratto della spezia, ne hanno chiesto e ottenuto il brevetto. L'azione legale intrapresa dal Consiglio Indiano per la Ricerca Scientifica, ha però portato l'Ufficio Brevetti degli Stati Uniti ad ammettere che le qualità della curcuma sono una scoperta della tradizione indiana e pertanto non brevettabili, decretando così la revoca del brevetto. Una vittoria questa, che ha reso poco appetibile la curcuma agli occhi dell'industria farmaceutica e che spiega come mai le eccezionali virtù di questa radice, ormai ampiamente confermate anche dalla scienza, non siano ancora diventate il 'tormentone salutista del momento'. (da Life Gate).

Il colore giallo brillante della curcuma viene principalmente dai pigmenti dei polifenoli in essa contenuti, i curcuminoidi: il rizoma contiene da 4 a 8 mg% di 3 pigmenti curcuminoidi che sono strutturalmente analoghi.

La curcumina è il principale componente biologicamente attivo dei polifenoli del turmeric (conosciuta anche come diferuloilmetano, formula bruta  $C_{21}H_{20}O_6$ ), essa viene usata anche come colorante alimentare e secondo la codifica dell'Unione Europea è identificato come E 100.

Migliaia di studi (la maggior parte pubblicata negli ultimi 4 anni) confermano le notevoli proprietà anticancerogene, antinfiammatorie e antiossidanti della Curcumina; ed è recente inoltre l'interesse per il suo potenziale neuroprotettivo.



Le piante, adattate ai terreni sterili, vivono a temperature comprese tra i 20 ed i 30 gradi e necessitano di una notevole quantità di pioggia annuale per prosperare; vengono raccolte

annualmente e di esse si utilizzano i rizomi sotterranei voluminosi, di circa 10cm di diametro che, in parte, vengono ripiantati nell'anno successivo.

Il rizoma viene estirpato, tagliato a fette rotonde e fatto essiccare: dopo questo trattamento, diventa di colore arancione ed emana un gradevole odore.

Il sapore della spezia è estremamente volatile, mentre il colore si conserva nel tempo.

## La Curcumina

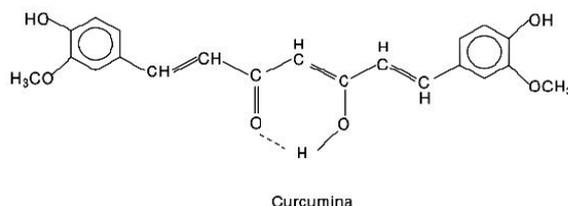
*(Nota di approfondimento 1,2)*

Si presenta come una polvere di colore giallo-arancio insolubile in acqua, ma solubile in alcool, lipidi e acetone.

La molecola della curcumina, o diferuloilmetano, è stata isolata per la prima volta nel 1842 da Vogel e nel 1910 Milobedzka ne ha definito la struttura chimica, la quale nel 1918 è stata dimostrata attraverso sintesi da Lampe.

La curcumina ed i curcuminoidi presentano assorbimento massimo nell'ultravioletto e in luce ultravioletta presentano una caratteristica fluorescenza verde.

L'attività biochimica di questa molecola è caratterizzata essenzialmente dalla presenza di due gruppi fenolici, in modo simile alle altre molecole di polifenoli .



I polifenoli, chiamati anche flavonoidi, rappresentano un'importante classe di molecole presenti nei vegetali in più di 4000 forme diverse e, pur non rappresentando fattori indispensabili alla vita dell'uomo, hanno assunto una grande importanza per un possibile ruolo nella prevenzione delle patologie cardio-circolatorie e neoplastiche.

I polifenoli sono stati isolati nel 1930 da Albert Szent-Gyorgi, vincitore del premio Nobel per la scoperta della vitamina C. Nelle piante svolgono numerose funzioni: la colorazione dei petali, la germinazione del polline, la difesa contro i parassiti, la fissazione dell'azoto, la regolazione enzimatica fino all'attività antiossidante.

Proprio nelle capacità antiossidanti, largamente provate in vitro, sembra risiedere il motivo dell'azione sulla salute umana, ma la loro scarsa biodisponibilità è il fattore che maggiormente rende difficile un possibile ampio utilizzo sistemico di queste molecole.

## Un po' di chimica

*(nota di approfondimento 3)*

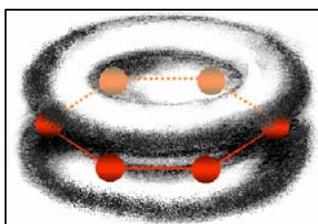
Prima di continuare ad occuparci della curcumina e del suo rapporto con la malattia di Alzheimer, è necessario recuperare alcune nozioni di chimica che ci saranno utili più avanti per comprendere meglio, sia la biochimica della malattia che i meccanismi di azione della curcumina, nonché i risultati delle ricerche che sono state effettuate negli ultimi anni.

Cercherò comunque di semplificare al massimo la trattazione di questo argomento in modo da renderlo il più possibile comprensibile anche a chi non ha specifiche conoscenze in materia.

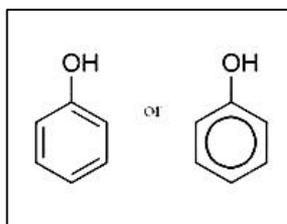
L'atomo di carbonio, che è alla base di tutta la chimica delle sostanze viventi, ha la capacità di legarsi in numerosissime forme; una di queste è costituita da strutture cicliche formate da sei atomi di carbonio disposti ad esagono: queste strutture sono chiamate "anelli aromatici" e costituiscono una classe importantissima di molecole.

Il termine aromatico si riferisce al fatto che i primi composti individuati venivano ottenuti da estratti profumati, oggi questo termine ha un valore puramente storico, poiché spesso gli idrocarburi aromatici hanno un odore sgradevole e talvolta sono anche sostanze tossiche (benzene, fenolo e simili).

La caratteristica di queste molecole (semplificando molto) è che possiedono nuvole di elettroni “delocalizzati”, chiamati “elettroni pi-greco ( $\pi$ )”, i quali ricoprono le superfici dell’anello aromatico provocando una maggiore negatività rispetto ai bordi, dove i legami con il resto della molecola dislocano una densità di elettroni minore e rappresentano una sorta di polo positivo.



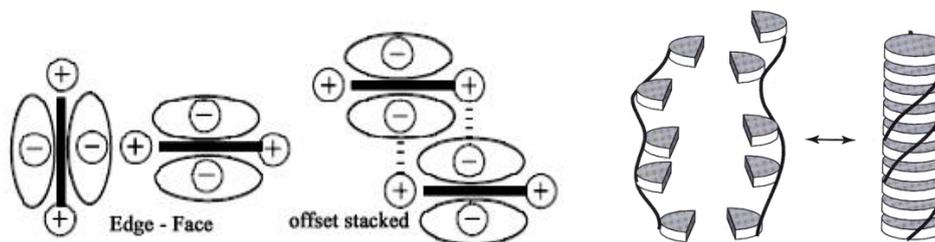
Le “nuvole” di elettroni  $\pi$



Rappresentazione simbolica degli anelli aromatici

Questa struttura elettronica fa sì che gli anelli aromatici possano essere immaginati come piccolissime calamite e che, fra le molecole che li contengono, avvengano deboli interazioni elettrostatiche, chiamate appunto “interazioni  $\pi$ ”. L'allineamento e l'orientamento delle facce degli anelli aromatici quindi è guidato dalle polarità, cioè l'attrazione nasce dall'interazione fra la nube  $\pi$  caricata negativamente sulla superficie del sistema aromatico con gli atomi di idrogeno caricati positivamente;

Quello che nel nostro caso è importante è l'interazione “offset stacked” che vediamo sotto, ed è responsabile del legame chiamato “ $\pi$  stacking”

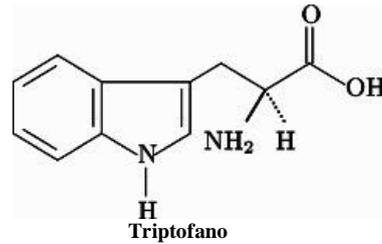
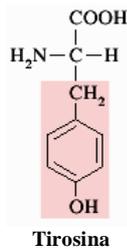
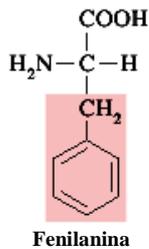


Gli allineamenti degli anelli aromatici in seguito alle interazioni  $\pi$

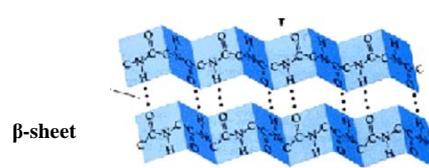
In chimica si definisce stacking (dall'inglese impilamento) una disposizione impilata di molecole aromatiche. Molecole contenenti anelli aromatici, infatti, tendono a disporsi spontaneamente impilate come colonne di monete. Questo comportamento contraddistingue numerosi polimeri come il DNA, l'RNA, le proteine ed i peptidi (proteine costituite da pochi aminoacidi) (Waters 2002).

L'esempio più importante di un sistema stacked, in particolare, è quello delle basi azotate consecutive (i nucleotidi) presenti nella molecola del DNA e che rappresentano il codice genetico. In essa, infatti, si instaurano interazioni di pi-greco stacking tra nucleotidi adiacenti, fornendo all'intera struttura molecolare una maggiore stabilità. Le basi azotate sono infatti molecole con anelli aromatici che, all'interno della doppia elica, vengono a disporsi parallelamente tra loro, e sebbene ognuna di queste interazioni sia debole, la somma complessiva rende la doppia elica di DNA molto più stabile.

Infine ricordiamo che tre fra gli aminoacidi che costituiscono le proteine contengono anelli aromatici, fra questi, nella nostra trattazione, riveste una particolare importanza la fenilalanina, della quale vediamo sotto la formula di struttura.



La presenza di questi gruppi fenolici nelle proteine, assieme ad altre forze di legame (ponti idrogeno e disolfuro), contribuisce, al corretto ripiegamento delle strutture proteiche che è parte della loro funzione, principalmente in strutture elicoidali chiamate ad “ $\alpha$ -elica” o in strutture planari pieghettate, dette a “foglietto- $\beta$ ” o “ $\beta$ -sheet”, che sarà importante in questa trattazione.



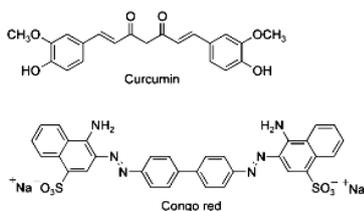
Prima di tornare alla malattia di Alzheimer ed al rapporto con la curcumina è necessaria un'ulteriore digressione, molto semplificata, nella biochimica che ci servirà anch'essa a comprendere gli argomenti che tratteremo in seguito.

## L'amiloide

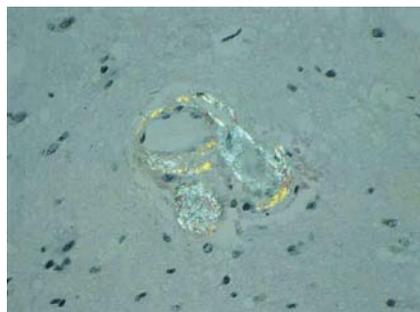
*(note di approfondimento 4-5-6)*

Il termine “amiloide” fu introdotto per la prima volta nel 1855 dal tedesco Rudolph Virchow per descrivere depositi osservati in diversi tessuti umani che si coloravano in blu con lo iodio, per questo si pensò che essi fossero costituiti in prevalenza da amido e pertanto vennero definiti “sostanza amiloide”. Solo nel 1920, grazie alla grande affinità per il colorante rosso congo (per inciso si noti la somiglianza della sua struttura con quella della curcumina), si scoprì che le caratteristiche colorazioni non erano dovute alla presenza di carboidrati, bensì alla loro struttura proteica.

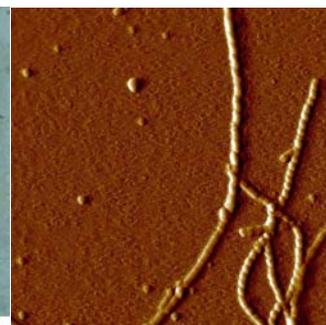
I depositi di amiloide in tessuti colorati con il rosso congo presentano al microscopio ottico la caratteristica inconfondibile di colorarsi in verde sotto luce polarizzata, definita “birifrangenza”, che segnala la presenza di strutture ordinate, osservazione confermata dal microscopio elettronico, dove appaiono costituiti da fasci di fibrille rettilinee, molto simili fra loro nonostante le diverse origini. Infine, con la tecnica della diffrazione a raggi x, le proteine che costituiscono le fibrille appaiono legate in una struttura “ $\beta$ -sheet” (Sipe e Cohen, 2000).



Le molecole a confronto



La birifrangenza in luce polarizzata  
2007 Elsevier Inc.



Fibrille al micr. elettronico  
Dr. Evan Powers

In generale, le proteine hanno una frequenza relativa di aminoacidi aromatici molto bassa, tuttavia, la maggior parte dei peptidi o proteine che formano amiloide, pur essendo costituite da sequenze di aminoacidi diverse, possiedono brevissime sequenze con residui aromatici. Queste ultime sono in grado di promuovere interazioni di aggregazione fra le molecole, formando strutture fibrillari simili a quelle delle proteine intere (Gazit, 2002).

Spesso, una coppia di residui di fenilalanina sembra rappresentare un elemento strutturale fondamentale nel processo di auto-aggregazione dei singoli peptidi. Più in generale, si può affermare che le interazioni di  $\pi$ -stacking possano guidare la formazione di strutture fibrillari, orientando le molecole secondo uno schema ben preciso.

I depositi di amiloide sono caratteristici di numerose patologie molto diverse fra loro e caratterizzate da sequenze di aminoacidi diverse; di seguito sono elencate le principali:

<b>Proteina coinvolta</b>	<b>Malattia</b>	<b>Localizzazione</b>
• <b><math>\beta</math>-peptide Amiloide</b>	<b>Malattia di Alzheimer</b>	<b>SNC</b>
• Gelsolina	Amiloidosi famigliare finnica	SNP – nervi cranici cute
• Polipept. Amiloide isolati	Diabete di tipo 2	Pancreas
• Immunoglobuline I.c.	Amiloidosi da catene leggere	Rene cuore fegato SNP
• Lisozima	Amiloidosi sistemica ereditaria	Rene fegato milza
• Lactaderina	Amiloide aortica mediale	Aorta
• Siero amiloide A	Amiloidosi secondaria sistemica	Rene fegato SNA
• Transtiretina	Amiloidosi senile sistemica	SNA SNP cuore

## Biochimica della malattia di Alzheimer

(note di approfondimento 7, 8)

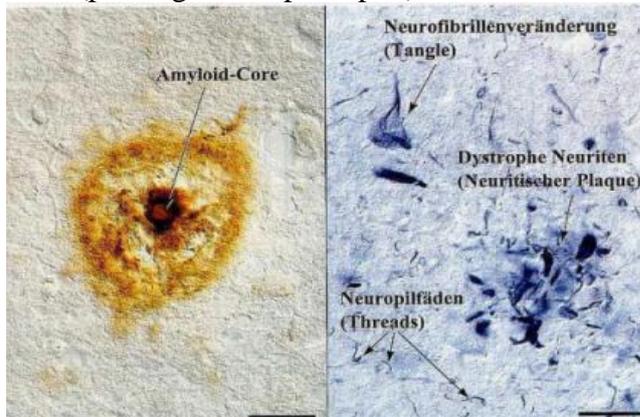
La malattia prende il nome da Alois Alzheimer (1864-1915), neurologo attivo a Heidelberg e poi a Monaco, che, insieme all'italiano Perusini, ne descrisse tra il 1907 ed il 1911 le principali caratteristiche microscopiche cerebrali.

La malattia di Alzheimer è la causa più comune di demenza (60%) e affligge circa il 6-7% della popolazione oltre i 65 anni, ma si prevede che la sua incidenza triplicherà nei prossimi cinquant'anni; essa si manifesta, oltre che con i tipici problemi di memoria, anche con altri disturbi come confusione, cambiamenti di umore e disorientamento spazio-temporale. Inizialmente i sintomi possono essere così lievi da passare inosservati, sia all'interessato che ai familiari e agli amici. Con il progredire della malattia, però, diventano sempre più evidenti e cominciano a interferire con le attività quotidiane e le relazioni sociali. Le difficoltà pratiche nelle più comuni attività quotidiane, come vestirsi, lavarsi, mangiare diventano a poco a poco così gravi da determinare, col tempo, la completa dipendenza dagli altri. La malattia dura da 5 a 10 anni, ma ha una fase di latenza altrettanto lunga

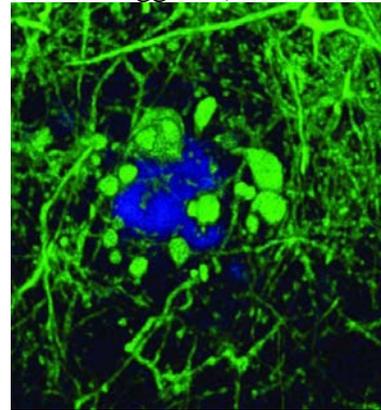
Intorno alla metà degli anni '70 le ricerche suggerirono che la causa dell'insorgenza della demenza fosse legata alla degenerazione dei neuroni che sintetizzano e rilasciano il neurotrasmettitore acetilcolina, questa tesi ha portato alla produzione di farmaci specifici, inibitori dell'acetilcolinesterasi (farmaci colinergici), gli unici oggi prescritti specificamente per la malattia, i quali hanno dimostrato effetti palliativi per periodi limitati, senza alcun effetto sul decorso globale della malattia.

Le zone cerebrali interessate, che comprendono inizialmente l'ippocampo e si estendono via via alle altre aree, sono caratterizzate dall'accumulo nello spazio extracellulare di formazioni definite "**placche senili**", formate da aggregati fibrillari costituiti da frammenti proteici chiamati  **$\beta$ -amiloide ( $\beta$ A)** e dalla presenza di numerosi neuroni contenenti depositi di grovigli fibrillari intracellulari, costituiti dalla **proteina TAU**, una proteina neuronale che normalmente lega i microtubuli (trasportatori di neurotrasmettitori lungo assoni e dendriti) e li stabilizza, ma, in condizioni patologiche, si stacca ed è rilasciata nel liquido intracellulare, dove i frammenti si aggregano nei caratteristici "**grovigli neurofibrillari**" (tangles).

Le zone che contengono le placche mostrano tipicamente neuroni con un numero di sinapsi ridotto ed i neuriti (prolungamenti principali) ad essi associati appaiono danneggiati (Mattson, 2004).



Placche e grovigli al microscopio (Cidpusa foundation)



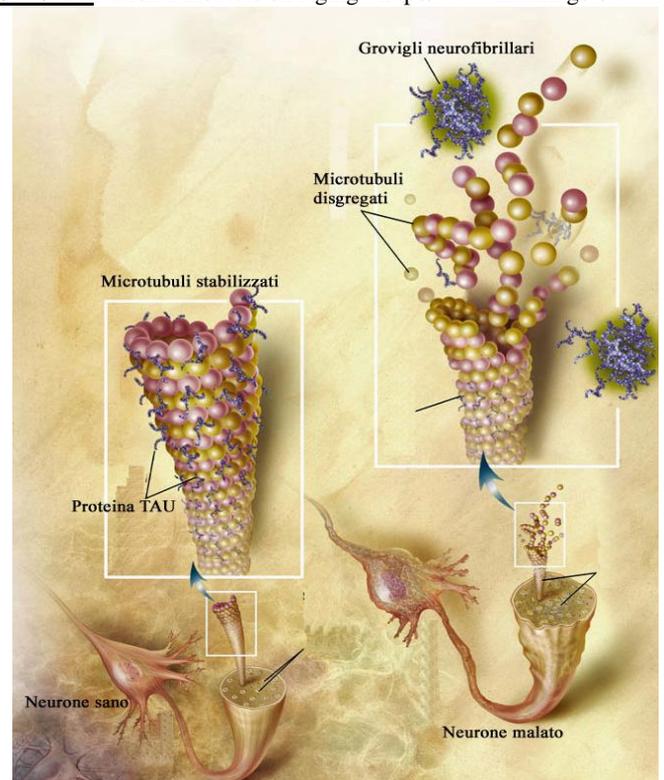
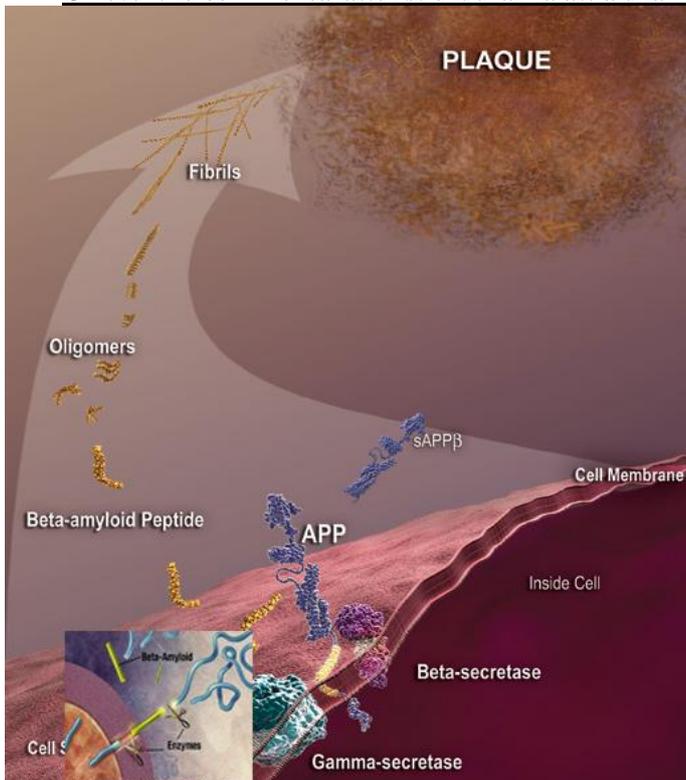
Placca al microscopio elettronico multiphoton microscopy (Robert P. Brenda et al.)

Le placche amiloidi sono costituite principalmente da peptidi lunghi 40 aminoacidi,  $\beta$ -amiloide 1-40 ( $\beta$ A1-40), una frazione minore è costituita da peptidi con due aminoacidi in più,  $\beta$ -amiloide 1-42 ( $\beta$ A1-42) (Naslund et al., 1994).

Questi peptidi più “lunghi” sono più idrofobici (insolubili in acqua) e particolarmente propensi all’aggregazione (Jarret, 1993). Numerosi studi hanno tuttavia dimostrato che i peptidi  $\beta$ -amiloide, in forma solubile, sono rilasciati dalle cellule anche in condizioni normali (Haass et al., 1992); essi sono stati infatti ritrovati nel fluido cerebrospinale e nel plasma di soggetti sani (Seubert et al., 1992).

I peptidi  $\beta$ -amiloide derivano dal taglio sequenziale di una proteina transmembrana, codificata dal cromosoma 21, chiamata “proteina precursore dell’amiloide” (APP), la cui funzione non è ancora completamente chiarita, tuttavia indicazioni sempre più numerose suggeriscono che APP abbia una funzione neuroprotettiva e abbia un ruolo nella crescita dei neuriti, nella plasticità sinaptica e soprattutto nell’adesione cellulare (Mattson, 1997).

**Gli eventi biochimici caratteristici della malattia di alzheimer --** National Institute on Aging - <http://www.nia.nih.gov/>



## $\beta$ A è importante nella malattia di Alzheimer

(note di approfondimento 9, 10,11)

A questo punto, dopo aver trattato, pur in modo semplificato, quali sono i modi attraverso i quali si sviluppa la malattia di Alzheimer, sappiamo che dobbiamo focalizzare l'attenzione sui suoi due marker principali, le proteine  $\beta$ A e TAU, ovvero le loro manifestazioni in aggregati: placche amiloidi e grovigli neurofibrillari.

Intorno a queste due proteine si è protratto negli anni un dibattito tipo “uovo o gallina”, cioè quale delle due proteine sia la causa della malattia e quale la conseguenza.

Ormai da alcuni anni si sono raggiunte prove concrete a favore dell'ipotesi “amiloide”: difetti nel metabolismo della proteina APP (il taglio enzimatico nei punti sbagliati), hanno come conseguenza il rilascio fra i neuroni del peptide  $\beta$ A 1-42 che è neurotossico.

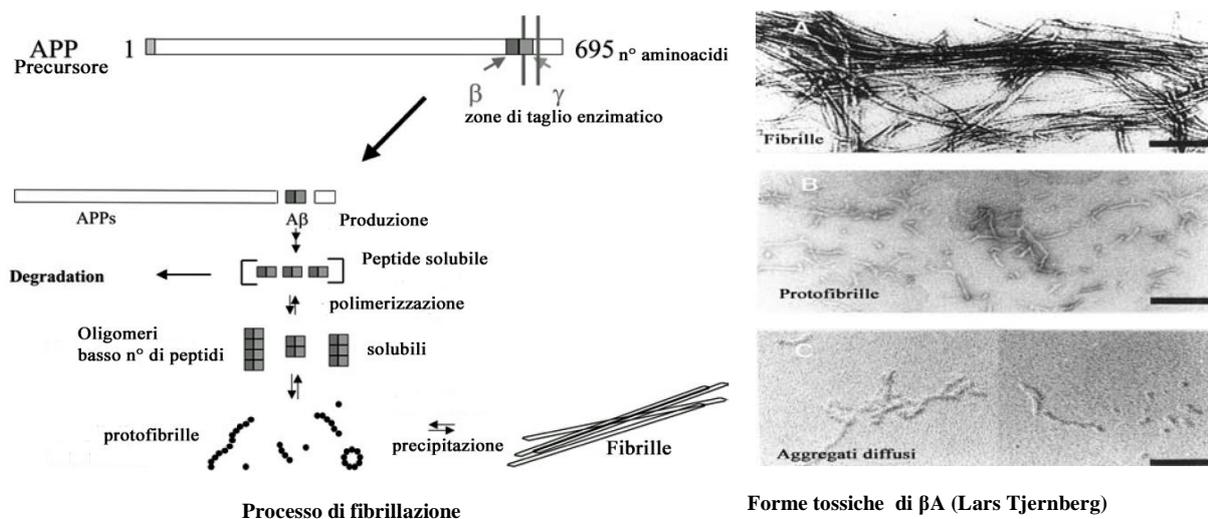
La neurotossicità di  $\beta$ A42 e la sua polimerizzazione in fibrille provoca a sua volta una sofferenza neuronale con danni ai meccanismi di trasporto e sostegno intracellulare che si evidenziano attraverso la disgregazione dei microtubuli e l'accumulo in grovigli della proteina TAU che normalmente li fascicola.

Sicuramente stiamo semplificando moltissimo, ma in realtà ogni più piccolo dettaglio di questa cascata di eventi biochimici è stato approfondito in migliaia di pubblicazioni scientifiche.

A dirimere definitivamente la questione ci viene in aiuto la logica, attraverso osservazioni che dimostrano come effettivamente  $\beta$ A sia la causa e TAU la conseguenza:

1. Nella malattia di Alzheimer sono sempre presenti le placche di amiloide nel cervello e la quantità di  $\beta$ A è correlata con la gravità della malattia;
2. La neurotossicità compare quando  $\beta$ A inizia a polimerizzare formando fibrille;
3. Nelle mutazioni famigliari sui cromosomi 1 e 14, responsabili della forma precoce della malattia, si osservano livelli molto elevati di  $\beta$ A;
4. La mutazione sul cromosoma 21 che codifica per la proteina APP (della quale  $\beta$ A è un frammento) è responsabile di un'altra forma precoce di alzheimer;
5. Soggetti con sindrome di Down, che a causa della trisomia (presenza di tre copie anziché due) del cromosoma 21 iperproducono APP, sono a rischio di Alzheimer precoce;
6. Topi ai quali viene infusa nel cervello  $\beta$ A mostrano i danni di memoria tipici della malattia;

Forti di queste osservazioni diviene possibile elaborare strategie di cura mirate alla causa reale della malattia: **Aggredire  $\beta$ A per aggredire la malattia.**



Un dato di fatto da cui partire è l'osservazione che  $\beta$ A diviene neurotossico quando polimerizza e di conseguenza sono state elaborate dai ricercatori tre possibili strategie di intervento farmacologico:

1. **Impedire la formazione di  $\beta$ A** bloccando gli enzimi che tagliano il precursore APP: Il problema è che gli enzimi target di questa strategia hanno molteplici funzioni biochimiche fondamentali, per cui gli effetti collaterali sono sicuramente gravi e difficilmente prevedibili a lungo termine:
2. **Incrementare la “clearance” (rimozione) di  $\beta$ A** utilizzando un vaccino specifico che stimoli la produzione di anticorpi anti- $\beta$ A che legano e rimuovono il peptide: I risultati sulle cavie sono stati molto favorevoli, ma nella sperimentazione sui malati si sono manifestati effetti collaterali (encefaliti) nel 6% dei soggetti che hanno indotto la ditta Elan ad abbandonare il progetto. Questo repentino abbandono ha suscitato polemiche nel mondo scientifico ed oggi sono in sperimentazione vaccini di 2° livello (immunoglobuline) con risultati abbastanza promettenti.
3. **Inibire l’aggregazione di  $\beta$ A** utilizzando molecole in grado di interferire con i processi di aggregazione: questa soluzione ha il principale vantaggio di intervenire su strutture fibrillari che non avendo funzioni fisiologiche, quando inibite non interferiscono con i processi vitali dei neuroni. Si stanno ad oggi sperimentando numerose molecole con risultati ancora non noti.

Quest’ultima “terza via” è proprio quella che ora approfondiremo e ci porterà a comprendere in dettaglio gli effetti della curcumina.

## Inibire l’aggregazione di $\beta$ A

(note di approfondimento: 6,12,13,14)

Prima di immaginare “come fare” ad inibire l’aggregazione è necessario capire perchè  $\beta$ A polimerizzi. Fino a poco tempo fa si pensava queste reazioni di aggregazione fossero catalizzate da atomi di metalli pesanti (rame, zinco, alluminio ecc.), perchè in effetti questi atomi si ritrovano inglobati nelle placche amiloidi; oggi, ricerche più approfondite, hanno dimostrato che probabilmente i metalli accelerano il processo di formazione delle fibrille, ma non ne sono la causa e, forti delle nozioni di biochimica richiamate sin qui, possiamo comprendere il motivo.

La struttura chimica di un peptide è simile a quella di una proteina, una sequenza specifica di aminoacidi disposta sotto la guida del codice genetico, solo molto più corta. Gli aminoacidi utilizzati dal DNA/RNA sono 20, con essi sono scritte tutte le proteine degli esseri viventi ed in biochimica sono codificati ciascuno da una lettera dell’alfabeto.

La molecola del peptide  $\beta$ A42 è costituita da 42 aminoacidi, disposti secondo la seguente sequenza:

**DAEFRHDSGY EVHHQKLVFF AEDVGSNKGAIIGLMVGGVV IA**

In evidenza si notano le due “F” al centro della molecola, F è il codice dell’aminoacido Fenilalanina e curiosamente, come abbiamo già ricordato, in tutte le proteine che formano depositi di amiloide in qualunque organo umano, esiste sempre una sequenza doppia di fenilalanina; è nato da qui il sospetto che in questa sequenza si nascondesse la chiave della polimerizzazione in forma “ $\beta$ -sheet” caratteristica delle proteine amiloidi.

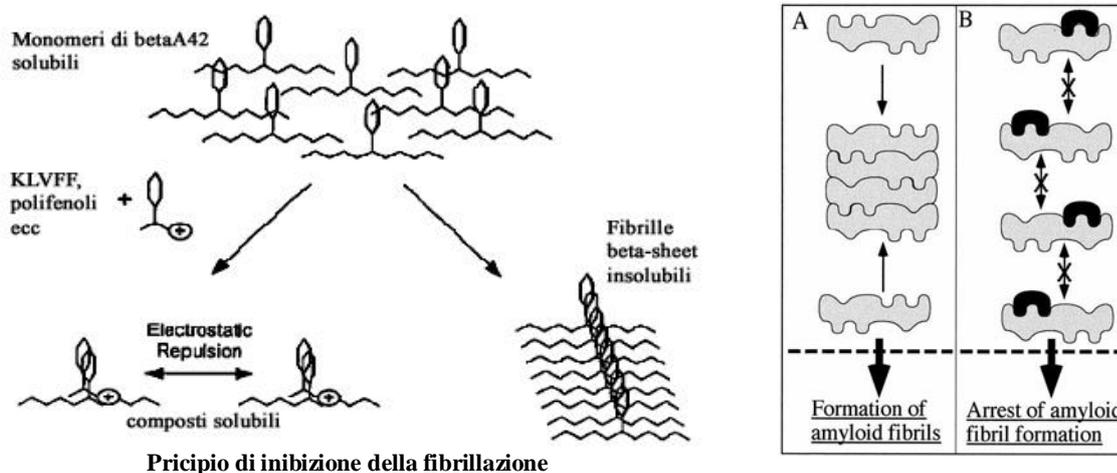
Seguendo il filo di queste intuizioni i ricercatori hanno scoperto che bastava aggiungere ad una soluzione di  $\beta$ A42 un frammento di 5 aminoacidi “**KLVFF**”(chiamato  $\beta$ A16-20), in cui ricorre la sequenza “FF”, per bloccare il processo di polimerizzazione.

Ora, se ricordiamo che la caratteristica della fenilalanina è la presenza di un gruppo aromatico, comprendiamo che la reazione di polimerizzazione è una tipica reazione di  $\pi$ -stacking, che avviene nel modo che possiamo schematizzare come segue:

Le interazioni di stacking tra gli anelli aromatici della fenilalanina guidano l’aggregazione e la modifica strutturale che porta alla formazione delle fibrille amiloidi. Un inibitore, costituito da una molecola di basso peso molecolare contenente elementi aromatici è in grado di intralciare l’aggregazione legando il monomero (un solo frammento di  $\beta$ A42) solubile ed impedire la formazione di aggregati insolubili e tossici (Gazit, 2002).

Di passaggio si spiega l'affinità del rosso congo per le proteine amiloidi e la birifrangenza caratteristica dei preparati colorati con esso, ma soprattutto diventa chiaro quale può essere la strategia di attacco a  $\beta A$  e quindi alla malattia di Alzheimer e, dopo aver percorso tanta strada, cominciamo a comprendere perché la curcumina sembra essere tanto importante.

La figura che segue ci dà un'idea di quello che avviene:



Ricercatori e ditte farmaceutiche sono oggi impegnate nella ricerca e sperimentazione di molecole dalle caratteristiche adatte e sono già numerose quelle che hanno mostrato di essere efficaci.

Classes of compounds active for inhibition of $A\beta_{42}$ aggregation		
Class I (compounds that inhibit oligomerization <sup>a</sup> but do not inhibit fibrillization <sup>b</sup> )	Class II (compounds that inhibit both oligomerization <sup>a</sup> and fibrillization <sup>b</sup> )	Class III (compounds that inhibit fibrillization <sup>b</sup> and do not inhibit oligomerization <sup>a</sup> )
Azure C Basic blue 41 <i>R</i> (-)-Norapomorphine hydrobromide Congo red Rolitetracycline Daunomycin hydrochloride C16 (300 $\mu M$ ) 1,2-Naphthoquinone Nordihydroguaiaretic acid C17 (300 $\mu M$ ) Juglone Myricetin ThT Curcumin Indomethacin Quinacrine mustard dihydrochloride Pherphenazine	Mecloicycline sulfosalicylate Hemin <i>o</i> -Vanillin C16 (30 $\mu M$ ) Hematin C17 (30 $\mu M$ ) Neocuproine Lacmoid Rifamycin SV 2,2'-Dihydroxybenzophenone Rhodamine B Phenol red Eosin y	Apigenin Chicago sky blue Diallyltartar Direct red Orange G

Necula et al. 2007

Tuttavia, le cose non sono mai così semplici come fa pensare la teoria: quando i tests si effettuano in vitro (su cellule in coltura), in condizioni ottimali, si ottengono risultati che spesso è difficile riscontrare in vivo (su cavie o sull'uomo) e nel caso del cervello tutto è ulteriormente complicato dalla "barriera emato-encefalica".

La barriera emato-encefalica (in inglese brain-blood-barrier BBB) è costituita da una rete di capillari che divide la circolazione del cervello dal resto della circolazione sanguigna e sbarrata la strada alle sostanze non ammesse. La caratteristica di questa barriera è di essere semipermeabile, cioè di lasciarsi attraversare da alcune sostanze, ma non da altre.

Le grosse molecole e anche le molecole scarsamente solubili nei lipidi (grassi), non passano attraverso la barriera, quindi non penetrano nel cervello, mentre le molecole solubili nei lipidi (come i barbiturici e l'alcool) attraversano, invece, molto bene la barriera.

La molecola ideale, per essere efficace in vivo, deve avere alcune caratteristiche precise:

1. Presenza di gruppi fenolici in grado di formare legami di  $\pi$ -stacking;
2. Alta solubilità nei lipidi, per superare la barriera emato-encefalica;

3. Peso molecolare relativamente basso, per restare solubile quando legata a  $\beta A$ ;
4. Nessuna tossicità e irrilevanti effetti collaterali;
5. Buon assorbimento intestinale;
6. Lunga durata nel circolo sanguigno.

## Curcumina e Alzheimer

*(note di approfondimento 15, 16, 17)*

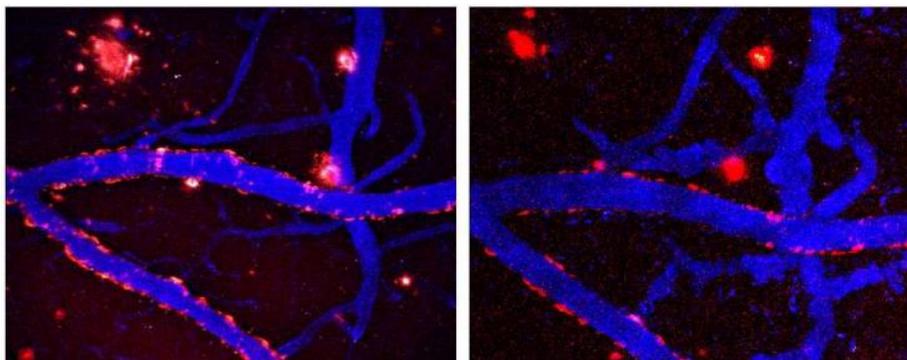
La curcumina risponde alle caratteristiche richieste? Non è la sola, ma è una delle migliori: si adatta perfettamente alle prime 4 caratteristiche, mentre risponde con difficoltà agli ultimi due quesiti, tuttavia, come vedremo più avanti, si sono trovate delle soluzioni per migliorare molto le risposte ai punti 5 e 6.

Ora possiamo finalmente approfondire l'attività biochimica di questa molecola che è oggetto di osservazione dei ricercatori da ogni angolazione, per esempio, se in internet, sul motore di ricerca di google, digitiamo "curcumin alzheimer" otteniamo 50.500 risposte, che sono moltissime per un semplice estratto vegetale.

Tutte le prove sperimentali concordano sul fatto che la curcumina, grazie alla natura lipofila (solubile nei lipidi) della sua molecola, attraversa la barriera ematoencefalica, all'interno del cervello crea un ingombro elettrostatico fra i suoi gruppi aromatici e quelli di  $\beta A$  e si lega al peptide, impedendo così la formazione di strutture beta-sheet e fibrille insolubili (secondo lo schema dell'immagine precedente), inoltre, si è dimostrata in grado di destabilizzare i polimeri già formati.

La dimostrazione della permeabilità encefalica, si ha osservando al microscopio sezioni di tessuti cerebrali di animali transgenici (cavie geneticamente modificate che esprimono la malattia di alzheimer) trattati con curcumina, nei quali si nota che essa colora in giallo i depositi di amiloide. Grazie alla "microscopia confocale" oggi è possibile osservare anche in vivo singole porzioni di cervello di topi transgenici durante la somministrazione di curcumina e già dopo 7 giorni è possibile osservare che, sia le placche senili che i depositi di amiloide diffusi lungo i vasi cerebrali, assumono la caratteristica colorazione e, ad ulteriore conferma, lo stesso risultato si osserva in immagini radiografiche ottenute dopo somministrazione di curcumina radiomarcata.

Si noti l'immagine che segue, effettuata in vivo con microscopia confocale: L'immagine di sinistra mostra i depositi di amiloide in topi transgenici con alzheimer (rossi), prima del trattamento e l'immagine a destra mostra, la stessa zona del cervello 7 giorni dopo il trattamento intravenoso con curcumina. Si può osservare che le placche ed i depositi sono stati eliminati o ridotti durante questo periodo.

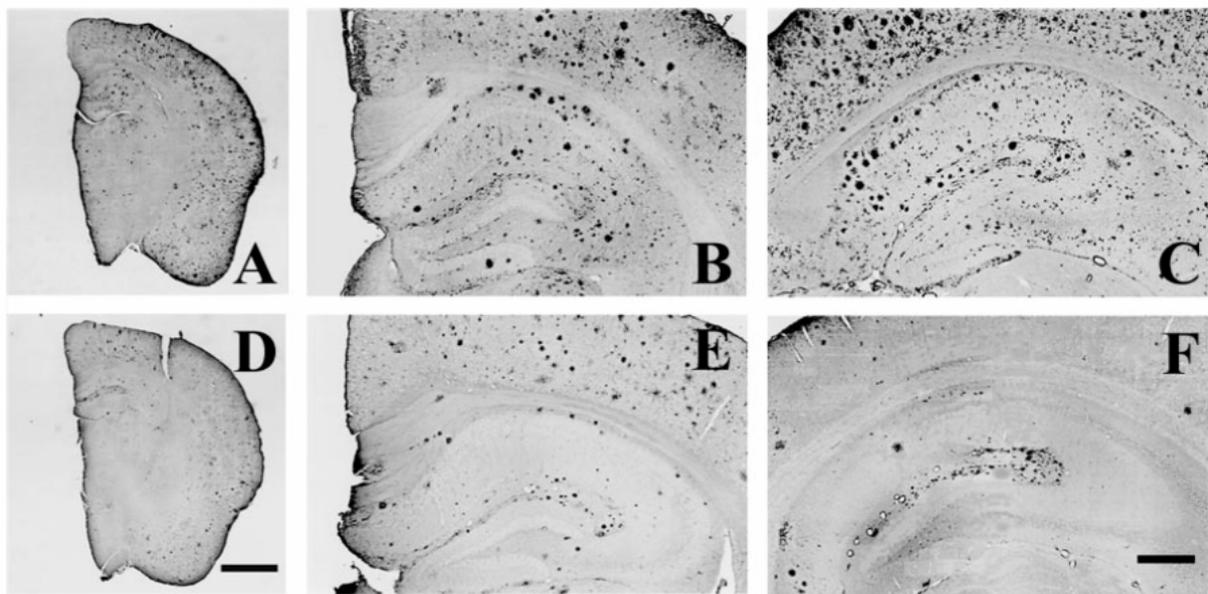
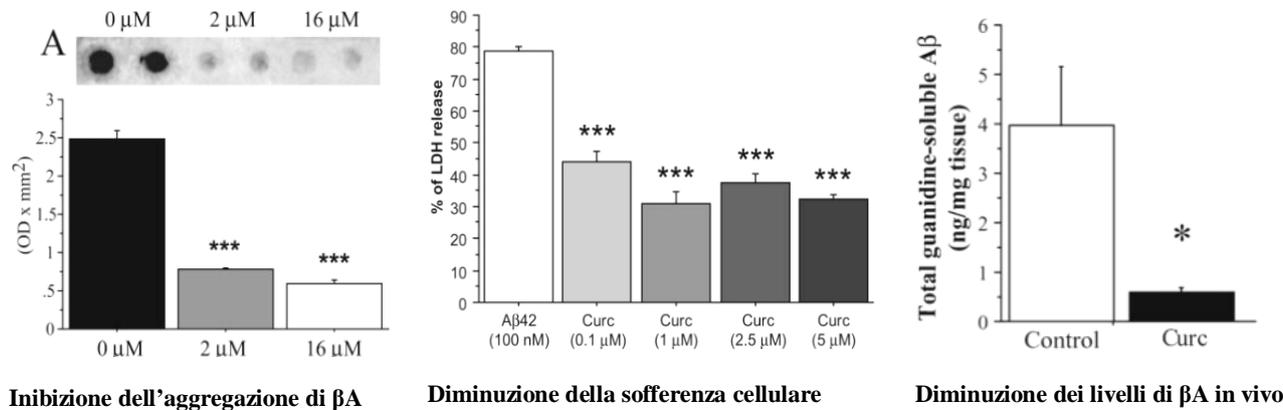


M. Garcia-Alloza et al. J Neurochem 2007 April 30

E' importante notare che questi effetti si ottengono già somministrando dosi molto basse, fino a 7.5 mg/kg al giorno, che sono enormemente al di sotto della dose tollerabile che è di circa 2000 mg/Kg e che, in effetti, non sono mai osservati effetti avversi o tossici nelle cavie di laboratorio.

Lavori sperimentali più approfonditi hanno verificato quantitativamente il tasso di riduzione della densità delle placche, ma soprattutto la capacità della curcumina di prevenire la formazione di nuovi depositi ed il recupero funzionale di neuroni danneggiati.

I grafici e le immagini che seguono danno conto di alcuni di questi risultati:



Fusheng Yang et al. UCLA university 2004

In esperimenti ripetuti da numerosi laboratori si è effettivamente osservato che, in topi transgenici esprimenti la malattia di Alzheimer, trattati con dosi basse di curcumina i livelli di beta-amiloide si riducono di circa il 40% rispetto a quelli delle cavie non trattate; le stesse dosi producono anche una diminuzione del 43% nella densità delle placche amiloidi. Sorprendentemente si è notato che, nel lungo periodo, le dosi più basse di curcumina si mostrano realmente più efficaci, rispetto alle dosi elevate, nel contrastare il processo neurodegenerativo provocato dalla malattia di Alzheimer. Trattamento con dosaggi alti provoca paradossalmente un aumento della quantità di  $\beta$ A solubile che probabilmente si spiega con l'azione di disgregazione delle fibrille insolubili che costituiscono le placche. Infine, a dimostrazione che i meccanismi coinvolti nel trattamento con la curcumina sono molteplici, si osservano anche altri effetti positivi sui neuroni: effetti antinfiammatori sulle strutture danneggiate, ripristino di neuriti danneggiate e diminuzione dei marker di sofferenza cellulare dei neuroni aggrediti dalle placche.

Altri studi hanno utilizzato topi transgenici e sono stati mirati ad osservare gli effetti della malattia sulle funzioni cognitive e l'apprendimento prima e dopo il trattamento con curcumina (Frautschy et al.: Neurobiol Aging. 2001 Nov;22-6:993-1005). Le cavie sono state sottoposte al test della "vasca

di Morris” (Morris water maze), un test inventato più di 20 anni fa da Richard GM Morris per valutare la funzione dell'ippocampo, una zona cerebrale molto importante nei roditori per la memoria spaziale (apprendimento della posizione degli oggetti o dei luoghi nello spazio), nel quale le cavie devono individuare e ricordare una via di uscita nascosta; i tests hanno dimostrato che i topi trattati con una dieta contenente curcumina miglioravano significativamente le prestazioni nel labirinto, soprattutto il gruppo alimentato con dosi inferiori (160 ppm. rispetto a 5000) .

Non è chiaro perché le dosi inferiori siano più efficaci, ma, in sintesi, il dosaggio di di curcumina che ha mostrato il beneficio più evidente è approssimativamente equivalente a 1.600 mg al giorno per una persona di circa 75 Kg.

I risultati ottenuti sui topi non necessariamente possono essere automaticamente trasferiti agli esseri umani, perché la biochimica e la fisiologia delle due specie per alcuni versi sono differenti, tuttavia una sperimentazione su malati di alzheimer si è conclusa nel Giugno del 2008. I risultati non sono stati pubblicati probabilmente a causa di strategie di mercato.

**Curcumin in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease**

**This study is ongoing, but not recruiting participants.**

<b>Sponsors and Collaborators:</b>	<b>John Douglas French Foundation</b> Institute for the Study of Aging (ISOA)
<b>Information provided by:</b>	National Institute on Aging (NIA)
<b>ClinicalTrials.gov Identifier:</b>	NCT00099710

▶ **Purpose**

The purpose of this study is to examine the safety and tolerability of curcumin, and to determine its effect on patients with mild to moderate Alzheimer's Disease (AD).

<u>Condition</u>	<u>Intervention</u>	<u>Phase</u>
Alzheimer's Disease	Drug: <b>Curcumin</b> C3 Complex	Phase II

[Genetics Home Reference](#) related topics: [Alzheimer disease](#)

[MedlinePlus](#) related topics: [Alzheimer's Caregivers](#) [Alzheimer's Disease](#)

Study Type:    Interventional  
Study Design:  Treatment, Randomized, Double-Blind, Placebo Control, Parallel Assignment, Safety/Efficacy Study

Official Title:  A Phase II, Double-Blind, Placebo-Controlled Study of the Safety and Tolerability of Two Doses of **Curcumin** C3 Complex Versus Placebo in Patients With Mild to Moderate Alzheimer's Disease

Sicuramente, l'assenza di effetti collaterali a lungo termine e la possibilità di utilizzare dosaggi bassi, fa sì che la curcumina possa trovare un ruolo clinico nel contribuire alla prevenzione della malattia di Alzheimer.

Non si tratta comunque di una “cura” nel vero senso della parola, in quanto l'azione della molecola è rivolta ad eliminare le scorie tossiche.

La causa del taglio del precursore,  $\beta$ APP, nella zona errata rimane ancora oscura e, ove si possa in futuro intervenire su questo problema, rimane il fatto che i neuroni e le connessioni perdute non sono rimpiazzabili: esse rappresentano plasticamente gli eventi della nostra vita, le nostre emozioni e la nostra personalità; l'opzione possibile rimane quella di poter fermare la malattia intervenendo nelle sue fasi iniziali.

## Farmacocinetica della curcumina

(note di approfondimento 18, 19, 20, 21)

Il metabolismo della curcumina è stato valutato approfonditamente, in numerosi studi clinici, sia sull'animale che sull'uomo, in tutti si è evidenziata l'assenza di tossicità anche in presenza di dosi piuttosto elevate: nessuna tossicità sull'uomo è stata osservata con dosi pari a 8 g/die (Cheng et al., 2001) e il dato è stato confermato, talvolta con dosi elevate sino a 10 g./die.

Le prove a lungo termine non hanno indicato effetti secondari in soggetti trattati con circa 1200 mg al giorno per tre anni, Prove di breve durata su malati di cancro non segnalano alcun effetto collaterale fino a 8 grammi al giorno, ma in altri tests alcuni pazienti hanno segnalato episodi di diarrea con dosi di 3 o 4 g/giorno.

Il principale ostacolo all' utilizzo terapeutico della curcumina è piuttosto legato alla sua scarsa biodisponibilità.

Le cause di una ridotta biodisponibilità di un farmaco per l'organismo, possono essere numerose: Scarso assorbimento, rapido metabolismo e inattività clinica dei prodotti del metabolismo, rapida eliminazione dall'organismo; trent'anni di studi hanno rivelato che, nel caso della curcumina, le cause sono essenzialmente limitate allo scarso assorbimento ed alla rapida escrezione della molecola.

Il picco di concentrazione plasmatica viene raggiunto dopo 1-2 ore dalla somministrazione orale con un declino graduale nell'arco di 12 ore.

Dopo assunzione orale, si riscontrano in circolo livelli estremamente bassi di curcumina e non è ancora del tutto chiarito se ciò sia dovuto al rapido assorbimento da parte dei tessuti o a difficoltà di attraversamento della barriera intestinale.

Da studi con curcumina radiomarcata sembrerebbe però che vi sia un assorbimento significativo seguito da una rapida trasformazione in un qualche metabolita.

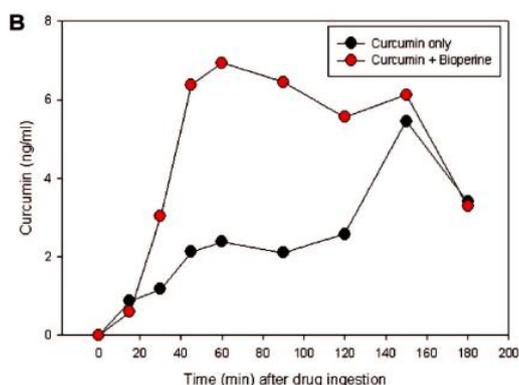
E' interessante quindi analizzare il metabolismo della molecola: Si sa che la molecola è instabile a pH basico (da pH 7.4 a 14), ove viene degradata in acido ferulico e ferulometano, per cui nelle condizioni dello stomaco (pH 1 -2) e dell'intestino (pH 6.5), è comunque del tutto stabile.

Nel fegato la curcumina viene metabolizzata prima a tetraidrocurcumina e poi legata ad acido glucuronico (la consueta reazione chimica usata dal fegato per inattivare i farmaci), l'azione di questi metaboliti è ancora controversa, in quanto, secondo alcune ricerche, essi continuerebbero ad avere gli effetti caratteristici della curcumina nei confronti di  $\beta$ A.

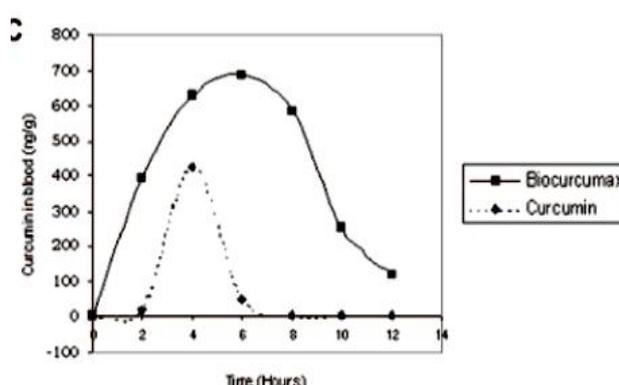
Il 40% della curcumina ssumta oralmente è eliminato attraverso le feci, senza modifiche chimiche, entro 72 ore, mentre la maggior parte è escreta attraverso la bile.

Ma come superare il problema del basso assorbimento e della rapida escrezione della curcumina? in farmacologia, per superare queste difficoltà si usa un "adiuvante" per bloccare le vie metaboliche. Nel nostro caso l'adiuvante è rappresentato dalla piperina, il principio attivo estratto dal pepe nero, il quale rallenta le reazioni di inattivazione che avvengono nel fegato.

Somministrata in concomitanza con la curcumina, la piperina ne ha aumentato la biodisponibilità di più di 1000 volte, con maggiore efficacia sull'uomo rispetto ai topi.



2 gr. di curcumina con o senza 5 mg di piperina



Curcumina + olio di curcumina. (anand et al. 2007)

Un'altra via per rendere questa molecola più assimilabile è quella di sfruttare la sua altissima liposolubilità, inglobandola in microparticelle di sostanze grasse: complessi di fosfolipidi, acido stearico, olio di oliva, burro chiarificato, acidi grassi, omega-3, o con lo stesso olio estratto dalla curcuma.

Secondo Greg Cole, neurologo della UCLA university, con i dati a disposizione, la curcumina dovrebbe essere assunta durante i pasti, o comunque accompagnata con latte e cibi grassi, indifferentemente vegetali o animali; le dosi suggerite a chi vuole iniziare a provarla a scopo profilattico sono di circa 500-1.000 mg al giorno, se non insorgono problemi di tolleranza, questa dose pare dimostrare effetti positivi in trial già effettuati. Nel caso che vi sia una diagnosi di Alzheimer in grado lieve, una dose utile può essere di 2.000 mg al giorno, ma non superiore. Non sono mai stati riferiti problemi in soggetti che assumevano quantità fino a 2.000 mg/giorno, ma occorre cautela (controllo medico) in soggetti affetti da calcoli alla colecisti e precauzionalmente non va assunta mai in gravidanza.

## Conclusioni

*“Se uno crede ad Alice nel paese delle meraviglie, allora può credere anche a questo”.* E' la risposta di un neurologo italiano ad un quesito relativo alla curcumina posto da una sua allieva.

Che dire? Si può restare appesi a conoscenze apprese decenni orsono e considerarle immutabili, ma a mio parere in questo caso le evidenze sono tanto numerose e frutto di verifiche diverse, da apparire degne di attenzione.

Nessuna speranza, nessuna fede, ma un atteggiamento pragmatico: Gli effetti della curcumina sono reali? I documenti che li sostengono sono sufficienti? Sono attendibili?

Semplicemente il porsi queste domande è sufficiente a suggerirci di *“andare a vedere”*.

Provarci rappresenta una scelta comunque poco impegnativa, non sono necessari sacrifici economici, nè procedure invasive ed eventuali effetti collaterali sono trascurabili.

Se questa molecola davvero dovesse essere di aiuto ai malati di alzheimer, potremmo mai perdonarci di aver tenuto gli occhi chiusi?

Se, infine, tutto dovesse dimostrarsi inutile ed inefficace ci resterebbe almeno la ricchezza di aver allargato le nostre conoscenze e, come il sorriso dello stregatto, la consolazione morale di averci almeno provato.

***Franco Ferlisi***

***Marzo 2009***

## Note:

1. The effect of curcumin (turmeric) on Alzheimer's disease: An overview -Shrikant Mishra, Kalpana Palanivelu - Department of Neurology, VA/ USC 16111, Sepulveda, CA, USA – Annals of indian academy of neurology – <http://www.annalsofian.org/article.asp?issn=0972-2327;year=2008;volume=11;issue=1;spage=13;epage=19;aulast=Mishra>
2. Curcumin: From ancient medicine to current clinical trials - H. Hatcher, R. Planalp, J. Chob, F. M. Tortia, d,\* and S. V. Tortic - <http://www.pbr.edu/huec7005/slides/Curcumin-review%20paper%20s00018-008-7452-4.pdf>
3. Aromatic interactions in model systems - Marcey L. Waters - Department of Chemistry, University of North Carolina, Chapel Hill, NC 27599-3290, USA - 15 November 2002 - <http://courses.chem.psu.edu/chem500/PSS/RefsS04/bMW01.pdf>
4. Analysis of the minimal amyloid-forming fragment of the islet amyloid polypeptide: An experimental support for the key role of the phenylalanine residue in amyloid formation - Ronit Azriel and Ehud Gazit - Department of Molecular Microbiology and Biotechnology, Tel-Aviv University, - [www.jbc.org/cgi/reprint/M102883200v1.pdf](http://www.jbc.org/cgi/reprint/M102883200v1.pdf)
5. Folding proteins in fatal ways - Dennis J. Selkoe - Center for Neurologic Diseases, Harvard Medical School, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts 02115, USA - [www.bmb.uga.edu/wschmidt/BCMB8020files/Selkoe.pdf](http://www.bmb.uga.edu/wschmidt/BCMB8020files/Selkoe.pdf)
6. A possible role for  $\pi$ -stacking in the self-assembly of amyloid fibrils - EHUD GAZIT - Department of Molecular Microbiology and Biotechnology, Tel-Aviv University, Tel Aviv 69978, Israel - [www.fasebj.org/cgi/reprint/16/1/77.pdf](http://www.fasebj.org/cgi/reprint/16/1/77.pdf)
7. Alzheimer's Disease: Genes, Proteins, and Therapy - DENNIS J. SELKOE - Department of Neurology and Program in Neuroscience, Harvard Medical School, and Center for Neurologic Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston, Massachusetts – <http://www.healthsystem.virginia.edu/internet/neuroscience/Neurobiology/Selkoe.pdf>
8. Tau-dependent microtubule disassembly initiated by prefibrillar  $\beta$ -amyloid - Michelle E. King, Ho-Man Kan, Peter W. Baas, Alev Erisir, Charles G. Glabe, and George S. Bloom - University of Virginia, Charlottesville - <http://www.jcb.org/cgi/reprint/jcb.200605187v1.pdf>
9. Therapeutic Perspectives in Alzheimer's Disease - Jakob-A. Tschäpe and Tobias Hartmann - Centre for Molecular Biology Heidelberg (ZMBH), INF 282, D-69120 Heidelberg, Germany - <http://www.bentham.org/rpcn/samples/rpcn1-1/Hartmann.pdf>
10. Development of Antiinflammatory Therapy for Alzheimer's Disease - Paul S. Aisen - Departments of Neurology and Medicine, Memory Disorders Program, Georgetown University Medical Center, Washington, DC - <http://www.healthhem.com/assets/documents/Aisen.pdf>
11. Molecules that Target beta-Amyloid - Cliff I. Stains, Kalyani Mondal, and Indraneel Ghosh – ChemMedChem 2007 - [http://www.chem.arizona.edu/faculty/ghos/group.dir/Stainsetal\\_ChemMedChem.pdf](http://www.chem.arizona.edu/faculty/ghos/group.dir/Stainsetal_ChemMedChem.pdf)
12. The role of cell-derived oligomers of  $A\beta$  in Alzheimer's disease and avenues for therapeutic intervention - D.M. Walsh, I. Klyubin, G.M. Shankar, M. Townsend, J.V. Fadeeva, V. Betts, M.B. Podlisny, J.P. Cleary, K.H. Ashe, M.J. Rowan and D.J. Selkoe - Laboratory for Neurodegenerative Research, Conway Institute, University College Dublin, Republic of Ireland, Department of Neurology, Harvard Medical School and Center for Neurologic Diseases, Brigham and Women's Hospital, Boston - <http://www.biochemsoctrans.org/bst/033/1087/0331087.pdf>
13. Inhibition of Amyloid Fibril Formation by Polyphenols: Structural Similarity and Aromatic Interactions as a Common Inhibition Mechanism - Yair Porat, Adel Abramowitz and Ehud Gazit - Department of Molecular Microbiology and Biotechnology, George S. Wise Faculty of Life Science, Tel Aviv University Israel – <http://www.tau.ac.il/lifesci/departments/biotech/members/gazit/documents/52.pdf>
14. Small Molecule Inhibitors of Aggregation Indicate That Amyloid  $\beta$  Oligomerization and Fibrillization Pathways Are Independent and Distinct - Mihaela Necula, Rakez Kaye, Saskia Milton, and Charles G. Glabe - From the Department of Molecular Biology and Biochemistry, University of California, Irvine - <http://www.jbc.org/cgi/content/full/282/14/10311>
15. Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model - M. Garcia-Alloza, L. A. Borrelli, A. Rozkalne, B. T. Hyman and B. J. Bacskai - Department of Neurology/Alzheimer's Disease Research Laboratory, Massachusetts General Hospital, Charlestown, Massachusetts, USA - <http://www.interscience.wiley.com/cgi-bin/fulltext/118484090/PDFSTART>
16. Curcumin Inhibits Formation of Amyloid  $\beta$  Oligomers and Fibrils, Binds Plaques, and Reduces Amyloid in Vivo - Fusheng Yang, Giselle P. Lim, Aynun N. Begum, Oliver J. Ubeda, Mychica R. Simmons, Surendra S.

- Ambegaokar, Pingping Chen, Rakez Kayed, Charles G. Glabe, Salley A. Frautschy, and Gregory M. Cole - From the Department of Medicine, UCLA, Los Angeles, California - <http://alzheimer.neurology.ucla.edu/pubs/YangJBCcurc2005.pdf>
17. The Curry Spice Curcumin Reduces Oxidative Damage and Amyloid Pathology in an Alzheimer Transgenic Mouse - Giselle P. Lim, Teresa Chu, Fusheng Yang, Walter Beech, Sally A. Frautschy and Greg M. Cole<sup>1,2,3</sup> - Departments of Medicine and Neurology, University of California, Los Angeles - <http://alzheimer.neurology.ucla.edu/pubs/Lim-JNcurc2001.pdf>
  18. CURCUMIN STRUCTURE-FUNCTION, BIOAVAILABILITY AND EFFICACY IN MODELS OF NEUROINFLAMMATION AND ALZHEIMER'S - Aynun N. Begum, Mychica R. Jones, Giselle P. Lim, Takashi Morihara, Peter Kim, Dennis D. Heath, Cheryl L. Rock, Mila A. Pruitt, Fusheng Yang, Beverly Hudspeth, Shuxin Hu, Kym F. Faull, Bruce Teter, Greg M. Cole, and Sally A. Frautschy - Departments of Medicine and Neurology University of California, Los Angeles, - <http://jpet.aspetjournals.org/cgi/reprint/326/1/196.pdf>
  19. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises - Preetha Anand, Ajaikumar B. Kunnumakkara, Robert A. Newman, and Bharat B. Aggarwal 2007 - Cytokine Research Laboratory and Pharmaceutical Development Center, Department of Experimental Therapeutics, The University of Texas M. D. Anderson Cancer Center, Houston, Texas - [http://www.mccormickscienceinstitute.com/assets/Mol%20Pharm.%202007%20Nov\\_Dec;4\(6\)807-18.pdf](http://www.mccormickscienceinstitute.com/assets/Mol%20Pharm.%202007%20Nov_Dec;4(6)807-18.pdf)
  20. Pharmacological and nutritional effects of *Curcuma longa* L. extracts and curcuminoids - MESA, M. D.; RAMÍREZ-TORTOSA, M. C.; AGUILERA, C. M.; RAMÍREZ-BOSCÁ, A. Y GIL, A. - Departamento de Bioquímica y Biología Molecular. Instituto de Nutrición y Tecnología de Alimentos. Granada. - <http://farmacia.ugr.es/ars/pdf/197.pdf>
  21. G. Shoba, D. Joy, T. Joseph, M. Majeed, R. Rajendran, and P. S. - Srinivas. (abstract) Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Med*, 64(4):353–356, May 1998. - <http://www.springerlink.com/content/v2781056138n2903/>
  22. Turmeric - B. Sasikumar Indian Institute of Spices Research, Kerala - [ftp://166.111.30.161/incoming/new\\_book/Food%20Science/Handbook%20of%20Herbs%20and%20Spices/35628\\_26.pdf](ftp://166.111.30.161/incoming/new_book/Food%20Science/Handbook%20of%20Herbs%20and%20Spices/35628_26.pdf)
  23. Biological Activities of *Curcuma longa* - L. CAC Araújo, LL Leon - Laboratório de Biologia de Tripanosomatídeos Departamento de Imunologia, Instituto Oswaldo Cruz-Fiocruz, Rio de Janeiro, Brasil - <http://www.scielo.br/pdf/mioc/v96n5/v96n5a26.pdf>

**AIMA Territoriale di Biella**

c/o CSV Via Tripoli, 24 - 13900 BIELLA - Tel. 015 401767

[info@aimabiella.it](mailto:info@aimabiella.it) - [www.aimabiella.it](http://www.aimabiella.it)