

مروری بر اثر محافظتی زردچوبه و ترکیب فعال آن کورکومین بر سمیت عصبی

فاطمه عابدی^۱، کبری شیرانی^{۲*}

۱- دانشجوی کارشناسی ارشد سم‌شناسی پزشکی، دانشکده علوم پزشکی دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران

۲- استادیار، دانشگاه تربیت مدرس، تهران، ایران (*نویسنده مسئول)

چکیده

کورکومین، یک پلی فنول در رژیم غذایی و اصلی ترین ترکیب (*Curcuma longa* (Zingiberaceae) است که به عنوان ادویه در کشورهای آسیایی استفاده می شود. سال هاست که از زردچوبه در طب سنتی برای درمان بیماری های مختلف استفاده شده است و این امر به دلیل خواص ضد التهابی، ضد سرطانی، ضد تشنجی، ضد افسردگی، ضد آپوپتوز، آنتی پروليفراتیو، آنتی اکسیدانی و نیز خاصیت تنظیمی و حفاظتی بر سیستم ایمنی و سیستم عصبی است. کورکومین دارای فعالیت های آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد آپوپتوز و یک نوروتروفیک قوی است که از اثرات محافظت عصبی آن در بیماری های نورودژنراتیو استفاده می شود. با این حال، اطلاعات محدودی در مورد اثر بالینی کورکومین در موارد نورودژنراتیو در دسترس است. بدلیل فراهمی زیستی خوراکی پایین کورکومین، ممکن است این طور تصور شود که اثرات آن در انسان محدود است. بنابراین، استفاده از چندین روش برای افزایش فراهمی زیستی می تواند نتایج بالینی را تقویت کند. مطالعه حاضر جهت ارائه ی خلاصه ای از مکانیسم های مولکولی مربوط به اثرات محافظت عصبی کورکومین طراحی شده است.

واژگان کلیدی: کورکومین، بیماری های نورودژنراتیو، آلزایمر، پارکینسون، مالتیپل اسکروزیس

۱) مقدمه

با توجه به خواص درمانی مواد غذایی مشتق شده از گیاهان، این مواد در درمان انواع بیماری های عصبی مورد توجه قرار گرفته اند که ممکن است حاوی طیف وسیعی از ساختارهای پیچیده از جمله پلی فنول ها باشند. پلی فنول ها (اسیدهای فنولیک، فلاونوئیدها، الکل های فنولیک و لیگنان ها) گروهی از ترکیبات فعال بیولوژیکی در غذاهای گیاهی هستند که دارای اثرات مفیدی برای سلامتی می باشند. کورکومین، یکی از پلی فنول های رژیم غذایی است که به دلیل داشتن پتانسیل درمانی، بسیار مورد توجه قرار گرفته است. کورکومین یکی از اصلی ترین ترکیبات زردچوبه است که در طب سنتی هند استفاده می شود و همچنین یکی از اجزای اصلی در ادویه جات غذایی است. کورکومین، دارای پتانسیل درمانی برای بیماری های نورودژنراتیو، مانند بیماری آلزایمر و پارکینسون است (Darvesh et al., 2012).

در کشورهای مختلف آسیایی، زردچوبه به عنوان عامل درمانی برای بیماری های مختلف از جمله بیماری های عصبی مورد توجه قرار گرفته است. اهمیت اثرات درمانی زردچوبه اساساً بخاطر کورکومین با رنگ زرد نارنجی (ماده اصلی سازنده شیمیایی آن) است. کورکومین از *Curcuma longa*، یک گیاه علفی غده ای با گل های زرد و برگ های وسیع که در آب و هوای استوایی رشد می کند، به دست می آید و متعلق به خانواده *Zingiberaceae* است. کورکومین حدود ۲٪-۵٪ پودر زردچوبه را تشکیل می دهد که یک ترکیب پلی فنول لیپوفیلیک است (Kocaadam & Şanlıer, 2017). کورکومین یک پلی فنول خوراکی است که دارای پتانسیل آنتی اکسیدانی و ضد التهابی قدرتمندی است و در تنظیم بخش های مرتبط با پاتوژنز بیماری های مزمن مؤثر است. علاوه بر این، مشخص شده است که بخش شیمیایی این پلی فنول دارای خواص آنتی اکسیدانی، ضد التهابی، ضد میکروبی، ضد آنژیوژنیک، ضد جهش و ضد پلاکت است (Deogade & Ghate, 2015). با چنین خواصی، کورکومین در چندین بیماری مانند سرطان، بیماری های عصبی، اتوایمیون و بیماری های کبدی، ریوی و قلبی عروقی نقش محافظتی و تأخیری دارد (Choudhary et al., 2013).

در این مطالعه تلاش شده است تا اطلاعات موجود در منابع در مورد خواص کورکومین، آنالوگ ها و متابولیت های آن، فعالیت های بیولوژیکی و اهداف مولکولی در چندین بیماری عصبی، ساماندهی و جمع آوری شود. در این مطالعه، تأکید ویژه ای بر بیماری های نورودژنراتیو مانند آلزایمر، پارکینسون، مالتیل اسکروزیس، سکتة مغزی و غیره شده است.

۲) روش تحقیق

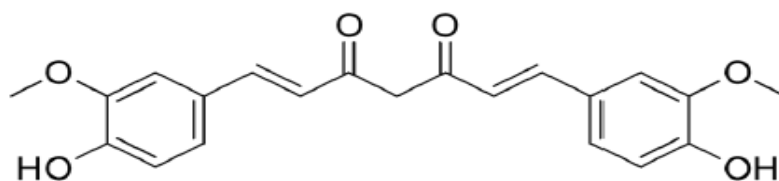
به منظور انجام مطالعه، مقالات مرتبط با موضوع مورد بحث و منتشر شده تا آوریل 2021 در پایگاه داده های مختلف از جمله PubMed، Scopus، Web of Science و Google Scholar جستجو شد. فرایند جستجو با استفاده از کلمات کلیدی زیر انجام شد:

"curcumin"، "neuron"، "neurotherapeutic"، "protective effect"، "neurodegenerative diseases"، "Alzheimer's diseases"، "Parkinson's disease"، "Sclerosis Multiple"

۳) یافته ها

۳-۱) آنالوگ های کورکومین و متابولیت های آن

زردچوبه شامل کربوهیدرات (۶۹/۴ درصد)، چربی (۱/۵ درصد)، رطوبت (۱۳/۱ درصد)، پروتئین (۶/۳ درصد) و مواد معدنی (۳/۳ درصد) است. اصلی ترین ترکیبات شیمیایی فعال ریشه زردچوبه، کورکومینوئیدهای حاوی کورکومین (۷۷٪)، desmethoxycurcumin (۱۷٪) و bisdemethoxycurcumin (۳٪) است. در برخی از مطالعات اشاره شده است که علاوه بر کورکومین، سایر اجزای کورکومینوئیدها نیز فعالیت های بیولوژیکی دارند (Shehzad et al., 2010). کورکومین از نظر شیمیایی بصورت 1,7 - bis - (4 - hydroxy - 3 - methoxyphenyl) - hepta - 1,6 - diene - 3,5 - dione دارای فرمول مولکولی $C_{21}H_{20}O_6$ می باشد (شکل ۱). کورکومین در آب با pH اسیدی و خنثی حل نمی شود. با این وجود در متانول، اتانول و استون محلول است (Goel et al., 2008). کورکومین به نور حساس است و از این رو پیشنهاد می شود نمونه های حاوی کورکومین از نور محافظت شوند (Choudhary et al., 2013).



شکل ۱: ساختار کورکومین

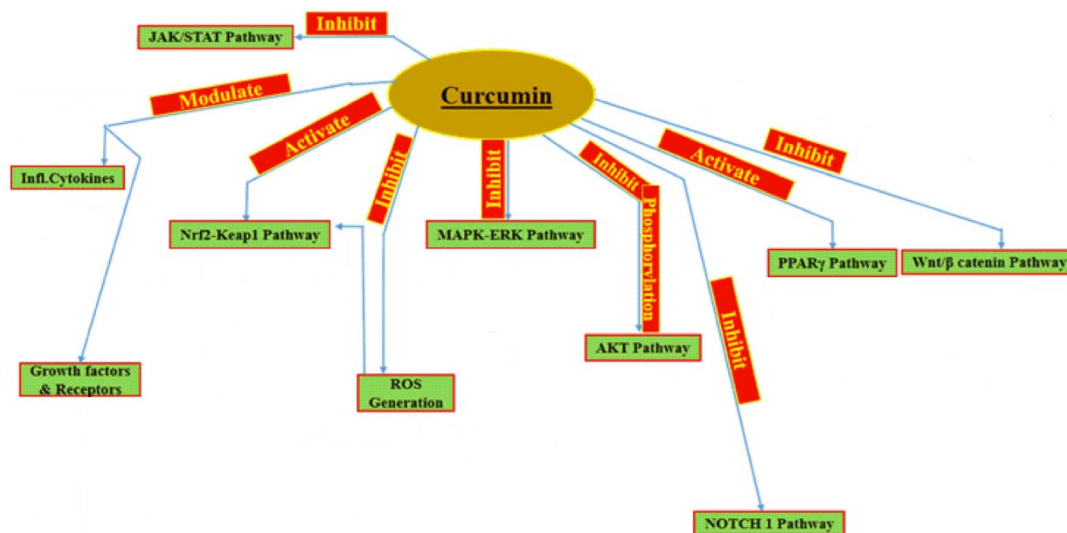
فراهمی زیستی کورکومین به دلیل جذب ناکافی از دستگاه گوارش، متابولیسم بالا و دفع سریع از بدن، کاهش یافته است. به واسطه ی محدود بودن میزان جذب کورکومین در بدن، فعالیت درمانی آن محدود شده است (Aggarwal & Harikumar, 2009). امروزه، روش های مختلف جدیدی برای افزایش میزان کورکومین در دسترس، ایجاد شده است. به عنوان مثال می توان به ترکیب piperine همراه با کورکومین اشاره کرد. نشان داده شده است که piperine با کاهش گلوکونیداسیون کورکومین، قابلیت دسترسی زیستی انسان و موش را افزایش می دهد (Aggarwal &

است. علاوه بر این ، مشخص شده است که آنالوگ های ساختاری کورکومین ، منجر به افزایش فراهم زیستی آن می شود (Devassy et al., 2015).

desmethoxycurcumin و bisdemethoxycurcumin که از آنالوگ های طبیعی کورکومین هستند ، فعالیت های بیولوژیکی مشابه کورکومین دارند. در مطالعات اشاره شده است که کورکومین و desmethoxycurcumin ، فرآورده نهایی گلیکاسیون پیشرفته (AGEs) که گونه های فعال اکسیژن (ROS) تولید می کنند را کاهش می دهد. همچنین مشخص شده است که این دو ماده با محافظت در برابر آپوپتوز ناشی از AGEs ، در برابر نوروپاتی دیابتی نقش محافظتی دارند. متابولیت های مختلف کورکومین عبارتند از: دی هیدرو کورکومین (DHC) ، هگزاهیدرو کورکومین (HHC) ، تتراهیدرو کورکومین (THC) ، اکتاهیدرو کورکومین (OHC) ، محصولات گلوکورونید کورکومین و سولفات کورکومین (Choudhary et al., 2013). پس از مطالعات متعدد در مورد فرآورده های متابولیکی کورکومین ، نشان داده شده است که تتراهیدرو کورکومین، اثرات آنتی اکسیدانی (Murugan & Pari, 2006)، ضد التهابی و ضد سرطانی دارد. تتراهیدرو کورکومین دارای اثرات آنتی اکسیدانی ، ضد سرطانی ، ضد التهابی و خاصیت platelet aggregation epistasis است. اکتاهیدرو کورکومین نیز دارای اثرات آنتی اکسیدانی و ضد التهابی است (Liu et al., 2009).

۲-۳) مکانیسم های مولکولی محافظت عصبی کورکومین

بر اساس مطالعات ، کورکومین احتمالاً از طریق تعدیل آبشارهای سیگنالینگ متعدد ، دارای اثرات محافظت سلولی است ، برخی از آنها در شکل ۲ نشان داده شده است. مکانیسم کورکومین در محافظت عصبی توجه محققان را جلب کرده است. در تعدادی از مطالعات نشان داده است که کورکومین مسیرهای متعدد سیگنالینگ را تعدیل می کند و به نظر می رسد در تنظیم بیان چندین فاکتور رونویسی ، آنزیم های مسیر دفاع آنتی اکسیدانی ، سیتوکین های التهابی ، فاکتورهای رشد ، گیرنده ها ، پروتئین های ضد آپوپتوز و پروتئین های چرخه سلولی نقش دارد. این مسیرهای مولکولی در چندین عارضه مزمن پاتولوژیک شناخته شده است که توسط کورکومین تعدیل می شوند.



شکل ۲: مسیرهای مولکولی کورکومین

استرس اکسیداتیو نقش مهمی در پاتوژنز بیماری های عصبی و وابسته به سن دارد. در طی استرس اکسیداتیو، فعالیت nuclear factor erythroid 2 - related factor 2 (Nrf2) که بیان انواع آنزیم های آنتی اکسیدانی را تنظیم می کند دارای اثرات محافظتی در برابر آسیب عصبی ناشی از رادیکال های آزاد هستند (Beal, 2005). همچنین به نظر می رسد Nrf2 ژن های مرتبط با اتوفازی و سیگنالینگ فاکتور رشد عصبی را تنظیم می کند (Yamazaki et al., 2015). چندین مطالعه بیانگر فعال شدن مسیر Nrf2 به عنوان یک استراتژی نویدبخش برای پیشگیری و مدیریت بیماری های نورودژنراتیو است. کورکومین، به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی، به دلیل خواص درمانی و اثربخشی در بیماری های مختلف عصبی، به طور گسترده مورد توجه قرار گرفته است. کورکومین با مهار رادیکال های سوپراکسید و هیدروکسیل در حفظ گلوپروتئین و در نتیجه کاهش استرس اکسیداتیو کمک می کند. کورکومین یک فعال کننده انتخابی Nrf2/Keap1/ARE است که هم اکسیژناز-1، پروتئین القایی حساس به ردوکس، را فعال می کند و آسیب عصبی ناشی از استرس اکسیداتیو را کاهش می دهد (Abrahams et al., 2019; Balogun et al., 2003).

به نظر می رسد فعال سازی آستروسیت ها یکی از مهمترین علائم پاتولوژیک بیماری های نورودژنراتیو باشد که می تواند با بیان افزایش یافته ی glial fibrillary acidic protein (GFAP)، پروتئین های رشته ای nestin و vimentin شناسایی شود (Zamanian et al., 2012). تنظیم مجدد بیان GFAP یکی از اصلی ترین مشخصه های

واکنش آستروسیتی است که معمولاً در مدل های آزمایشی استرس اکسیداتیو در *in vitro* و *in vivo* مشاهده می شود (Ben Haim et al., 2015; Zamanian et al., 2012). GFAP ، nestin ، synemin و vimentin همراه با GFAP نقش های مهم فیزیولوژیکی از جمله حفظ شکل سلول ، مقاومت در برابر فشار مکانیکی و سازماندهی مولکول های سیگنالینگ را ایفا می کنند. بر اساس مطالعات حذف مضاعف GFAP و vimentin برای جلوگیری از آستروگلیوز (Wilhelmsson et al., 2004)، نشانگر سهم آنها در پاسخ التهابی مغز است که منجر به آسیب عصبی می شود. کورکومین از آستروسیت ها در برابر آسیب اکسیداتیو و اختلال در میتوکندری محافظت می کند و بر روی آستروسیت ها با اثر منفی آن بر آپوپتوز و آستروگلیوز واکنشی ، یک نقش دفاعی دارد (Daverey & Agrawal, 2016). کورکومین از التهاب وابسته به کاسپاز ۱ ، اختلال عملکرد میتوکندری و آستروگلیوز در آستروسیت ها جلوگیری می کند که در نهایت از آپوپتوز وابسته به میتوکندری و مستقل ناشی از آسیب اکسیداتیو جلوگیری می کند.

کورکومین نه تنها دارای اثر آنتی اکسیدانی است بلکه دارای اثر ضدالتهابی نیز می باشد. میکروگلیا ماکروفاژهای ساکن مغز هستند که تحت تأثیر سیگنالینگ NF-κB آبخار التهابی را شروع می کنند. به نظر می رسد NF-κB بیان انواع کموکاین ها و سیتوکین ها (فاکتور نکروز تومور α [TNF-α] ، اینترلوکین [IL] ، اینترفرون [IFN] و غیره) را تعدیل می کند. گزارش ها نشان داده اند که کورکومین از طریق مهار فعال سازی مسیر سیگنالینگ TLR4/MyD88/NF-κB و تقویت پلاریزاسیون M2 ، محافظت عصبی ایجاد می کند (Gao et al., 2019; Tu et al., 2014). گزارش شده است که نه تنها کورکومین بلکه آنالوگ های مختلف آن نیز می توانند NF-κB را مهار کنند (Katsori et al., 2015).

۳-۳) نقش کورکومین در بیماری های مغز و اعصاب

در مطالعات گذشته ثابت شده است که کورکومین در برابر برخی بیماری ها از جمله بیماری های متابولیک ، بیماری های خود ایمنی ، سرطان ، بیماری های قلبی عروقی ، بیماری های عصبی ، بیماری های کبدی ، بیماری های ریوی و بیماری های التهابی مؤثر است (Kannappan et al., 2011). به عنوان مثال ، نشان داده شده است که از طریق سرکوب مسیر سیگنالینگ سلولی مولکولی سرطان، شروع و پیشرفت نئوپلاسم می تواند سرکوب شود (Devassy et al., 2015). کورکومین بخاطر داشتن بخشی از پلی فنول در ساختار خود ، قادر به تنظیم اهداف مولکولی است که بخش مهمی در پیدایش بیماری های مختلف دارند. کورکومین نقش مهمی در تعدیل آنزیم ها ، کینازها ، سیتوکین ها ،

گیرنده ها ، فاکتورهای رشد ، عوامل رونویسی ، مولکول های متاستاتیک و آپوپتوز در تقریباً همه مراحل پیشرفت بیماری های مختلف دارد (Shehzad et al., 2010). ساختار کورکومین نشان می دهد که تمایل به سطح بالای متوکسیلاسیون و سطح پایین هیدروژناسیون وجود دارد که باعث می شود کورکومین ، فعالیت مهار رادیکال های آزاد را افزایش دهد. مشخص شده است که این ساختار به کورکومین اجازه می دهد اثر آنتی اکسیدانی ، ضد التهابی و ضد سرطانی داشته باشد (Devassy et al., 2015).

مکانیسم دفاع آنتی اکسیدانی مغز نسبت به سایر اندام های احشایی ضعیف تر به نظر می رسد ، لذا مغز مستعد استرس اکسیداتیو است که منجر به چندین بیماری عصبی می شود. به همین منظور ، استفاده از آنتی اکسیدان در بیماری های مختلف عصبی مورد بررسی قرار گرفته است. کورکومین ، به عنوان یک آنتی اکسیدان قوی ، دارای اثر درمانی در برابر چندین بیماری عصبی است که در این مطالعه توضیح داده شده است.

۳-۳-۱) کورکومین و بیماری های نورودژنراتیو

رادیکال های آزاد ، مانند گونه های اکسیژن و نیتروژن ، واسطه هایی هستند که منجر به آسیب اکسیداتیو می شوند و در پیشرفت آسیب عصبی نقش دارند. به دلیل استرس اکسیداتیو ، فنوتیپ التهابی میکروگلیا فعال می شود و باعث تولید اکسید نیتریک از طریق iNOS می گردد که در نهایت رادیکال سوپراکسید را فعال می کند و منجر به تشکیل پراکسی نیتريت (ONOO⁻) می شود (Kopec & Carroll, 2000). شکل گیری فوری RNS/ROS منجر به اختلال اکسیداتیو به واسطه پروتئین ها ، اسیدهای نوکلئیک ، مارکرهای پراکسیداسیون لیپیدها ، لیپیدهای غشا ، اکسیداسیون پروتئین ها و همچنین آسیب اکسیداتیو DNA می شود که به طور مداوم افزایش می یابد. علاوه بر این در بیماری های نورودژنراتیو ، افزایش سطح رادیکال های آزاد نیز ناشی از افزایش سطح فلزاتی مانند آهن و مس رخ می دهد (DA, 2007).

علاوه بر آسیب اکسیداتیو ، التهاب عصبی از این جهت که منجر به آسیب عصبی می شود مهم است. فعال سازی میکروگلیا که باعث تحریک بیشتر آبخار التهابی می شود ، یک ویژگی مهم در پاتوژنز بیماری های نورودژنراتیو مانند آلزایمر و پارکینسون است. تجمع پروتئینی مانند آمیلوئید در پاتولوژی آلزایمر و α -synuclein در پارکینسون از ویژگی های بارز آسیب عصبی است (Zipp & Aktas, 2006).

۳-۳-۱) نقش کورکومین در آلزایمر

پاتوژنز آلزایمر شامل افزایش و تجمع پپتید β -amyloid، از طریق تشکیل بی رویه در پروتئین پیش ساز آمیلوئید و در نتیجه $A\beta$ plaques است. استرس اکسیداتیو و پاسخ التهابی به واسطه یک β -amyloid، منجر به کاهش تدریجی سلول های عصبی و شکاف سیناپس عصبی می شود که در نهایت به نقص عصبی ختم می شود (Praticò, 2008).

منشأ اصلی ROS و RNS اختلال در عملکرد میتوکندری و فلزاتی مانند روی، آهن و مس است، به همین ترتیب تجمع پپتیدها به عنوان یک منبع عمل می کند. افزایش پراکسید هیدروژن از طریق آسیب در تنفس سلولی و قطع زنجیره انتقال الکترون میتوکندری در حضور آهن، منجر به تولید یون هیدروکسیل طی "واکنش فنتون" می شود و در نتیجه آسیب سلولی برگشت ناپذیری به همراه دارد (Reddy & Beal, 2008). در بیماران آلزایمر، واسطه های پیش التهابی مانند سیتوکین ها و کموکاین ها به دلیل فعال شدن فنوتیپ التهابی میکروگلیا مشاهده می شوند (Kim et al., 2010). اثر مهم کورکومین، کاهش تجمع $A\beta$ peptide است که در راندمان نوروتراپی آن نقش دارد. مشخص شده است که کورکومین تأثیر مثبتی در جلوگیری از آسیب اکسیداتیو β -amyloid و التهاب عصبی دارد. کورکومین مانع از تولید و سمیت عصبی دو مارکر آلزایمر مانند هایپرفسفریله و آمیلوئید می شود. این امر همچنین جنبه های مختلف بیماری را تنظیم می کند، مثلاً سطح کلسترول را کاهش می دهد، فعالیت میکروگلیا را تنظیم می کند، استیل کولین استراز را مهار می کند، مسیر سیگنالینگ انسولین را تنظیم می کند و به عنوان یک آنتی اکسیدان عمل می کند (Tang & Taghibiglou, 2017).

مطالعات In vitro

تحقیقات زیادی نشان داده اند که کورکومین هم تجمع β -amyloid و هم تشکیل فیبریل را کاهش می دهد (Ono et al., 2004). کورکومین تداوم پاسخ التهابی مزمن مربوط به تجمع β -amyloid را کاهش می دهد و تجمع β -amyloid را سرکوب می کند و از طریق سرکوب آسیب اکسیداتیو از مرگ سلولی ناشی از β -amyloid جلوگیری می کند و فسفوریلاسیون را مهار می سازد (Giri et al., 2004; Jin et al., 2007; Mulik et al., 2010).

مطالعات *In vivo*

تجویز کورکومین خوراکی باعث کاهش آسیب اکسیداتیو و میکروگلیوزیس می شود ، همچنین تزریق intracerebroventricular ، نقص حافظه فضایی توسط β -amyloid در موش صحرایی را القا کرد (Frautschy et al., 2001). آمیلوئید توسط موش Tg2527 بیش از حد بیان می شود که در مطالعات مختلف به عنوان ابزاری پیش بالینی برای ارزیابی کارایی محافظت عصبی در آلزایمر استفاده شده است (Lim et al., 2001). تجویز کورکومین در موش های Tg2527 از طریق رژیم غذایی ، بیان بیش از حد β -amyloid و آسیب اکسیداتیو را کاهش می دهد ، تولید سیتوکین را سرکوب می کند و همچنین باعث کاهش سطح GFAP می شود (Yang et al., 2005). در مطالعاتی که در موشهای Tg2527 انجام شده است ، توانایی کورکومین را در کاهش و سرکوب تجمع β -amyloid و همچنین تشکیل پلاک و گره neurofibrillary نشان می دهد (Garcia-Alloza et al., 2007). هنگامی که کورکومین به صورت داخل وریدی تجویز می شود ، باعث اختلال پلاک ها و بازسازی نوریت در موش های PS1dE9 با بیان بیش از حد β -amyloid می شود (Darvesh et al., 2012).

۳-۱-۲ نقش کورکومین در پارکینسون

پارکینسون یک بیماری نورودژنراتیو است که با از دست دادن تدریجی سلول های عصبی دوپامینرژیک به طور انتخابی در substantia nigra (SN) ، منطقه فشرده گانگلیون پایه مشخص می شود. آسیب اکسیداتیو یکی از اصلی ترین ویژگی های پاتوفیزیولوژیک در پارکینسون است (Jankovic, 2008; Samii et al., 2004). اکسیداسیون خود به خودی دوپامین و در نتیجه تولید کینون ها ، فعالیت مونوآمین اکسیداز (MAO) و آسیب در زنجیره انتقال میتوکندری در نهایت منجر به تشکیل رادیکال های آزاد می شود که به آسیب نورو ن ها از طریق استرس اکسیداتیو در مسیر nigrostriatal ختم می شود (Balaban et al., 2005; Napolitano et al., 2011). از ویژگی های اصلی پاتوژنز پارکینسون ، تجمع و تولید فیبریل پروتئین α -synuclein است (Eller & Williams, 2011). نقش اصلی کورکومین در محافظت عصبی ، مربوط به خاصیت آنتی اکسیدانی آن است. در رت های تحت درمان با ۶ - هیدروکسی دوپامین (برای ایجاد مدل پارکینسون و بررسی بیماری) ، نشان داده شد خاصیت آنتی اکسیدانی کورکومین از سلول های عصبی substantia nigra محافظت می کند ، سطح دوپامین را در مجاری nigrostriatal افزایش و سطح Fe^{3+} را از طریق شلاته کردن ، کاهش می دهد. این مکانیسم احتمالاً به دلیل وجود گروه های diketone و حلقه

های فنولی در بخش کورکومین است که به عنوان یک دام الکترونی عمل می کند، بنابراین، تولید H_2O_2 ، یون های هیدروکسیل و سوپراکسید را کاهش می دهد (Zbarsky et al., 2005).

گلوتامات - سیستئین لیگاز که یک آنزیم سنتزکننده گلوکوتایون در آستروسیت ها و همچنین سلول های عصبی است، ۳-۷ بار افزایش می یابد (Dickinson et al., 2003). کورکومین اتصال عوامل رونویسی به electrophilic response element (EpRE) و همچنین 12-tetradecanoate-13-acetate response element را تنظیم می کند که منجر به افزایش ژن های رونویسی GCL می شود. افزایش وابسته به دوز در سطح پروتئین های واحد کاتالیزوری و تنظیم کننده GCL وجود دارد (Dickinson et al., 2003; LaVoie et al., 2005). علاوه بر این، مسیر Nrf2/ARE را فعال می کند که منجر به سنتز آنزیم های آنتی اکسیدان فاز II مانند گلوکوتایون - S - ترانسفراز، NAD (P) H: کینون اکسیدورودکتاز - ۱ و هم اکسیداز - ۱ می شود (Wild et al., 1999).

حفاظت کورکومین در برابر یون 1-methyl-4-phenylpyridinium ion (MPP^+)، ایجاد سمیت در سلول های فنوکروموسیتوما (PC12) و همچنین تولید فیبرهای α -synuclein و تجمع آن را محدود می کند (Chen et al., 2006). کورکومین نقشی اساسی در محافظت در برابر آسیب سلولی 6-OHDA بازی می کند و میزان ROS و بیان بیش از حد NF- κ B را با افزایش همزمان در سطح سوپراکسید دیسموتاز، یک آنزیم آنتی اکسیدان کاهش می دهد (Ortiz-Ortiz et al., 2010; Wang et al., 2009). مشخص شده است نقش محافظت عصبی کورکومین در سلول های SH-SY5Y و PC12 وجود دارد که در آنها MPP^+ ، 6-OHDA و α -synuclein هدف قرار گرفت. در مطالعات فوق، کورکومین نقش مثبتی در محافظت از آسیب سلولی ناشی از نوروتوکسین و آسیب از طریق رادیکال های آزاد دارد و بیان انواع مختلف مارکرهای اصلی مرگ سلولی برنامه ریزی شده را کاهش می دهد و دپلاریزاسیون میتوکندری را خنثی می کند (Jaisin et al., 2011; Liu et al., 2011; Wang et al., 2010; Yu et al., 2010).

مطالعات In vivo

هنگامی که کورکومین به صورت داخل وریدی داده می شود، باعث مسمومیت عصبی سلول های عصبی دوپامینرژیک در موش های تحت درمان با MPTP می شود (Vajragupta et al., 2003)، از طرف دیگر وقتی کورکومین به صورت خوراکی تجویز می شود، از آسیب و کاهش نورون های دوپامینرژیک در موش های 6-OHDA، جلوگیری

و محافظت می کند (Zbarsky et al., 2005). محافظت در برابر سمیت دوپامینرژیک ناشی از MPTP به این دلیل است که کورکومین استرس اکسیداتیو فعال شده MPTP را کاهش داده و فعالیت مونوآمین اکسیداز B (MAO-B) را مهار می کند (Rajeswari, 2006; Rajeswari & Sabesan, 2008). تجویز خوراکی کورکومین نقش محافظتی در برابر کاهش سلول های عصبی دوپامینرژیک MPTP در ناحیه گانگلیون پایه یعنی nigrostriatal دارد، سطح گلوتاتیون را افزایش می دهد، منجر به مهار نیتراسیون پروتئین و افزایش فعالیت کمپلکس I میتوکندری می شود (Mythri et al., 2011). در حال حاضر نشان داده شده است که کورکومینی که از راه وریدی در جوندگان تجویز می شود، یک اثر neuroremedial در برابر کمبود دوپامینرژیک ناشی از هموسیستئین با سرکوب مرگ سلولی و تحریک میکروگلیایی و با پیشرفت در فعالیت حرکتی و همچنین 6-OHDA دارد (Mansouri et al., 2012; Tripanichkul & Jaroensuppaperch, 2012).

۳-۳-۱ نقش کورکومین در مالتیپل اسکروزیس

کورکومین تأثیرات محافظت عصبی را در بیماری مالتیپل اسکروزیس از طریق مکانیسم های ضد التهاب، آنتی اکسیدان، anti-differentiation و ضد تکثیر از طریق برقراری ارتباط با عناصر رونویسی، سیتوکین های التهابی، عناصر رشد، پروتئین ها، آنزیم ها و گیرنده ها نشان می دهد.

مطالعات نشان می دهد که افزایش گردش خون سلول های Th17 و تولید IL-17 از فاکتورهای اصلی در پاتوژنز مالتیپل اسکروزیس است. درمان با کورکومین منجر به کاهش حمله سلول های التهابی در مغز، پروتئین اساسی میلین، سیتوکین های مختلف مانند IL-21، IL-6، IL-17، transforming growth factor، RAR-related orphan، signal transducer، receptor γ و فعال سازی بیان transcription protein 3 (STAT3) در یک مدل آزمایشی (EAE) experimental autoimmune encephalomyelitis در رت های لوییس می شود (Xie et al., 2009).

مشخص شده است که کورکومین، EAE را از طریق تنظیم TLR، سلول های $CD4^+$ ، تولید IL-17 و تضعیف IL-12 از طریق بهبود مسیر JAK-STAT، IL-23 و IFN- γ کاهش می دهد. کورکومین از طریق سرکوب آسیب آندوپلاسمی و میتوکندری، فعالیت کاسپاز ۱۲ و سیتوکروم C را در یک مدل آزمایشی مانند موش ها کاهش می

دهد، در نتیجه باعث کاهش آپوپتوز الیگودندروسیت می شود (Kanakasabai, 2008; Chearwae & Bright, 2008; et al., 2012).

از طریق سرکوب تولید IL-6، ماتریس متالوپروتئیناز ۹ و بیان monocyte chemoattractant protein-1، کورکومین باعث تحریک فعالیت آستروسیت ها می شود. مشخص شده است که مقدار IL-6 در بیماری های نورودژنراتیو افزایش می یابد و همچنین به پاتوژنز مالتیپل اسکروزیس کمک می کند (Seyedzadeh et al., 2014). TNF- α و IL-6 تولید شده توسط آستروسیت ها منجر به افزایش نفوذپذیری سد خونی مغزی می شود که در نهایت منجر به مهاجرت لکوسیت ها در سیستم عصبی مرکزی می شود (Abbott, 2002). کورکومین تولید و ترشح واسطه های التهابی مانند NO، PGE2، اینترلوکین هایی مانند IL-6، IL-1 β و همچنین TNF- α را در رده های سلولی میکروگلیا تحت تأثیر قرار می دهد. کورکومین مسیر NF- κ B را مسدود می کند و در نهایت باعث تحریک عمل COX-2 و iNOS می شود (Agrawal et al., 2008; Jin et al., 2007).

IL-17 باعث فعال شدن گیرنده های chemokines و chemokine مانند CXCL-1، CXCL-2، CXCL-8 و CXCR1 و CXCR2 می شود که به ترتیب در تولید لنفوسیت ها و مونوسیت ها در طول EAE نقش دارند (Carlson et al., 2008). بیان CXCL-1 و CXCL-2 توسط کورکومین از طریق سرکوب مسیر NF- κ B کاهش می یابد و در نهایت منجر به محرومیت لیگاندها از گیرنده های CXCR-1 و CXCR-2 می شود (Choi et al., 2007; Kamohara et al., 2010). تخریب آکسون یکی از شاخص های اصلی بیماری های نورودژنراتیو مانند مالتیپل اسکروزیس است. کورکومین از طریق مهار انتشار NO و سرکوب فسفوریلاسیون JNK نقش محافظتی در برابر تخریب آکسون دارد (Tegenge et al., 2014).

۳-۲ نقش بالقوه کورکومین در پیشگیری از سکته مغزی

کورکومین به عنوان بیولوژیکی ترین ماده تشکیل دهنده زردچوبه که یک درمان متمایز قابل اعتماد ایجاد می کند، ممکن است همزمان مزایای محافظت عروقی را برای افرادی که مستعد سکته مغزی هستند، فراهم کند. کورکومین دارای چندین ویژگی است که می تواند به جلوگیری از سکته مغزی کمک کند (Kernan et al., 2014).

۳-۳-۱) محافظت عصبی

کورکومین پراکسیداسیون لیپیدها و فعال سازی NO سنتاز را سرکوب می کند و بنابراین به عنوان پاک کننده رادیکال های آزاد در شرایط آزمایشگاهی عمل می کند. این ماده از طریق افزایش سنتز GSH که یک آنتی اکسیدان اصلی درون سلولی است ، دارای خواص آنتی اکسیدانی است (Strimpakos & Sharma, 2008). در رت ها با ایسکمی مغزی ، تجویز کورکومین باعث کاهش انفارکتوس ، کاهش مرگ و میر و کاهش حجم آب در مغز به روش وابسته به دوز می شود (Jiang et al., 2007; Thiyagarajan & Sharma, 2004).

۳-۳-۲) ضد چربی

کورکومین ، هایپرکلسترولمی ایجاد شده در مدل های آزمایشگاهی را بهبود می بخشد و مطالعات کارآزمایی بالینی نشان می دهد که دوزهای پایین کورکومین ، کلسترول کل را کاهش می دهد و به طور قابل توجهی لیپوپروتئین های با چگالی بالا را افزایش می دهد (Soni & Kuttan, 1992).

۳-۳-۳) ضد التهاب

کورکومین تولید سیتوکین های پیش التهابی مانند IL-8، IL-β، TNF-α و reactive GFAP را مهار می کند. همچنین عوامل مختلف رونویسی مانند NF-κB و AP-1 را سرکوب می کند و در نهایت مسیر التهابی را مهار می کند (Strimpakos & Sharma, 2008).

۳-۳-۴) آنتی کواگولانت

کورکومین از طریق مهار فاکتور فعال کننده پلاکت و اسید آراشیدونیک در شرایط آزمایشگاهی تجمع پلاکت ها را سرکوب می کند (Ovbiagele, 2008).

۳-۳-۳) کورکومین به عنوان ضد افسردگی

کورکومین در بهبود برخی از رفتارهای مربوط به افسردگی ناشی از زررپین که دارویی انتخابی برای القاء درد و علائم مربوط به افسردگی از طریق کاهش مونو آمین ها و افزایش استرس اکسیداتیو در یک مدل موش آزمایشگاهی است ، بسیار موفق بود (Arora et al., 2011). تجویز کورکومین در مدل های مختلف مانند استرس خفیف ، غیرقابل پیش

بینی و آزمایش شنای اجباری ، باعث کاهش استرس ناشی از سروتونین و متابولیت های سروتونین (5 - hydroxyindolacetic acid) در رت ها می شود (Li et al., 2009; Xia et al., 2007). به نظر می رسد اثرات بالای کورکومین به دوز وابسته باشد و هنگامی که دوز بالایی از کورکومین داده می شود ، سطح دوپامین و تا حدی نورآدرنالین را افزایش می دهد. عمل کورکومین بر روی سلول های عصبی سروتونین با ارتباط با گیرنده های 5-HT_{1A/1B} و 5-HT_{2C} همراه است (Wang et al., 2008).

هنگامی که دوزهای بالاتر کورکومین در موش ها آزمایش شد ، مشخص گردید که این ماده یک اثر مهار بر روی MAO-A و MAO-B دارد. کورکومین به طور کامل کاهش سطح سروتونین ، نورآدرنالین و دوپامین در قشر قدامی رت ها را که تحت عمل جراحی bilateral olfactory bulbectomy و هیپوکامپ قرار گرفته بود ، برگرداند (Xu et al., 2005). کورکومین همچنین دارای عمل مهار بر روی ترشح گلوتامات از پایانه های عصبی قشر جلویی مغز رت ها است که متعاقباً ، این اثر با فلوکستین از بین رفت (Lin et al., 2011).

هنگامی که نورون های قشر مغز در معرض کورتیکواسترون قرار می گیرند ، منجر به کاهش سطح mRNA گیرنده های 5-HT_{1A} ، 5-HT_{2A} و 5-HT₄ می شود. کورکومین عملکرد کورتیکواسترون mRNA را برای گیرنده های 5-HT_{1A} و 5-HT₄ معکوس کرد. اما چنین اثری روی گیرنده 5-HT₄ نداشت. بنابراین کورکومین عملکرد محافظتی در برابر مرگ عصبی ناشی از کورتیکواسترون را نشان می دهد (Xu et al., 2011). در مطالعات قبلی تأیید شده است که افزایش تولید PGE₂ و بیان بیش از حد COX-2 در بیماران مبتلا به افسردگی وجود دارد (Calabrese et al., 1986; Gałecky et al., 2012). تحقیقات بیشتر در مورد فعالیت بیولوژیکی کورکومین نشان می دهد که یک نقش سرکوبگرانه در بیان بیش از حد COX-2 دارد و همچنین تولید PGE₂ را مهار می کند (Hong et al., 2004; Moriyuki et al., 2010). سیتوکین های پیش التهابی مانند IL-6 ، IL-1 ، IFN- γ و IFN- α باعث فعال شدن indoleamine 2,3-dioxygenase (IDO) می شود که یک عامل کلیدی در پاتوژنز افسردگی از طریق کاهش سروتونین توسط کاتابولیزه کردن تریپتوفان به متابولیت های مسیر کینورین است (Maes et al., 2011).

در یک مطالعه مقدماتی ، نشان داده شده است که کورکومین از بیان و تحریک IDO در رت و موش جلوگیری می کند (Jeong et al., 2009). در موش با مدل LPS ، درمان با کورکومین در تولید سیتوکین های التهابی در گردش

خون مانند $TNF-\alpha$ ، $IL-1\beta$ ، $IL-6$ و $PGE2$ نقش مفیدی دارد و تمام این سیتوکین ها و $PGE2$ را کاهش می دهد (Huang et al., 2008). کورکومین همچنین مسیر $Nrf2$ را افزایش می دهد که یک عمل محافظت عصبی در برابر مهارکننده های میتوکندری I و II دارد (Jiang et al., 2011).

۳-۳-۴) محدودیت های عمده کورکومین

کورکومین یک مولکول فعال طبیعی است. در مطالعات بالینی/پیش بالینی فعالیت های مختلف دارویی از جمله خاصیت ضد التهابی و آنتی اکسیدانی برای کورکومین ذکر شده است. علاوه بر این، گزارش شده که کورکومین به عنوان یک محافظ عصبی، کبدی، قلبی و عامل ضد سرطانی، مفید است. مطالعات گسترده پیش بالینی اثرات بیولوژیکی آن را پشتیبانی کرده است. محدودیت عمده کورکومین، فراهمی زیستی خوراکی ضعیف است که کاربرد آن را به عنوان عامل درمانی با مشکل روبرو می کند. برای غلبه بر چنین محدودیت هایی ممکن است از سیستم جدید تحویل دارو و همچنین فن آوری های مختلف استفاده شود.

۳-۳-۴) فناوری های نوین، رویکردی متفاوت برای افزایش فراهمی زیستی

کورکومین به عنوان یک عامل بالقوه محافظت کننده عصبی در مطالعات پیش بالینی *in vivo* عمل می کند و نقش مهمی در برگشت و پیشگیری از بیماری های متعدد نورودژنراتیو مانند آلزایمر، مالتیل اسکروزیس و پارکینسون دارد. پتانسیل biomedical کورکومین به دلیل کاهش حلالیت در آب، جذب ناقص از روده، فراهمی زیستی پایین و متابولیسم سریع که منجر به دفع سریع از بدن انسان می شود، بسیار محدود است. برای مقابله با مشکلات بیشمار مربوط به کورکومین، از آنالوگ های ساختاری بهبود یافته، *bioconjugates* و مواد کمکی به طور گسترده استفاده می شود. اگرچه، آنها فراهمی زیستی کورکومین را افزایش می دهند، اما تحویل کورکومین در سلول ها و بافت های هدف، اصلی ترین نگرانی است. توسعه روش هایی نظیر *liposomes micelles* و *solid-lipid nanoparticles (SLNs)* از جمله مواردی است که برای ایجاد کورکومین به عنوان یک ماده درمانی کاربرد دارد (Gou et al., 2011). مکانیسم های تحویل پایدار و بهبود یافته کورکومین در بافت هدف یک عامل کمک کننده درمانی است که به حل و مدیریت چندین بیماری کشنده در انسان کمک می کند (Yallapu et al., 2012). لازم به ذکر است ایمنی و پایداری اقتصادی چنین شیوه هایی، همچنان یک چالش است (Pandey & Mishra, 2019).

۴) بحث و نتیجه گیری

اثر کورکومین بر سلامتی که از *Curcuma longa L* بدست می آید، در مقایسه با سایر ترکیبات طبیعی، پیچیده است. نتایج مطالعات پیش بالینی و بالینی، به ترتیب در *in vitro* و *in vivo*، نشان می دهد که کورکومین ممکن است در پیشگیری و درمان چندین بیماری مانند بیماری های قلبی عروقی، دیابت، چاقی، آلرژی، آسم، بیماری های التهابی و بیماری های نورودژنراتیو مانند آلزایمر، پارکینسون، مالتیل اسکلروزیس، هانتینگتون با تأثیر بر اهداف مختلف مولکولی مؤثر باشد. کورکومین یک ترکیب طبیعی بی خطر محسوب می شود و در مقایسه با سایر داروها بسیار مقرون به صرفه است و می تواند در پیشگیری و درمان چندین بیماری استفاده شود. پتانسیل biomedical کورکومین به دلیل کاهش حلالیت در آب، جذب ناقص از روده، فراهمی زیستی پایین و متابولیسم سریع که منجر به دفع سریع از بدن انسان می شود، بسیار محدود است. داده های حاصل از آزمایشات بالینی نشان داده است به کارگیری برخی روش ها نظیر liposomes micelles و solid-lipid nanoparticles (SLNs) می تواند فراهمی زیستی کورکومین را افزایش دهد و در درمان برخی بیماری های نورودژنراتیو مؤثر واقع شود.

1. Darvesh AS, Carroll RT, Bishayee A, Novotny NA, Geldenhuys WJ, Van der Schyf CJ. Curcumin and neurodegenerative diseases: a perspective. *Expert Opin Investig Drugs*. ۲۰۱۲;۲۱(۸):۱۱۲۳-۴۰.
۲. Kocaadam B, Şanlıer N. Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr*. ۲۰۱۷;۵۷(۱۳):۲۸۸۹-۹۵
۳. Deogade SC, Ghate S. Curcumin: therapeutic applications in systemic and oral health. *Int J Biol Pharm Res*. ۲۰۱۵;۶(۴):۲۸۱-۹۰.
۴. Choudhary KM, Mishra A, Poroikov VV, Goel RK. Ameliorative effect of Curcumin on seizure severity, depression like behavior, learning and memory deficit in post-pentylenetetrazole-kindled mice. *European journal of pharmacology*. ۲۰۱۳;۷۰۴(۱-۳):۳۳-۴۰.
۵. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular pharmaceutics*. ۲۰۰۷;۴(۶):۸۰۷-۱۸
۶. Shehzad A, Wahid F, Lee YS. Curcumin in cancer chemoprevention: molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials. *Archiv der Pharmazie*. ۲۰۱۰;۳۴۳(۹):۴۸۹-۹۹
۷. Goel A, Kunnumakkara AB, Aggarwal BB. Curcumin as “Curecumin”: from kitchen to clinic. *Biochemical pharmacology*. ۲۰۰۸;۷۵(۴):۷۸۷-۸۰۹
۸. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *The international journal of biochemistry & cell biology*. ۲۰۰۹;۴۱(۱):۴۰-۵۹
۹. Devassy JG, Nwachukwu ID, Jones PJ. Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim. *Nutrition reviews*. ۲۰۱۵;۷۳(۳):۱۵۵-۶۵
۱۰. Amalraj A, Pius A, Gopi S, Gopi S. Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives—A review. *Journal of traditional and complementary medicine*. ۲۰۱۷;۷(۲):۲۰۵-۳۳
۱۱. Murugan P, Pari L. Antioxidant effect of tetrahydrocurcumin in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Life Sci*. ۲۰۰۶;۷۹(۱۸):۱۷۲۰-۸
۱۲. Liu Z, Xie Z, Jones W, Pavlovicz RE, Liu S, Yu J, et al. Curcumin is a potent DNA hypomethylation agent. *Bioorg Med Chem Lett*. ۲۰۰۹;۱۹(۳):۷۰۶-۹
۱۳. Beal MF. Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*. ۲۰۰۵;۵۸(۴):۴۹۵-۵۰۵
۱۴. Yamazaki H, Tanji K, Wakabayashi K, Matsuura S, Itoh K. Role of the Keap1/Nrf2 pathway in neurodegenerative diseases. *Pathology international*. ۲۰۱۵;۶۵(۵):۲۱۰-۹

- .15 Abrahams S, Haylett WL, Johnson G, Carr JA, Barden S. Antioxidant effects of curcumin in models of neurodegeneration, aging, oxidative and nitrosative stress: A review. *Neuroscience*. 2019;406:1-21
- .16 Balogun E, Hoque M, Gong P, Killeen E, Green CJ, Foresti R, et al. Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. *Biochemical Journal*. 2003;371(3):887-95
- .17 Zamanian JL, Xu L, Foo LC, Nouri N, Zhou L, Giffard RG, et al. Genomic analysis of reactive astrogliosis. *Journal of neuroscience*. 2012;32(18):6391-410
- .18 Ben Haim L, Carrillo-de Sauvage M-A, Ceyzeriat K, Escartin C. Elusive roles for reactive astrocytes in neurodegenerative diseases. *Frontiers in cellular neuroscience*. 2015;9:278
- .19 Wilhelmsson U, Li L, Pekna M, Berthold C-H, Blom S, Eliasson C, et al. Absence of glial fibrillary acidic protein and vimentin prevents hypertrophy of astrocytic processes and improves post-traumatic regeneration. *Journal of Neuroscience*. 2004;24(21):5016-21
- .20 Daverey A, Agrawal SK. Curcumin alleviates oxidative stress and mitochondrial dysfunction in astrocytes. *Neuroscience*. 2016;333:92-103
- .21 Gao Y, Zhuang Z, Lu Y, Tao T, Zhou Y, Liu G, et al. Curcumin mitigates neuro-inflammation by modulating microglia polarization through inhibiting TLR4 axis signaling pathway following experimental subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in neuroscience*. 2019;13:1223
- .22 Tu X-k, Yang W-z, Chen J-p, Chen Y, Ouyang L-q, Xu Y-c, et al. Curcumin inhibits TLR4/MyD88/NF-κB signaling pathway and attenuates brain damage in permanent focal cerebral ischemia in rats. *Inflammation*. 2014;37(5):1544-51
- .23 Katsori A-M, Palagani A, Bougarne N, Hadjipavlou-Litina D, Haegeman G, Vanden Berghe W. Inhibition of the NF-κB signaling pathway by a novel heterocyclic curcumin analogue. *Molecules*. 2015;20(1):863-78
- .24 Kannappan R, Gupta SC, Kim JH, Reuter S, Aggarwal BB. Neuroprotection by spice-derived nutraceuticals: you are what you eat! *Molecular neurobiology*. 2011;44(2):142-59
- .25 Kopec KK, Carroll RT. Phagocytosis is regulated by nitric oxide in murine microglia. *Nitric Oxide*. 2000;4(2):103-11
- .26 DA B. Reed T. Newman SF. Sultana R. Roles of amyloid beta-peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Free Radic Biol Med*. 2007;43:658-77
- .27 Zipp F, Aktas O. The brain as a target of inflammation: common pathways link inflammatory and neurodegenerative diseases. *Trends in neurosciences*. 2006;29(9):518-27

- 28 Praticò D. Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends Pharmacol Sci.* 2008;29(12):609-15
- 29 Reddy PH, Beal MF. Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends in molecular medicine.* 2008;14(2):45-53
- 30 Kim J, Lee HJ, Lee KW. Naturally occurring phytochemicals for the prevention of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry.* 2010;112(6):1415-30
- 31 Tang M, Taghibiglou C. The Mechanisms of Action of Curcumin in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis.* 2017;58(4):1003-16
- 32 Ono K, Hasegawa K, Naiki H, Yamada M. Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *J Neurosci Res.* 2004;75(6):742-50
- 33 Giri RK, Rajagopal V, Kalra VK. Curcumin, the active constituent of turmeric, inhibits amyloid peptide-induced cytochemokine gene expression and CCR5-mediated chemotaxis of THP-1 monocytes by modulating early growth response-1 transcription factor. *J Neurochem.* 2004;91(5):1199-210
- 34 Jin CY, Lee JD, Park C, Choi YH, Kim GY. Curcumin attenuates the release of pro-inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-stimulated BV-2 microglia. *Acta Pharmacol Sin.* 2007;28(10):1645-51
- 35 Mulik RS, Mönkkönen J, Juvonen RO, Mahadik KR, Paradkar AR. ApoE-mediated poly(butyl) cyanoacrylate nanoparticles containing curcumin: study of enhanced activity of curcumin against beta amyloid induced cytotoxicity using in vitro cell culture model. *Mol Pharm.* 2010;7(3):815-25
- 36 Frautschy SA, Hu W, Kim P, Miller SA, Chu T, Harris-White ME, et al. Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of Aβ-induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiol Aging.* 2001;22(6):993-1005
- 37 Lim GP, Chu T, Yang F, Beech W, Frautschy SA, Cole GM. The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci.* 2001;21(21):8370-7
- 38 Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubada OJ, Simmons MR, Ambegaokar SS, et al. Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem.* 2005;280(7):5892-901
- 39 Garcia-Alloza M, Borrelli LA, Rozkalne A, Hyman BT, Bacskai BJ. Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *J Neurochem.* 2007;102(4):1095-104

- .۴۰ Jankovic J. Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*. ۲۰۰۸;۷۹(۴):۳۶۸-۷۶
- .۴۱ Samii A, Nutt JG, Ransom BR. Parkinson's disease. *Lancet*. ۲۰۰۴;۳۶۳(۹۴۲۳):۱۷۸۳-۹۳
- .۴۲ Balaban RS, Nemoto S, Finkel T. Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*. ۲۰۰۵;۱۲۰(۴):۴۸۳-۹۵
- .۴۳ Napolitano A, Manini P, d'Ischia M. Oxidation chemistry of catecholamines and neuronal degeneration: an update. *Curr Med Chem*. ۲۰۱۱;۱۸(۱۲):۱۸۳۲-۴۵
- .۴۴ Eller M, Williams DR. α -Synuclein in Parkinson disease and other neurodegenerative disorders. *Clin Chem Lab Med*. ۲۰۱۱;۴۹(۳):۴۰۳-۸
- .۴۵ Zbarsky V, Datla KP, Parkar S, Rai DK, Aruoma OI, Dexter DT. Neuroprotective properties of the natural phenolic antioxidants curcumin and naringenin but not quercetin and fisetin in a β -OHDA model of Parkinson's disease. *Free Radic Res*. ۲۰۰۵;۳۹(۱۰):۱۱۱۹-۲۵
- .۴۶ Dickinson DA, Iles KE, Zhang H, Blank V, Forman HJ. Curcumin alters EpRE and AP-1 binding complexes and elevates glutamate-cysteine ligase gene expression. *Faseb j*. ۲۰۰۳;۱۷(۳):۴۷۳-۵
- .۴۷ LaVoie MJ, Ostaszewski BL, Weihofen A, Schlossmacher MG, Selkoe DJ. Dopamine covalently modifies and functionally inactivates parkin. *Nat Med*. ۲۰۰۵;۱۱(۱۱):۱۲۱۴-۲۱
- .۴۸ Wild AC, Moinova HR, Mulcahy RT. Regulation of gamma-glutamylcysteine synthetase subunit gene expression by the transcription factor Nrf2. *J Biol Chem*. ۱۹۹۹;۲۷۴(۴۷):۳۳۶۲۷-۳۶
- .۴۹ Chen J, Tang XQ, Zhi JL, Cui Y, Yu HM, Tang EH, et al. Curcumin protects PC ۱۲ cells against ۱-methyl-۴-phenylpyridinium ion-induced apoptosis by bcl-2-mitochondria-ROS-iNOS pathway. *Apoptosis*. ۲۰۰۶;۱۱(۶):۹۴۳-۵۳
- .۵۰ Ortiz-Ortiz MA, Morán JM, Ruiz-Mesa LM, Niso-Santano M, Bravo-SanPedro JM, Gómez-Sánchez R, et al. Curcumin exposure induces expression of the Parkinson's disease-associated leucine-rich repeat kinase ۲ (LRRK۲) in rat mesencephalic cells. *Neurosci Lett*. ۲۰۱۰;۴۶۸(۲):۱۲۰-۴
- .۵۱ Wang J, Du XX, Jiang H, Xie JX. Curcumin attenuates β -hydroxydopamine-induced cytotoxicity by anti-oxidation and nuclear factor-kappa B modulation in MES ۲۳.۵ cells. *Biochem Pharmacol*. ۲۰۰۹;۷۸(۲):۱۷۸-۸۳
- .۵۲ Wang MS, Boddapati S, Emadi S, Sierks MR. Curcumin reduces alpha-synuclein induced cytotoxicity in Parkinson's disease cell model. *BMC Neurosci*. ۲۰۱۰;۱۱:۵۷
- .۵۳ Yu S, Zheng W, Xin N, Chi Z-H, Wang N-Q, Nie Y-X, et al. Curcumin prevents dopaminergic neuronal death through inhibition of the c-Jun N-terminal kinase pathway. *Rejuvenation research*. ۲۰۱۰;۱۳(۱):۵۵-۶۴

- ۵۴ Jaisin Y, Thampithak A, Meesarapee B, Ratanachamnong P, Suksamrarn A, Phivthong-Ngam L, et al. Curcumin I protects the dopaminergic cell line SH-SY5Y from δ -hydroxydopamine-induced neurotoxicity through attenuation of p38-mediated apoptosis. *Neurosci Lett*. ۲۰۱۱;۴۸۹(۳):۱۹۲-۶
- ۵۵ Liu Z, Yu Y, Li X, Ross CA, Smith WW. Curcumin protects against A β T alpha-synuclein-induced toxicity in a PC ۱۲ inducible cell model for Parkinsonism. *Pharmacol Res*. ۲۰۱۱;۶۳(۵):۴۳۹-۴۴
- ۵۶ Vajragupta O, Boonchoong P, Watanabe H, Tohda M, Kummasud N, Sumanont Y. Manganese complexes of curcumin and its derivatives: evaluation for the radical scavenging ability and neuroprotective activity. *Free Radical Biology and Medicine*. ۲۰۰۳;۳۵(۱۲):۱۶۳۲-۴۴
- ۵۷ Rajeswari A. Curcumin protects mouse brain from oxidative stress caused by ۱-methyl-۴-phenyl-۱,۲,۳,۶-tetrahydropyridine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. ۲۰۰۶;۱۰(۴):۱۵۷-۶۱
- ۵۸ Rajeswari A, Sabesan M. Inhibition of monoamine oxidase-B by the polyphenolic compound, curcumin and its metabolite tetrahydrocurcumin, in a model of Parkinson's disease induced by MPTP neurodegeneration in mice. *Inflammopharmacology*. ۲۰۰۸;۱۶(۲):۹۶-۹
- ۵۹ Mythri RB, Veena J, Harish G, Rao BS, Bharath MS. Chronic dietary supplementation with turmeric protects against ۱-methyl-۴-phenyl-۱, ۲, ۳, ۶-tetrahydropyridine-mediated neurotoxicity in vivo: implications for Parkinson's disease. *British journal of nutrition*. ۲۰۱۱;۱۰۶(۱):۶۳-۷۲
- ۶۰ Mansouri Z, Sabetkasaei M, Moradi F, Masoudnia F, Ataie A. Curcumin has neuroprotection effect on homocysteine rat model of Parkinson. *Journal of Molecular Neuroscience*. ۲۰۱۲;۴۷(۲):۲۳۴-۴۲
- ۶۱ Tripanichkul W, Jaroensuppaperch EO. Curcumin protects nigrostriatal dopaminergic neurons and reduces glial activation in δ -hydroxydopamine hemiparkinsonian mice model. *Int J Neurosci*. ۲۰۱۲;۱۲۲(۵):۲۶۳-۷۰
- ۶۲ Xie L, Li X-K, Funeshima-Fuji N, Kimura H, Matsumoto Y, Isaka Y, et al. Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by curcumin treatment through inhibition of IL- ۱۷ production. *International immunopharmacology*. ۲۰۰۹;۹(۵):۵۷۵-۸۱
- ۶۳ Huang SQ, Tang CL, Sun SQ, Yang C, Xu J, Wang KJ, et al. Demyelination Initiated by Oligodendrocyte Apoptosis through Enhancing Endoplasmic Reticulum-Mitochondria Interactions and Id ۱ Expression after Compressed Spinal Cord Injury in Rats. *CNS neuroscience & therapeutics*. ۲۰۱۴;۲۰(۱):۲۰-۳۱
- ۶۴ Chearwae W, Bright JJ. ۱۵-Deoxy- Δ ۱۲, ۱۴-prostaglandin J ۲ and curcumin modulate the expression of toll-like receptors ۴ and ۹ in autoimmune T lymphocyte. *Journal of clinical immunology*. ۲۰۰۸;۲۸(۵):۵۵۸-۷۰
- ۶۵ Kanakasabai S, Casalini E, Walline CC, Mo C, Chearwae W, Bright JJ. Differential regulation of CD۴+ T helper cell responses by curcumin in experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of nutritional biochemistry*. ۲۰۱۲;۲۳(۱۱):۱۴۹۸-۵۰۷

- .۶۶ Seyedzadeh MH, Safari Z, Zare A, Navashenaq JG, Kardar GA, Khorramizadeh MR. Study of curcumin immunomodulatory effects on reactive astrocyte cell function. *International immunopharmacology*. ۲۰۱۴;۲۲(۱):۲۳۰-۵
- .۶۷ Abbott NJ. Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J Anat*. ۲۰۰۲;۲۰۰(۶):۶۲۹-۳۸
- .۶۸ Agrawal SM, Lau L, Yong VW, editors. MMPs in the central nervous system: where the good guys go bad. *Seminars in cell & developmental biology*; ۲۰۰۸: Elsevier.
- .۶۹ Carlson T, Kroenke M, Rao P, Lane TE, Segal B. The Th₁₇-ELR+ CXC chemokine pathway is essential for the development of central nervous system autoimmune disease. *The Journal of experimental medicine*. ۲۰۰۸;۲۰۵(۴):۸۱۱-۲۳
- .۷۰ Choi K-H, Park J-w, Kim H-Y, Kim Y-H, Kim S-M, Son Y-H, et al. Cellular factors involved in CXCL α expression induced by glycated serum albumin in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*. ۲۰۱۰;۲۰۹(۱):۵۸-۶۵
- .۷۱ Kamohara H, Takahashi M, Ishiko T, Ogawa M, Baba H. Induction of interleukin- α (CXCL- α) by tumor necrosis factor- α and leukemia inhibitory factor in pancreatic carcinoma cells: Impact of CXCL- α s as an autocrine growth factor. *International journal of oncology*. ۲۰۰۷;۳۱(۳):۶۲۷-۳۲
- .۷۲ Tegenge MA, Rajbhandari L, Shrestha S, Mithal A, Hosmane S, Venkatesan A. Curcumin protects axons from degeneration in the setting of local neuroinflammation. *Experimental neurology*. ۲۰۱۴;۲۵۳:۱۰۲-۱۰
- .۷۳ Kernan WN, Ovbiagele B, Black HR, Bravata DM, Chimowitz MI, Ezekowitz MD, et al. Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*. ۲۰۱۴;۴۵(۷):۲۱۶۰-۲۳۶
- .۷۴ Strimpakos AS, Sharma RA. Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. *Antioxidants & redox signaling*. ۲۰۰۸;۱۰(۳):۵۱۱-۴۶
- .۷۵ Jiang J, Wang W, Sun YJ, Hu M, Li F, Zhu DY. Neuroprotective effect of curcumin on focal cerebral ischemic rats by preventing blood-brain barrier damage. *European journal of pharmacology*. ۲۰۰۷;۵۶۱(۱-۳):۵۴-۶۲
- .۷۶ Thiyagarajan M, Sharma SS. Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life sciences*. ۲۰۰۴;۷۴(۸):۹۶۹-۸۵
- .۷۷ Soni KB, Kuttan R. Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian J Physiol Pharmacol*. ۱۹۹۲;۳۶(۴):۲۷۳-۵
- .۷۸ Ovbiagele B. Potential role of curcumin in stroke prevention. *Expert review of neurotherapeutics*. ۲۰۰۸;۸(۸):۱۱۷۵-۶

- ۷۹ Arora V, Kuhad A, Tiwari V, Chopra K. Curcumin ameliorates reserpine-induced pain–depression dyad: Behavioural, biochemical, neurochemical and molecular evidences. *Psychoneuroendocrinology*. ۲۰۱۱;۳۶(۱۰):۱۵۷۰–۸۱
- ۸۰ Huang Z, Zhong X-M, Li Z-Y, Feng C-R, Pan A-J, Mao Q-Q. Curcumin reverses corticosterone-induced depressive-like behavior and decrease in brain BDNF levels in rats. *Neuroscience letters*. ۲۰۱۱;۴۹۳(۳):۱۴۵–۸
- ۸۱ Li Y-C, Wang F-M, Pan Y, Qiang L-Q, Cheng G, Zhang W-Y, et al. Antidepressant-like effects of curcumin on serotonergic receptor-coupled AC-cAMP pathway in chronic unpredictable mild stress of rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. ۲۰۰۹;۳۳(۳):۴۳۵–۴۹
- ۸۲ Xia X, Cheng G, Pan Y, Xia Z, Kong L. Behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects of the ethanolic extract from *Curcuma longa* L. in the mouse forced swimming test. *Journal of ethnopharmacology*. ۲۰۰۷;۱۱۰(۲):۳۵۶–۶۳
- ۸۳ Wang R, Xu Y, Wu H-L, Li Y-B, Li Y-H, Guo J-B, et al. The antidepressant effects of curcumin in the forced swimming test involve δ -HT ν and δ -HT ν receptors. *European journal of pharmacology*. ۲۰۰۸;۵۷۸(۱):۴۳–۵۰
- ۸۴ Seo H-J, Wang S-M, Han C, Lee S-J, Patkar AA, Masand PS, et al. Curcumin as a putative antidepressant. *Expert review of neurotherapeutics*. ۲۰۱۵;۱۵(۳):۲۶۹–۸۰
- ۸۵ Xu Y, Ku B-S, Yao H-Y, Lin Y-H, Ma X, Zhang Y-H, et al. Antidepressant effects of curcumin in the forced swim test and olfactory bulbectomy models of depression in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*. ۲۰۰۵;۸۲(۱):۲۰۰–۶
- ۸۶ Lin TY, Lu CW, Wang C-C, Wang Y-C, Wang S-J. Curcumin inhibits glutamate release in nerve terminals from rat prefrontal cortex: possible relevance to its antidepressant mechanism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*. ۲۰۱۱;۳۵(۷):۱۷۸۵–۹۳
- ۸۷ Xu Y, Li S, Vernon MM, Pan J, Chen L, Barish PA, et al. Curcumin prevents corticosterone-induced neurotoxicity and abnormalities of neuroplasticity via δ -HT receptor pathway. *Journal of neurochemistry*. ۲۰۱۱;۱۱۸(۵):۷۸۴–۹۵
- ۸۸ Calabrese JR, Skwerer RG, Barna B, Gullledge AD, Valenzuela R, Butkus A, et al. Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series. *Psychiatry research*. ۱۹۸۶;۱۷(۱):۴۱–۷
- ۸۹ Gałeczki P, Gałeczka E, Maes M, Chamielec M, Orzechowska A, Bobińska K, et al. The expression of genes encoding for COX-۲, MPO, iNOS, and sPLA۲-IIA in patients with recurrent depressive disorder. *Journal of affective disorders*. ۲۰۱۲;۱۳۸(۳):۳۶۰–۶

- ۹۰ Hong J, Bose M, Ju J, Ryu J-H, Chen X, Sang S, et al. Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related β -diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A γ , cyclooxygenases and δ -lipoxygenase. *Carcinogenesis*. ۲۰۰۴;۲۵(۹):۱۶۷۱-۹
- ۹۱ Moriyuki K, Sekiguchi F, Matsubara K, Nishikawa H, Kawabata A. Curcumin inhibits the proteinase-activated receptor- γ -triggered prostaglandin E γ production by suppressing cyclooxygenase- γ upregulation and Akt-dependent activation of nuclear factor- κ B in human lung epithelial cells. *Journal of pharmacological sciences*. ۲۰۱۰;۱۱۴(۲):۲۲۵-۹
- ۹۲ Maes M, Leonard B, Myint A, Kubera M, Verkerk R. The new 'delta-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine γ , α -dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Progress in neuro-psychopharmacology and biological psychiatry*. ۲۰۱۱;۳۵(۳):۷۰۲-۲۱
- ۹۳ Jeong Y-I, Kim SW, Jung ID, Lee JS, Chang JH, Lee C-M, et al. Curcumin suppresses the induction of indoleamine γ , α -dioxygenase by blocking the Janus-activated kinase-protein kinase C δ -STAT γ signaling pathway in interferon- γ -stimulated murine dendritic cells. *Journal of Biological Chemistry*. ۲۰۰۹;۲۸۴(۶):۳۷۰۰-۸
- ۹۴ Huang W-T, Niu K-C, Chang C-K, Lin M-T, Chang C-P. Curcumin inhibits the increase of glutamate, hydroxyl radicals and PGE γ in the hypothalamus and reduces fever during LPS-induced systemic inflammation in rabbits. *European journal of pharmacology*. ۲۰۰۸;۵۹۳(۱-۳):۱۰۵-۱۱
- ۹۵ Jiang H, Tian X, Guo Y, Duan W, Bu H, Li C. Activation of nuclear factor erythroid γ -related factor γ cytoprotective signaling by curcumin protect primary spinal cord astrocytes against oxidative toxicity. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*. ۲۰۱۱;۳۴(۸):۱۱۹۴-۷
- ۹۶ Gou M, Men K, Shi H, Xiang M, Zhang J, Song J, et al. Curcumin-loaded biodegradable polymeric micelles for colon cancer therapy in vitro and in vivo. *Nanoscale*. ۲۰۱۱;۳(۴):۱۵۵۸-۶۷
- ۹۷ Yallapu MM, Jaggi M, Chauhan SC. Curcumin nanoformulations: a future nanomedicine for cancer. *Drug discovery today*. ۲۰۱۲;۱۷(۱-۲):۷۱-۸۰
- ۹۸ Pandey S, Mishra A. Rational approaches for toxicological assessments of nanobiomaterials. *Journal of biochemical and molecular toxicology*. ۲۰۱۹;۳۳(۷):e.۲۲۳۳۵

Abbott, N. J. (2002). Astrocyte-endothelial interactions and blood-brain barrier permeability. *J Anat*, 200(6), 629-638. <https://doi.org/10.1046/j.1469-7580.2002.00064.x>

Abrahams, S., Haylett, W. L., Johnson, G., Carr, J. A., & Bardien, S. (2019). Antioxidant effects of curcumin in models of neurodegeneration, aging, oxidative and nitrosative stress: A review. *Neuroscience*, 406, 1-21.

- Aggarwal, B. B., & Harikumar, K. B. (2009). Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *The international journal of biochemistry & cell biology*, 41(1), 40-59.
- Agrawal, S. M., Lau, L., & Yong, V. W. (2008). MMPs in the central nervous system: where the good guys go bad. *Seminars in cell & developmental biology*,
- Arora, V., Kuhad, A., Tiwari, V., & Chopra, K. (2011). Curcumin ameliorates reserpine-induced pain-depression dyad: Behavioural, biochemical, neurochemical and molecular evidences. *Psychoneuroendocrinology*, 36(10), 1570-1581.
- Balaban, R. S., Nemoto, S., & Finkel, T. (2005). Mitochondria, oxidants, and aging. *Cell*, 120(4), 483-495. <https://doi.org/10.1016/j.cell.2005.02.001>
- Balogun, E., Hoque, M., Gong, P., Killeen, E., Green, C. J., Foresti, R., Alam, J., & Motterlini, R. (2003). Curcumin activates the haem oxygenase-1 gene via regulation of Nrf2 and the antioxidant-responsive element. *Biochemical Journal*, 371(3), 887-895.
- Beal, M. F. (2005). Mitochondria take center stage in aging and neurodegeneration. *Annals of Neurology: Official Journal of the American Neurological Association and the Child Neurology Society*, 58(4), 495-505.
- Ben Haim, L., Carrillo-de Sauvage, M.-A., Ceyzériat, K., & Escartin, C. (2015). Elusive roles for reactive astrocytes in neurodegenerative diseases. *Frontiers in cellular neuroscience*, 9, 278.
- Calabrese, J. R., Skwerer, R. G., Barna, B., Gullledge, A. D., Valenzuela, R., Butkus, A., Subichin, S., & Krupp, N. E. (1986). Depression, immunocompetence, and prostaglandins of the E series. *Psychiatry research*, 17(1), 41-47.
- Carlson, T., Kroenke, M., Rao, P., Lane, T. E., & Segal, B. (2008). The Th17-ELR+ CXC chemokine pathway is essential for the development of central nervous system autoimmune disease. *The Journal of experimental medicine*, 205(4), 811-823.
- Chearwae, W., & Bright, J. J. (2008). 15-Deoxy- Δ 12, 14-prostaglandin J 2 and curcumin modulate the expression of toll-like receptors 4 and 9 in autoimmune T lymphocyte. *Journal of clinical immunology*, 28(5), 558-570.
- Chen, J., Tang, X. Q., Zhi, J. L., Cui, Y., Yu, H. M., Tang, E. H., Sun, S. N., Feng, J. Q., & Chen, P. X. (2006). Curcumin protects PC12 cells against 1-methyl-4-phenylpyridinium ion-induced apoptosis by bcl-2-mitochondria-ROS-iNOS pathway. *Apoptosis*, 11(6), 943-953. <https://doi.org/10.1007/s10495-006-6715-5>
- Choi, K.-H., Park, J.-w., Kim, H.-Y., Kim, Y.-H., Kim, S.-M., Son, Y.-H., Park, Y.-C., Eo, S.-K., & Kim, K. (2010). Cellular factors involved in CXCL8 expression induced by glycated serum albumin in vascular smooth muscle cells. *Atherosclerosis*, 209(1), 58-65.
- Choudhary, K. M., Mishra, A., Poroikov, V. V., & Goel, R. K. (2013). Ameliorative effect of Curcumin on seizure severity, depression like behavior, learning and memory deficit in post-pentylenetetrazole-kindled mice. *European journal of pharmacology*, 704(1-3), 33-40.
- DA, B. (2007). Reed T. Newman SF. Sultana R. Roles of amyloid beta-peptide-associated oxidative stress and brain protein modifications in the pathogenesis of Alzheimer's disease and mild cognitive impairment. *Free Radic Biol Med*, 43, 658-677.
- Darvesh, A. S., Carroll, R. T., Bishayee, A., Novotny, N. A., Geldenhuys, W. J., & Van der Schyf, C. J. (2012). Curcumin and neurodegenerative diseases: a perspective. *Expert Opin Investig Drugs*, 21(8), 1123-1140. <https://doi.org/10.1517/13543784.2012.693479>
- Daverey, A., & Agrawal, S. K. (2016). Curcumin alleviates oxidative stress and mitochondrial dysfunction in astrocytes. *Neuroscience*, 333, 92-103.
- Deogade, S. C., & Ghate, S. (2015). Curcumin: therapeutic applications in systemic and oral health. *Int J Biol Pharm Res*, 6(4), 281-290.

- Devassy, J. G., Nwachukwu, I. D., & Jones, P. J. (2015). Curcumin and cancer: barriers to obtaining a health claim. *Nutrition reviews*, 73(3), 155-165.
- Dickinson, D. A., Iles, K. E., Zhang, H., Blank, V., & Forman, H. J. (2003). Curcumin alters EpRE and AP-1 binding complexes and elevates glutamate-cysteine ligase gene expression. *FASEB J*, 17(3), 473-475. <https://doi.org/10.1096/fj.02-0566fje>
- Eller, M., & Williams, D. R. (2011). α -Synuclein in Parkinson disease and other neurodegenerative disorders. *Clin Chem Lab Med*, 49(3), 403-408. <https://doi.org/10.1515/ccm.2011.077>
- Frautschy, S. A., Hu, W., Kim, P., Miller, S. A., Chu, T., Harris-White, M. E., & Cole, G. M. (2001). Phenolic anti-inflammatory antioxidant reversal of Abeta-induced cognitive deficits and neuropathology. *Neurobiol Aging*, 22(6), 993-1005. [https://doi.org/10.1016/s0197-4580\(01\)00300-1](https://doi.org/10.1016/s0197-4580(01)00300-1)
- Gałecki, P., Gałecka, E., Maes, M., Chamielec, M., Orzechowska, A., Bobińska, K., Lewiński, A., & Szemraj, J. (2012). The expression of genes encoding for COX-2, MPO, iNOS, and sPLA2-IIA in patients with recurrent depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 138(3), 360-366.
- Gao, Y., Zhuang, Z., Lu, Y., Tao, T., Zhou, Y., Liu, G., Wang, H., Zhang, D., Wu, L., & Dai, H. (2019). Curcumin mitigates neuro-inflammation by modulating microglia polarization through inhibiting TLR4 axis signaling pathway following experimental subarachnoid hemorrhage. *Frontiers in neuroscience*, 13, 1223.
- Garcia-Alloza, M., Borrelli, L. A., Rozkalne, A., Hyman, B. T., & Bacskai, B. J. (2007). Curcumin labels amyloid pathology in vivo, disrupts existing plaques, and partially restores distorted neurites in an Alzheimer mouse model. *J Neurochem*, 102(4), 1095-1104. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2007.04613.x>
- Giri, R. K., Rajagopal, V., & Kalra, V. K. (2004). Curcumin, the active constituent of turmeric, inhibits amyloid peptide-induced cytochemokine gene expression and CCR5-mediated chemotaxis of THP-1 monocytes by modulating early growth response-1 transcription factor. *J Neurochem*, 91(5), 1199-1210. <https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2004.02800.x>
- Goel, A., Kunnumakkara, A. B., & Aggarwal, B. B. (2008). Curcumin as "Curecumin": from kitchen to clinic. *Biochemical pharmacology*, 75(4), 787-809.
- Gou, M., Men, K., Shi, H., Xiang, M., Zhang, J., Song, J., Long, J., Wan, Y., Luo, F., & Zhao, X. (2011). Curcumin-loaded biodegradable polymeric micelles for colon cancer therapy in vitro and in vivo. *Nanoscale*, 3(4), 1558-1567.
- Hong, J., Bose, M., Ju, J., Ryu, J.-H., Chen, X., Sang, S., Lee, M.-J., & Yang, C. S. (2004). Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related β -diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A 2, cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis*, 25(9), 1671-1679.
- Huang, W.-T., Niu, K.-C., Chang, C.-K., Lin, M.-T., & Chang, C.-P. (2008). Curcumin inhibits the increase of glutamate, hydroxyl radicals and PGE2 in the hypothalamus and reduces fever during LPS-induced systemic inflammation in rabbits. *European journal of pharmacology*, 593(1-3), 105-111.
- Jaisin, Y., Thampithak, A., Meesarapee, B., Ratanachamnong, P., Suksamrarn, A., Phivthong-Ngam, L., Phumala-Morales, N., Chongthammakun, S., Govitrapong, P., & Sanvarinda, Y. (2011). Curcumin I protects the dopaminergic cell line SH-SY5Y from 6-hydroxydopamine-induced neurotoxicity through attenuation of p53-mediated apoptosis. *Neurosci Lett*, 489(3), 192-196. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2010.12.014>
- Jankovic, J. (2008). Parkinson's disease: clinical features and diagnosis. *J Neurol Neurosurg Psychiatry*, 79(4), 368-376. <https://doi.org/10.1136/jnnp.2007.131045>

- Jeong, Y.-I., Kim, S. W., Jung, I. D., Lee, J. S., Chang, J. H., Lee, C.-M., Chun, S. H., Yoon, M.-S., Kim, G. T., & Ryu, S. W. (2009). Curcumin suppresses the induction of indoleamine 2, 3-dioxygenase by blocking the Janus-activated kinase-protein kinase C δ -STAT1 signaling pathway in interferon- γ -stimulated murine dendritic cells. *Journal of Biological Chemistry*, 284(6), 3700-3708.
- Jiang, H., Tian, X., Guo, Y., Duan, W., Bu, H., & Li, C. (2011). Activation of nuclear factor erythroid 2-related factor 2 cytoprotective signaling by curcumin protect primary spinal cord astrocytes against oxidative toxicity. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 34(8), 1194-1197.
- Jiang, J., Wang, W., Sun, Y. J., Hu, M., Li, F., & Zhu, D. Y. (2007). Neuroprotective effect of curcumin on focal cerebral ischemic rats by preventing blood-brain barrier damage. *European journal of pharmacology*, 561(1-3), 54-62.
- Jin, C. Y., Lee, J. D., Park, C., Choi, Y. H., & Kim, G. Y. (2007). Curcumin attenuates the release of pro-inflammatory cytokines in lipopolysaccharide-stimulated BV2 microglia. *Acta Pharmacol Sin*, 28(10), 1645-1651. <https://doi.org/10.1111/j.1745-7254.2007.00651.x>
- Kamohara, H., Takahashi, M., Ishiko, T., Ogawa, M., & Baba, H. (2007). Induction of interleukin-8 (CXCL-8) by tumor necrosis factor- α and leukemia inhibitory factor in pancreatic carcinoma cells: Impact of CXCL-8 as an autocrine growth factor. *International journal of oncology*, 31(3), 627-632.
- Kanakasabai, S., Casalini, E., Walline, C. C., Mo, C., Chearwae, W., & Bright, J. J. (2012). Differential regulation of CD4+ T helper cell responses by curcumin in experimental autoimmune encephalomyelitis. *The Journal of nutritional biochemistry*, 23(11), 1498-1507.
- Kannappan, R., Gupta, S. C., Kim, J. H., Reuter, S., & Aggarwal, B. B. (2011). Neuroprotection by spice-derived nutraceuticals: you are what you eat! *Molecular neurobiology*, 44(2), 142-159.
- Katsori, A.-M., Palagani, A., Bougarne, N., Hadjipavlou-Litina, D., Haegeman, G., & Vanden Berghe, W. (2015). Inhibition of the NF- κ B signaling pathway by a novel heterocyclic curcumin analogue. *Molecules*, 20(1), 863-878.
- Kernan, W. N., Ovbiagele, B., Black, H. R., Bravata, D. M., Chimowitz, M. I., Ezekowitz, M. D., Fang, M. C., Fisher, M., Furie, K. L., & Heck, D. V. (2014). Guidelines for the prevention of stroke in patients with stroke and transient ischemic attack: a guideline for healthcare professionals from the American Heart Association/American Stroke Association. *Stroke*, 45(7), 2160-2236.
- Kim, J., Lee, H. J., & Lee, K. W. (2010). Naturally occurring phytochemicals for the prevention of Alzheimer's disease. *Journal of Neurochemistry*, 112(6), 1415-1430. <https://doi.org/https://doi.org/10.1111/j.1471-4159.2009.06562.x>
- Kocaadam, B., & Şanlıer, N. (2017). Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 57(13), 2889-2895. <https://doi.org/10.1080/10408398.2015.1077195>
- Kopec, K. K., & Carroll, R. T. (2000). Phagocytosis is regulated by nitric oxide in murine microglia. *Nitric Oxide*, 4(2), 103-111.
- LaVoie, M. J., Ostaszewski, B. L., Weihofen, A., Schlossmacher, M. G., & Selkoe, D. J. (2005). Dopamine covalently modifies and functionally inactivates parkin. *Nat Med*, 11(11), 1214-1221. <https://doi.org/10.1038/nm1314>
- Li, Y.-C., Wang, F.-M., Pan, Y., Qiang, L.-Q., Cheng, G., Zhang, W.-Y., & Kong, L.-D. (2009). Antidepressant-like effects of curcumin on serotonergic receptor-coupled AC-cAMP pathway in chronic unpredictable mild stress of rats. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 33(3), 435-449.

- Lim, G. P., Chu, T., Yang, F., Beech, W., Frautschy, S. A., & Cole, G. M. (2001). The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *J Neurosci*, 21(21), 8370-8377. <https://doi.org/10.1523/jneurosci.21-21-08370.2001>
- Lin, T. Y., Lu, C. W., Wang, C.-C., Wang, Y.-C., & Wang, S.-J. (2011). Curcumin inhibits glutamate release in nerve terminals from rat prefrontal cortex: possible relevance to its antidepressant mechanism. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(7), 1785-1793.
- Liu, Z., Xie, Z., Jones, W., Pavlovicz, R. E., Liu, S., Yu, J., Li, P. K., Lin, J., Fuchs, J. R., Marcucci, G., Li, C., & Chan, K. K. (2009). Curcumin is a potent DNA hypomethylation agent. *Bioorg Med Chem Lett*, 19(3), 706-709. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2008.12.041>
- Liu, Z., Yu, Y., Li, X., Ross, C. A., & Smith, W. W. (2011). Curcumin protects against A53T alpha-synuclein-induced toxicity in a PC12 inducible cell model for Parkinsonism. *Pharmacol Res*, 63(5), 439-444. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2011.01.004>
- Maes, M., Leonard, B., Myint, A., Kubera, M., & Verkerk, R. (2011). The new '5-HT' hypothesis of depression: cell-mediated immune activation induces indoleamine 2, 3-dioxygenase, which leads to lower plasma tryptophan and an increased synthesis of detrimental tryptophan catabolites (TRYCATs), both of which contribute to the onset of depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry*, 35(3), 702-721.
- Mansouri, Z., Sabetkasaei, M., Moradi, F., Masoudnia, F., & Ataie, A. (2012). Curcumin has neuroprotection effect on homocysteine rat model of Parkinson. *Journal of Molecular Neuroscience*, 47(2), 234-242.
- Moriyuki, K., Sekiguchi, F., Matsubara, K., Nishikawa, H., & Kawabata, A. (2010). Curcumin inhibits the proteinase-activated receptor-2-triggered prostaglandin E2 production by suppressing cyclooxygenase-2 upregulation and Akt-dependent activation of nuclear factor- κ B in human lung epithelial cells. *Journal of pharmacological sciences*, 114(2), 225-229.
- Mulik, R. S., Mönkkönen, J., Juvonen, R. O., Mahadik, K. R., & Paradkar, A. R. (2010). ApoE3 mediated poly(butyl) cyanoacrylate nanoparticles containing curcumin: study of enhanced activity of curcumin against beta amyloid induced cytotoxicity using in vitro cell culture model. *Mol Pharm*, 7(3), 815-825. <https://doi.org/10.1021/mp900306x>
- Murugan, P., & Pari, L. (2006). Antioxidant effect of tetrahydrocurcumin in streptozotocin-nicotinamide induced diabetic rats. *Life Sci*, 79(18), 1720-1728. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2006.06.001>
- Mythri, R. B., Veena, J., Harish, G., Rao, B. S., & Bharath, M. S. (2011). Chronic dietary supplementation with turmeric protects against 1-methyl-4-phenyl-1, 2, 3, 6-tetrahydropyridine-mediated neurotoxicity in vivo: implications for Parkinson's disease. *British journal of nutrition*, 106(1), 63-72.
- Napolitano, A., Manini, P., & d'Ischia, M. (2011). Oxidation chemistry of catecholamines and neuronal degeneration: an update. *Curr Med Chem*, 18(12), 1832-1845. <https://doi.org/10.2174/092986711795496863>
- Ono, K., Hasegawa, K., Naiki, H., & Yamada, M. (2004). Curcumin has potent anti-amyloidogenic effects for Alzheimer's beta-amyloid fibrils in vitro. *J Neurosci Res*, 75(6), 742-750. <https://doi.org/10.1002/jnr.20025>
- Ortiz-Ortiz, M. A., Morán, J. M., Ruiz-Mesa, L. M., Niso-Santano, M., Bravo-SanPedro, J. M., Gómez-Sánchez, R., González-Polo, R. A., & Fuentes, J. M. (2010). Curcumin exposure induces expression of the Parkinson's disease-associated leucine-rich repeat kinase 2 (LRRK2) in rat mesencephalic cells. *Neurosci Lett*, 468(2), 120-124. <https://doi.org/10.1016/j.neulet.2009.10.081>

- Ovbiagele, B. (2008). Potential role of curcumin in stroke prevention. *Expert review of neurotherapeutics*, 8(8), 1175-1176.
- Pandey, S., & Mishra, A. (2019). Rational approaches for toxicological assessments of nanobiomaterials. *Journal of biochemical and molecular toxicology*, 33(7), e22335.
- Praticò, D. (2008). Oxidative stress hypothesis in Alzheimer's disease: a reappraisal. *Trends Pharmacol Sci*, 29(12), 609-615. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2008.09.001>
- Rajeswari, A. (2006). Curcumin protects mouse brain from oxidative stress caused by 1-methyl-4-phenyl-1,2,3,6-tetrahydropyridine. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*, 10(4), 157-161.
- Rajeswari, A., & Sabesan, M. (2008). Inhibition of monoamine oxidase-B by the polyphenolic compound, curcumin and its metabolite tetrahydrocurcumin, in a model of Parkinson's disease induced by MPTP neurodegeneration in mice. *Inflammopharmacology*, 16(2), 96-99.
- Reddy, P. H., & Beal, M. F. (2008). Amyloid beta, mitochondrial dysfunction and synaptic damage: implications for cognitive decline in aging and Alzheimer's disease. *Trends in molecular medicine*, 14(2), 45-53.
- Samii, A., Nutt, J. G., & Ransom, B. R. (2004). Parkinson's disease. *Lancet*, 363(9423), 1783-1793. [https://doi.org/10.1016/s0140-6736\(04\)16305-8](https://doi.org/10.1016/s0140-6736(04)16305-8)
- Seyedzadeh, M. H., Safari, Z., Zare, A., Navashenaq, J. G., Kardar, G. A., & Khorramizadeh, M. R. (2014). Study of curcumin immunomodulatory effects on reactive astrocyte cell function. *International immunopharmacology*, 22(1), 230-235.
- Shehzad, A., Wahid, F., & Lee, Y. S. (2010). Curcumin in cancer chemoprevention: molecular targets, pharmacokinetics, bioavailability, and clinical trials. *Archiv der Pharmazie*, 343(9), 489-499.
- Soni, K. B., & Kuttan, R. (1992). Effect of oral curcumin administration on serum peroxides and cholesterol levels in human volunteers. *Indian J Physiol Pharmacol*, 36(4), 273-275.
- Strimpakos, A. S., & Sharma, R. A. (2008). Curcumin: preventive and therapeutic properties in laboratory studies and clinical trials. *Antioxidants & redox signaling*, 10(3), 511-546.
- Tang, M., & Taghibiglou, C. (2017). The Mechanisms of Action of Curcumin in Alzheimer's Disease. *J Alzheimers Dis*, 58(4), 1003-1016. <https://doi.org/10.3233/jad-170188>
- Tegenge, M. A., Rajbhandari, L., Shrestha, S., Mithal, A., Hosmane, S., & Venkatesan, A. (2014). Curcumin protects axons from degeneration in the setting of local neuroinflammation. *Experimental neurology*, 253, 102-110.
- Thiyagarajan, M., & Sharma, S. S. (2004). Neuroprotective effect of curcumin in middle cerebral artery occlusion induced focal cerebral ischemia in rats. *Life sciences*, 74(8), 969-985.
- Tripanichkul, W., & Jaroensuppaperch, E. O. (2012). Curcumin protects nigrostriatal dopaminergic neurons and reduces glial activation in 6-hydroxydopamine hemiparkinsonian mice model. *Int J Neurosci*, 122(5), 263-270. <https://doi.org/10.3109/00207454.2011.648760>
- Tu, X.-k., Yang, W.-z., Chen, J.-p., Chen, Y., Ouyang, L.-q., Xu, Y.-c., & Shi, S.-s. (2014). Curcumin inhibits TLR2/4-NF-κB signaling pathway and attenuates brain damage in permanent focal cerebral ischemia in rats. *Inflammation*, 37(5), 1544-1551.
- Vajragupta, O., Boonchoong, P., Watanabe, H., Tohda, M., Kummasud, N., & Sumanont, Y. (2003). Manganese complexes of curcumin and its derivatives: evaluation for the radical scavenging ability and neuroprotective activity. *Free Radical Biology and Medicine*, 35(12), 1632-1644.
- Wang, J., Du, X. X., Jiang, H., & Xie, J. X. (2009). Curcumin attenuates 6-hydroxydopamine-induced cytotoxicity by anti-oxidation and nuclear factor-kappa B modulation in MES23.5 cells. *Biochem Pharmacol*, 78(2), 178-183. <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2009.03.031>
- Wang, M. S., Boddapati, S., Emadi, S., & Sierks, M. R. (2010). Curcumin reduces alpha-synuclein induced cytotoxicity in Parkinson's disease cell model. *BMC Neurosci*, 11, 57. <https://doi.org/10.1186/1471-2202-11-57>

- Wang, R., Xu, Y., Wu, H.-L., Li, Y.-B., Li, Y.-H., Guo, J.-B., & Li, X.-J. (2008). The antidepressant effects of curcumin in the forced swimming test involve 5-HT₁ and 5-HT₂ receptors. *European journal of pharmacology*, 578(1), 43-50.
- Wild, A. C., Moinova, H. R., & Mulcahy, R. T. (1999). Regulation of gamma-glutamylcysteine synthetase subunit gene expression by the transcription factor Nrf2. *J Biol Chem*, 274(47), 33627-33636. <https://doi.org/10.1074/jbc.274.47.33627>
- Wilhelmsson, U., Li, L., Pekna, M., Berthold, C.-H., Blom, S., Eliasson, C., Renner, O., Bushong, E., Ellisman, M., & Morgan, T. E. (2004). Absence of glial fibrillary acidic protein and vimentin prevents hypertrophy of astrocytic processes and improves post-traumatic regeneration. *Journal of Neuroscience*, 24(21), 5016-5021.
- Xia, X., Cheng, G., Pan, Y., Xia, Z., & Kong, L. (2007). Behavioral, neurochemical and neuroendocrine effects of the ethanolic extract from *Curcuma longa* L. in the mouse forced swimming test. *Journal of ethnopharmacology*, 110(2), 356-363.
- Xie, L., Li, X.-K., Funeshima-Fuji, N., Kimura, H., Matsumoto, Y., Isaka, Y., & Takahara, S. (2009). Amelioration of experimental autoimmune encephalomyelitis by curcumin treatment through inhibition of IL-17 production. *International immunopharmacology*, 9(5), 575-581.
- Xu, Y., Ku, B.-S., Yao, H.-Y., Lin, Y.-H., Ma, X., Zhang, Y.-H., & Li, X.-J. (2005). Antidepressant effects of curcumin in the forced swim test and olfactory bulbectomy models of depression in rats. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 82(1), 200-206.
- Xu, Y., Li, S., Vernon, M. M., Pan, J., Chen, L., Barish, P. A., Zhang, Y., Acharya, A. P., Yu, J., & Govindarajan, S. S. (2011). Curcumin prevents corticosterone-induced neurotoxicity and abnormalities of neuroplasticity via 5-HT receptor pathway. *Journal of Neurochemistry*, 118(5), 784-795.
- Yallapu, M. M., Jaggi, M., & Chauhan, S. C. (2012). Curcumin nanoformulations: a future nanomedicine for cancer. *Drug discovery today*, 17(1-2), 71-80.
- Yamazaki, H., Tanji, K., Wakabayashi, K., Matsuura, S., & Itoh, K. (2015). Role of the Keap1/Nrf2 pathway in neurodegenerative diseases. *Pathology international*, 65(5), 210-219.
- Yang, F., Lim, G. P., Begum, A. N., Ubeda, O. J., Simmons, M. R., Ambegaokar, S. S., Chen, P. P., Kayed, R., Glabe, C. G., Frautschy, S. A., & Cole, G. M. (2005). Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *J Biol Chem*, 280(7), 5892-5901. <https://doi.org/10.1074/jbc.M404751200>
- Yu, S., Zheng, W., Xin, N., Chi, Z.-H., Wang, N.-Q., Nie, Y.-X., Feng, W.-Y., & Wang, Z.-Y. (2010). Curcumin prevents dopaminergic neuronal death through inhibition of the c-Jun N-terminal kinase pathway. *Rejuvenation research*, 13(1), 55-64.
- Zamanian, J. L., Xu, L., Foo, L. C., Nouri, N., Zhou, L., Giffard, R. G., & Barres, B. A. (2012). Genomic analysis of reactive astrogliosis. *Journal of neuroscience*, 32(18), 6391-6410.
- Zbarsky, V., Datla, K. P., Parkar, S., Rai, D. K., Aruoma, O. I., & Dexter, D. T. (2005). Neuroprotective properties of the natural phenolic antioxidants curcumin and naringenin but not quercetin and fisetin in a 6-OHDA model of Parkinson's disease. *Free Radic Res*, 39(10), 1119-1125. <https://doi.org/10.1080/10715760500233113>
- Zipp, F., & Aktas, O. (2006). The brain as a target of inflammation: common pathways link inflammatory and neurodegenerative diseases. *Trends in neurosciences*, 29(9), 518-527.