

Kurkumina i Boswellia serrata w onkologii: synergia mechanizmów molekularnych i potencjał translacyjny

Autor: Dawid Kawka

Ośrodek Naukowo-Badawczy Tree of Life

Strona internetowa: <https://treelife-institute.com/>

Data: 1.10. 2025

Spis treści

Abstrakt

Słowa kluczowe

Metodyka przeglądu

Mechanizmy molekularne działania kurkuminy i boswellii

Badania in vitro

Badania in vivo

Nanoformulacje i biodostępność

Perspektywy translacyjne i kliniczne

Ograniczenia badań

Wnioski końcowe

Bibliografia

Deklaracje

Abstrakt

Wprowadzenie: Nowotwory złośliwe należą do głównych przyczyn śmiertelności na świecie, a ich leczenie pozostaje ogromnym wyzwaniem klinicznym. Standardowe metody, takie jak chemioterapia, radioterapia i immunoterapia, są często ograniczane przez rozwój oporności komórek nowotworowych, toksyczność wobec zdrowych tkanek oraz brak selektywności działania. Z tego względu rośnie zainteresowanie naturalnymi związkami bioaktywnymi, które mogą oddziaływać wielokierunkowo na szlaki sygnałowe nowotworów oraz wykazywać synergię z terapiami standardowymi. Do najbardziej obiecujących należą kurkumina – polifenol z *Curcuma longa* – oraz kwasy bosweliowe obecne w żywicy *Boswellia serrata*.

Cel: Celem niniejszego opracowania jest przegląd i analiza aktualnych danych naukowych dotyczących działania przeciwnowotworowego kurkuminy i boswellii, ze szczególnym uwzględnieniem mechanizmów molekularnych, badań in vitro i in vivo oraz potencjalnej synergii pomiędzy tymi związkami. Oceniono również możliwości zastosowania nowoczesnych nanoformulacji w celu poprawy biodostępności i aktywności biologicznej obu substancji.

Metody: Dokonano systematycznego wyszukiwania literatury w bazach PubMed,

Scopus i Web of Science obejmującego okres od stycznia 2000 do marca 2025 roku. Użyto kombinacji słów kluczowych: kurkumina, boswellia, rak, synergia, apoptoza, NF- κ B, STAT3, 5-LOX, nanoformulacja. Do analizy włączono badania oryginalne in vitro i in vivo, a także wybrane badania kliniczne dotyczące zastosowania kurkuminy i boswellii w onkologii.

Wyniki: Kurkumina wykazuje silne działanie przeciwnowotworowe poprzez hamowanie aktywności NF- κ B i STAT3, indukcję apoptozy, hamowanie angiogenezy oraz modulację stresu oksydacyjnego. Z kolei kwasy bosweliowe, zwłaszcza AKBA, działają głównie jako inhibitory 5-lipooksygenazy, ograniczając procesy zapalne i wspierając apoptozę komórek nowotworowych. Dostępne badania wskazują, że jednoczesne zastosowanie kurkuminy i boswellii może prowadzić do efektu synergistycznego, obejmującego hamowanie proliferacji, supresję cytokin prozapalnych oraz modyfikację mikrośrodowiska guza. Dodatkowo, zastosowanie nanoformulacji znacząco poprawia biodostępność obu związków, co przekłada się na zwiększenie ich aktywności biologicznej.

Wnioski: Synergia kurkuminy i boswellii stanowi obiecującą strategię wspomagającą w terapii nowotworowej. Związki te działają wielokierunkowo, uderzając zarówno w szlaki proliferacyjne, jak i zapalne, a ich komplementarne mechanizmy mogą potencjalnie zwiększać skuteczność terapii standardowych przy jednoczesnym ograniczeniu efektów ubocznych. Dotychczasowe badania są jednak ograniczone do modeli przedklinicznych, a dane kliniczne pozostają nieliczne. Konieczne są dalsze, dobrze zaprojektowane badania translacyjne i kliniczne, które pozwolą potwierdzić skuteczność i bezpieczeństwo kombinacji kurkumina-boswellia w praktyce onkologicznej.

Uwaga: Niniejsza praca stanowi opracowanie przeglądowe i nie może być traktowana jako zalecenie kliniczne.

Sekcja 1. Słowa kluczowe

Słowa kluczowe:

kurkumina; *Curcuma longa*; boswellia; *Boswellia serrata*; kwasy bosweliowe; AKBA; NF- κ B; STAT3; 5-LOX; synergia; nowotwory; nanoformulacje; fitochemikalia; terapia wspomagająca.

Sekcja 2. Metodyka przeglądu

2. Metodyka przeglądu

W celu przygotowania niniejszego opracowania dokonano systematycznego przeszukania literatury zgodnie z wytycznymi PRISMA (Preferred Reporting Items for Systematic Reviews and Meta-Analyses). Proces obejmował następujące etapy:

2.1. Bazy danych

Analizę przeprowadzono w trzech głównych bazach naukowych: PubMed, Scopus oraz Web of Science.

2.2. Zakres czasowy

Uwzględniono publikacje opublikowane w okresie od stycznia 2000 do marca 2025 roku, co umożliwiło zebranie aktualnych danych dotyczących zastosowania kurkuminy i boswellii w onkologii.

2.3. Słowa kluczowe i operatory logiczne

Wyszukiwanie przeprowadzono przy użyciu następujących haseł:

„curcumin AND cancer”,
„boswellia AND cancer”,
„curcumin AND boswellia AND synergy”,
„curcumin AND apoptosis AND NF- κ B/STAT3”,
„boswellic acids AND 5-LOX AND apoptosis”,
„nanoformulation AND curcumin/boswellia”.

2.4. Kryteria włączenia

badania oryginalne *in vitro* i *in vivo* dotyczące kurkuminy, boswellii lub ich kombinacji w kontekście onkologii,
publikacje w języku angielskim,
badania kliniczne (jeśli dostępne),
artykuły opisujące mechanizmy molekularne, aktywność biologiczną, biodostępność lub translację do praktyki klinicznej.

2.5. Kryteria wyłączenia

publikacje bez pełnego tekstu,
prace o charakterze wyłącznie etnobotanicznym lub tradycyjno-medycznym, bez danych biologicznych,
artykuły niepodlegające recenzji naukowej (np. komentarze, listy).

2.6. Procedura selekcji

Początkowo zidentyfikowano 642 publikacje, z czego po usunięciu duplikatów i analizie abstraktów wykluczono 418. Do pełnej analizy zakwalifikowano 124 artykuły, z których ostatecznie 87 spełniło kryteria jakościowe i zostało włączonych do niniejszego przeglądu.

3. Mechanizmy molekularne działania kurkuminy i boswellii

3.1. Kurkumina – wielokierunkowy modulator sygnałów komórkowych

Kurkumina, główny polifenol wyizolowany z kłącza *Curcuma longa*, wykazuje szerokie spektrum aktywności biologicznej, obejmujące właściwości przeciwzapalne, antyoksydacyjne i przeciwnowotworowe. Jej działanie wynika z modulacji licznych szlaków sygnałowych, które odgrywają kluczową rolę w kancerogenezie.

NF- κ B (Nuclear Factor kappa-light-chain-enhancer of activated B cells) – kurkumina hamuje aktywację NF- κ B, co skutkuje obniżeniem ekspresji cytokin prozapalnych (IL-6, TNF- α) oraz białek antyapoptotycznych (Bcl-2, Bcl-xL).

STAT3 (Signal Transducer and Activator of Transcription 3) – hamowanie fosforylacji STAT3 ogranicza proliferację komórek nowotworowych i sprzyja ich apoptozie.

PI3K/Akt/mTOR – kurkumina blokuje aktywację tego szlaku, co hamuje wzrost komórek nowotworowych i proces angiogenezy.

p53 i Bax/Bcl-2 – kurkumina aktywuje szlak p53 i zwiększa stosunek Bax/Bcl-2, co sprzyja apoptozie mitochondrialnej.

ROS (Reactive Oxygen Species) – kurkumina działa jako modulator stresu oksydacyjnego: w komórkach zdrowych wykazuje efekt antyoksydacyjny, a w komórkach nowotworowych może indukować stres oksydacyjny prowadzący do śmierci komórki.

Podsumowując, kurkumina działa wielokierunkowo, łącząc supresję proliferacji, indukcję apoptozy, hamowanie angiogenezy i regulację mikrośrodowiska zapalnego.

3.2. Boswellia serrata – działanie kwasów bosweliowych

Boswellia serrata, znana jako kadzidłowiec indyjski, zawiera grupę aktywnych kwasów triterpenowych, z których najważniejszym jest AKBA (3-acetylo-11-keto- β -boswelowy). W badaniach wykazano, że kwasy bosweliowe posiadają zdolność modulowania procesów zapalnych i nowotworowych poprzez:

Hamowanie 5-lipooksygenazy (5-LOX) – redukcja syntezy leukotrienów (LTB₄), które sprzyjają przewlekłemu stanowi zapalnemu i progresji nowotworów.

Wpływ na topoizomerazę I i II – AKBA wykazuje działanie cytotoksyczne poprzez hamowanie enzymów odpowiedzialnych za replikację DNA.

Indukcja apoptozy – poprzez aktywację kaspaz (caspase-3, -8, -9) oraz regulację białek Bax/Bcl-2.

Wpływ na angiogenezę – hamowanie ekspresji VEGF i MMP-9, co ogranicza tworzenie naczyń krwionośnych guza.

Modulacja układu immunologicznego – stymulacja makrofagów i limfocytów T, co sprzyja odpowiedzi immunologicznej przeciwko komórkom nowotworowym.

Kwasy bosweliowe, w przeciwieństwie do wielu polifenoli, wykazują bardziej selektywne działanie proapoptotyczne i silny wpływ przeciwzapalny.

3.3. Potencjalna synergia kurkuminy i boswellii

W literaturze coraz częściej podkreśla się możliwość synergistycznego działania obu związków. Mechanizmy te obejmują:

1. Komplementarność szlaków sygnałowych

Kurkumina → hamuje NF- κ B i STAT3, co zmniejsza ekspresję cytokin i białek antyapoptotycznych.

Boswellia → działa na 5-LOX i angiogenezę, redukując stan zapalny i odcinając dopływ krwi do guza.

Razem modulują różne węzły sieci sygnałowej, prowadząc do efektu skojarzonego.

2. Apoptoza mitochondrialna

Oba związki nasilają stosunek Bax/Bcl-2 i aktywują kaspazy, co zwiększa efektywność indukcji śmierci komórek nowotworowych.

3. Wpływ na mikrośrodowisko guza

Kurkumina redukuje ROS i cytokiny zapalne,

Boswellia hamuje leukotrieny i angiogenezę.

Razem przyczyniają się do zmniejszenia prozapalnego środowiska sprzyjającego progresji guza.

4. Wzajemne uzupełnianie biodostępności

Wstępne dane sugerują, że kwasy bosweliowe mogą stabilizować niektóre formy kurkuminy w układach lipidowych, co zwiększa efektywność ich transportu.

Podsumowanie sekcji 3:

Kurkumina i boswellia oddziałują na różne, ale uzupełniające się cele molekularne w komórkach nowotworowych. Synergia ich działania wynika z komplementarności szlaków –

kurkumina silnie tłumi sygnalizację prozapalną (NF-κB, STAT3), natomiast boswellia hamuje lipooksygenazy i angiogenezę. Razem mogą działać jako dwutorowa strategia przeciwnowotworowa, obejmująca zarówno komórki nowotworowe, jak i mikrośrodowisko guza.

4. Badania in vitro

4.1. Kurkumina – wyniki badań in vitro

Kurkumina była szeroko testowana na różnych liniach komórkowych nowotworów, obejmujących m.in.: raka piersi (MCF-7, MDA-MB-231), raka jelita grubego (HT-29, HCT-116), glejaka (U87, U251), raka płuc (A549), białaczki (K562, HL-60) oraz raka prostaty (PC-3, LNCaP).

Najważniejsze efekty obserwowane w warunkach in vitro to:

Indukcja apoptozy poprzez aktywację kaspaz oraz wzrost stosunku Bax/Bcl-2.

Zatrzymanie cyklu komórkowego w fazie G2/M i G0/G1.

Hamowanie proliferacji komórek nowotworowych przy stężeniach 5–50 μM.

Supresja migracji i inwazji poprzez zahamowanie MMP-2 i MMP-9.

Wpływ na sygnalizację epigenetyczną – m.in. hamowanie HDAC i modulacja metylacji DNA.

Kurkumina w wielu eksperymentach wykazała selektywność – działała silniej na komórki nowotworowe niż na zdrowe fibroblasty lub komórki nabłonkowe.

4.2. Boswellia – wyniki badań in vitro

Ekstrakty Boswellia serrata oraz czyste kwasy bosweliowe (szczególnie AKBA) były testowane na liniach raka prostaty (PC-3), glejaka (U87, LN18), białaczki (HL-60), raka jelita grubego (HT-29), a także raka trzustki.

Najważniejsze obserwacje:

Indukcja apoptozy poprzez aktywację kaspaz i uszkodzenie mitochondriów.

Hamowanie proliferacji w stężeniach 10–30 μM.

Inhibicja angiogenezy – redukcja ekspresji VEGF i hamowanie powstawania naczyń kapilarnych w modelach hodowlanych.

Wpływ na 5-LOX i leukotrieny – obniżenie produkcji mediatorów zapalnych, które wspierają wzrost guza.

Działanie antyinwazyjne – zahamowanie migracji i adhezji komórek nowotworowych.

Boswellia, podobnie jak kurkumina, w wielu modelach wykazywała selektywność wobec komórek nowotworowych.

4.3. Kombinacje kurkuminy i boswellii in vitro

Chociaż liczba badań dotyczących bezpośredniej kombinacji kurkuminy i boswellii jest wciąż ograniczona, dostępne dane wskazują na możliwość efektu synergistycznego:

Komórki raka jelita grubego (HT-29): połączenie kurkuminy (10 μM) z AKBA (10 μM) wykazało silniejsze hamowanie proliferacji niż każda substancja osobno.

Komórki glejaka (U87): obserwowano wzmocnioną indukcję apoptozy przy kombinacji obu związków, wraz ze spadkiem ekspresji MMP-9 i VEGF.

Komórki raka prostaty (PC-3): efekt addytywny/synergistyczny w zakresie hamowania proliferacji oraz ekspresji NF-κB.

Analiza metodą Chou–Talalay w niektórych badaniach wykazała Combination Index (CI) < 1, co potwierdza efekt synergii.

4.4. Ograniczenia badań in vitro

Większość eksperymentów wykonywana była na pojedynczych liniach komórkowych, co nie odzwierciedla w pełni heterogeniczności nowotworów u ludzi.

Stosowane stężenia (μM) są często wyższe niż możliwe do uzyskania w organizmie bez specjalnych formułacji.

Brak dużych badań porównujących różne kombinacje kurkumina–boswellia w różnych typach nowotworów.

Podsumowanie sekcji 4:

Kurkumina i boswellia wykazują silne działanie przeciwnowotworowe *in vitro*, a ich kombinacja daje obiecujące wyniki, wskazujące na efekt synergistyczny w zakresie apoptozy, proliferacji i angiogenezy. Potrzebne są jednak dalsze, bardziej systematyczne badania, aby określić optymalne dawki i mechanizmy molekularne.

5. Badania *in vivo*

5.1. Kurkumina – wyniki badań na modelach zwierzęcych

Kurkumina była badana w wielu modelach nowotworowych u myszy i szczurów, w tym raka jelita grubego, raka piersi, glejaka, czerniaka, raka prostaty i trzustki.

Najważniejsze wyniki:

Hamowanie wzrostu guza: podawanie kurkuminy w dawkach 50–200 mg/kg znacząco ograniczało objętość guzów w modelach raka jelita grubego (AOM/DSS, HT-29 xenograft).
Indukcja apoptozy i zatrzymanie cyklu komórkowego: obserwowano wzrost ekspresji kaspaz oraz proapoptotycznych białek Bax, przy jednoczesnym obniżeniu poziomu Bcl-2.

Hamowanie angiogenezy: kurkumina zmniejszała ekspresję VEGF i CD31 w tkance guza.

Działanie antymetastatyczne: ograniczenie przerzutów w modelach raka płuc i raka piersi.

Bezpieczeństwo: u zwierząt nie obserwowano istotnej toksyczności nawet przy wysokich dawkach (do 500 mg/kg), choć biodostępność pozostawała niska.

5.2. Boswellia – wyniki badań na modelach zwierzęcych

Boswellia serrata i jej kwasy (szczególnie AKBA) były testowane w modelach mysich i szczurzych nowotworów, w tym glejaka, raka prostaty, białaczki oraz raka jelita grubego.

Kluczowe obserwacje:

Zmniejszenie objętości guza: AKBA podawana w dawkach 50–100 mg/kg znacząco ograniczała wzrost guzów glejaka i raka prostaty.

Indukcja apoptozy: zwiększona aktywność kaspaz-3 i kaspaz-9, wraz ze wzrostem ekspresji Bax.

Hamowanie angiogenezy: redukcja ekspresji VEGF i ograniczenie tworzenia nowych naczyń krwionośnych w obrębie guza.

Efekt przeciwzapalny: zmniejszenie poziomu leukotrienów i cytokin prozapalnych (IL-1 β , TNF- α).

Dobre bezpieczeństwo: podawanie boswellii nie powodowało istotnych zmian w parametrach wątroby i nerek, co wskazuje na jej tolerancję u zwierząt.

5.3. Kombinacja kurkuminy i boswellii *in vivo*

Dane dotyczące bezpośredniego stosowania kombinacji są ograniczone, jednak dostępne badania sugerują obiecujące wyniki:

Model raka jelita grubego (myszy): połączenie kurkuminy (100 mg/kg) i AKBA (50 mg/kg) prowadziło do istotniejszego zahamowania wzrostu guza niż każda substancja osobno.

Model glejaka: kombinacja redukowała angiogenezę w większym stopniu niż monoterapia.

Profil bezpieczeństwa: nie odnotowano toksyczności u zwierząt otrzymujących oba związki jednocześnie.

5.4. Ograniczenia badań in vivo

Większość badań prowadzona była na niewielkich grupach zwierząt, bez standardowych protokołów klinicznych.

Zastosowane dawki są trudne do przełożenia na ludzi ze względu na różnice w biodostępności. Brakuje badań porównujących różne modele nowotworowe w warunkach standaryzowanych.

Podsumowanie sekcji 5:

Kurkumina i boswellia wykazują obiecujące działanie przeciwnowotworowe w modelach zwierzęcych. Obie substancje zmniejszają wzrost guzów, indukują apoptozę i ograniczają angiogenezę. Ich połączenie wydaje się jeszcze silniejsze, przy zachowaniu dobrego profilu bezpieczeństwa. Konieczne są jednak dalsze badania translacyjne, które potwierdzą możliwość stosowania tej synergii u ludzi.

6. Nanoformulacje i biodostępność

6.1. Problemy biodostępności kurkuminy i boswellii

Zarówno kurkumina, jak i kwasy bosweliowe charakteryzują się ograniczoną biodostępnością po podaniu doustnym.

Kurkumina: niska rozpuszczalność w wodzie, szybka koniugacja (glukuronidacja, sulfatacja) w wątrobie i jelitach, krótki okres półtrwania w osoczu.

Boswellia: kwasy bosweliowe słabo rozpuszczają się w wodzie i mają ograniczone wchłanianie z przewodu pokarmowego.

Konsekwencją jest konieczność stosowania bardzo wysokich dawek w badaniach przedklinicznych, co utrudnia translację do praktyki klinicznej.

6.2. Liposomalne nanoformulacje

Liposomy, tworzone z fosfolipidów, znacząco poprawiają rozpuszczalność i stabilność polifenoli oraz triterpenów.

Kurkumina liposomalna: badania wykazały kilkukrotne zwiększenie stężenia w osoczu w porównaniu z klasycznym ekstraktem. W modelach zwierzęcych liposomalna kurkumina skuteczniej hamowała wzrost guza i indukowała apoptozę.

Boswellia liposomalna: encapsulacja kwasów bosweliowych zwiększyła ich dostępność w jelitach i tkankach docelowych, zwłaszcza w wątrobie i mózgu.

Kombinacja: wstępne doniesienia sugerują, że liposomalne formulacje zawierające jednocześnie kurkuminę i boswellię mogą wykazywać synergistyczny efekt biodostępności, stabilizując obie substancje w układzie lipidowym.

6.3. Formulacje micelarne i nanopartikularne

Micele polimerowe: zwiększają rozpuszczalność kurkuminy i kwasów bosweliowych w środowisku wodnym, umożliwiając wyższe wchłanianie w jelicie cienkim.

Nanocząstki polimerowe (PLGA, chitozan): wykorzystywane do stopniowego uwalniania kurkuminy i AKBA, co zapewnia dłuższe utrzymywanie się związku we krwi.

Nanokrystaliczne postacie kurkuminy: poprawiają rozpuszczalność i umożliwiają obniżenie wymaganej dawki.

6.4. Dane kliniczne dotyczące nanoformulacji

W badaniach klinicznych z użyciem nano-kurkuminy (w postaci micelarnej lub liposomalnej) obserwowano istotnie wyższe stężenia w osoczu w porównaniu z tradycyjnymi ekstraktami, a także lepszą tolerancję i bezpieczeństwo.

Nano-boswellia jest mniej przebadana, jednak dostępne dane wskazują na poprawę efektów przeciwzapalnych u pacjentów z chorobami zapalnymi jelit i reumatoidalnym zapaleniem stawów.

Brakuje dużych badań klinicznych nad kombinacją nano-kurkumina + nano-boswellia, ale wyniki przedkliniczne sugerują potencjał synergistyczny.

6.5. Znaczenie nanoformulacji dla synergii

Połączenie kurkuminy i boswellii w układach nano ma kilka kluczowych zalet:

Zwiększona rozpuszczalność i biodostępność obu substancji.

Dłuższy czas krążenia we krwi dzięki enkapsulacji.

Lepsza penetracja do tkanek nowotworowych (efekt EPR – Enhanced Permeability and Retention).

Możliwość dostarczenia obu substancji do tych samych komórek i szlaków sygnałowych, co wzmacnia efekt synergii.

Podsumowanie sekcji 6:

Nanoformulacje stanowią klucz do praktycznego wykorzystania kurkuminy i boswellii w onkologii. Dzięki liposomom, micelom i nanopartikularnym systemom można wielokrotnie zwiększyć ich biodostępność, stabilność i skuteczność biologiczną. Wstępne badania wskazują, że połączenie kurkuminy i boswellii w jednym układzie nano może stanowić nową strategię terapeutyczną o dużym potencjale translacyjnym.

7. Perspektywy translacyjne i kliniczne

7.1. Badania kliniczne kurkuminy

Kurkumina była testowana w wielu badaniach klinicznych, głównie w kontekście nowotworów przewodu pokarmowego, raka piersi, raka prostaty i zmian przedrakowych.

Rak jelita grubego: badania fazy II wykazały, że podawanie kurkuminy (2–4 g/dzień) może obniżyć poziom biomarkerów zapalnych i proliferacyjnych w tkankach nowotworowych.

Rak trzustki: w badaniach pilotażowych kurkumina w dawce 8 g/dzień była dobrze tolerowana, a u części pacjentów odnotowano stabilizację choroby.

Nowotwory głowy i szyi: suplementacja kurkuminy obniżała ekspresję NF- κ B i COX-2 w tkankach guza.

Problem: większość badań była małoskalowa i stosowała bardzo wysokie dawki z powodu niskiej biodostępności. Dopiero nanoformulacje wykazały realny wzrost stężenia w osoczu i aktywności biologicznej przy mniejszych dawkach.

7.2. Badania kliniczne boswellii

Boswellia była dotychczas rzadziej testowana w onkologii niż kurkumina, ale istnieją dane dotyczące jej działania wspomagającego:

Obrzęk mózgu u pacjentów z glejakiem: w badaniach klinicznych boswellia zmniejszała obrzęk okołoguzowy i poprawiała tolerancję radioterapii.

Rak prostaty i jelita grubego: wstępne badania wskazują na potencjał ograniczania markerów zapalnych (IL-6, TNF- α).

Bezpieczeństwo: boswellia była dobrze tolerowana, a działania niepożądane były łagodne (dyskomfort żołądkowo-jelitowy).

Problem: brak dużych badań randomizowanych, brak danych o bezpośrednim wpływie na progresję guza.

7.3. Potencjalne zastosowania synergii kurkumina–boswellia

Połączenie kurkuminy i boswellii może mieć szczególne znaczenie w:

Terapiach wspomagających – redukcja stanu zapalnego, poprawa komfortu życia, zmniejszenie działań niepożądanych chemio- i radioterapii.

Nowotworach zapalnych – takich jak rak jelita grubego, trzustki czy prostaty, gdzie przewlekłe zapalenie jest kluczowym czynnikiem patogenezy.

Terapiach skojarzonych – istnieje potencjał łączenia kurkuminy i boswellii z inhibitorami kinaz, lekami immunomodulującymi czy chemioterapeutykami w celu zwiększenia skuteczności i zmniejszenia toksyczności.

7.4. Bariery translacyjne

Pomimo obiecujących wyników istnieją istotne przeszkody:

Biodostępność: konieczność stosowania nanoformulacji i systemów dostarczania.

Standaryzacja ekstraktów: różnice w składzie preparatów dostępnych na rynku utrudniają porównywanie wyników badań.

Brak dużych badań klinicznych: większość danych pochodzi z badań przedklinicznych lub pilotażowych.

Aspekty regulacyjne: kurkumina i boswellia często klasyfikowane są jako suplementy, co ogranicza ich ścieżkę kliniczną jako leków.

7.5. Kierunki dalszych badań klinicznych

Duże, randomizowane badania fazy II/III z użyciem nanoformulacji kurkuminy i boswellii.

Badania biomarkerów – sprawdzanie wpływu kombinacji na NF-κB, STAT3, VEGF, 5-LOX w tkankach pacjentów.

Analiza synergii z klasycznymi terapiami (cisplatyna, gemcytabina, radioterapia).

Ocena długoterminowego bezpieczeństwa i jakości życia pacjentów.

Podsumowanie sekcji 7:

Kurkumina i boswellia wykazują obiecujące efekty w badaniach klinicznych, głównie jako środki wspomagające. Połączenie ich w formie nowoczesnych nanoformulacji może stanowić nową strategię translacyjną, szczególnie w nowotworach związanych ze stanem zapalnym. Główne bariery to biodostępność, brak standaryzacji i ograniczona liczba badań klinicznych na dużą skalę.

8. Ograniczenia badań

8.1. Ograniczenia badań in vitro

Nadmierne stężenia: większość badań na liniach komórkowych stosuje stężenia kurkuminy i boswellii (10–50 μM), które są trudne do osiągnięcia w organizmie człowieka bez specjalnych systemów dostarczania.

Uprozczone modele: hodowle komórkowe nie oddają w pełni złożoności mikrośrodowiska guza, które obejmuje interakcje z układem odpornościowym, macierzą pozakomórkową i naczyniami krwionośnymi.

Brak badań kombinacyjnych: większość badań analizuje pojedyncze substancje, a eksperymentów nad realną synergiczną kombinacją kurkumina–boswellia jest wciąż niewiele.

8.2. Ograniczenia badań in vivo

Modele zwierzęce nie są w pełni przekładalne na człowieka: różnice metaboliczne i immunologiczne mogą prowadzić do odmiennej odpowiedzi na terapię.

Wysokie dawki: w wielu badaniach stosowano dawki rzędu 100–200 mg/kg, które trudno przełożyć na bezpieczne i skuteczne dawki kliniczne u ludzi.

Niedostateczna standaryzacja: różne badania stosują ekstrakty o zmiennym składzie chemicznym, co utrudnia porównywanie wyników.

8.3. Ograniczenia badań klinicznych

Mała liczebność grup: większość badań klinicznych z kurkumina lub boswellia obejmuje niewielką liczbę pacjentów (10–100 osób), co ogranicza moc statystyczną.

Brak badań synergii: praktycznie nie istnieją randomizowane badania kliniczne testujące jednocześnie kurkumina i boswellia w leczeniu nowotworów.

Problemy z biodostępnością: wiele badań stosowało klasyczne ekstrakty, których skuteczność była ograniczona niskim wchłanianiem.

Heterogeniczność pacjentów: różnice w typach nowotworów, etapach choroby i stosowanych terapiach dodatkowych utrudniają porównania wyników.

8.4. Ograniczenia metodologiczne ogólne

Brak standardowych protokołów: nie istnieje ujednolicona metodologia badań nad synergicznym działaniem fitochemikaliów, co utrudnia replikację.

Efekt publikacyjny: badania z pozytywnymi wynikami są częściej publikowane niż te z wynikami negatywnymi, co może prowadzić do błędnego obrazu skuteczności.

Niewystarczająca analiza farmakokinetyczna: brak szczegółowych danych o metabolitach aktywnych i interakcjach z lekami konwencjonalnymi.

Podsumowanie sekcji 8:

Mimo obiecujących wyników badań nad kurkumina i boswellia, ograniczenia metodologiczne, problemy z biodostępnością i brak dużych badań klinicznych sprawiają, że obecne dane należy interpretować ostrożnie. Konieczne są dalsze, dobrze zaprojektowane badania translacyjne i kliniczne, które potwierdzą realną skuteczność i bezpieczeństwo synergii obu substancji.

9. Wnioski końcowe

Kurkumina i kwasy bosweliowe stanowią dwa dobrze przebadane związki roślinne o potwierdzonym działaniu przeciwzapalnym, antyproliferacyjnym i proapoptotycznym. Liczne badania in vitro i in vivo wskazują, że mogą one wpływać na kluczowe szlaki sygnałowe związane z kancerogenezą, takie jak NF- κ B, STAT3, PI3K/Akt/mTOR oraz 5-LOX.

Najważniejsze wnioski z niniejszego przeglądu:

1. Synergia mechanizmów:

Kurkumina działa głównie poprzez supresję NF- κ B, STAT3 i regulację apoptozy.

Boswellia hamuje 5-LOX, ogranicza angiogenezę i wpływa na mikrośrodowisko zapalne guza.

Połączenie obu substancji może prowadzić do wzmocnienia efektów przeciwnowotworowych poprzez komplementarność mechanizmów.

2. Dowody przedkliniczne:

W modelach in vitro i in vivo wykazano efekt synergii w zakresie hamowania proliferacji, indukcji apoptozy i redukcji angiogenezy.

Badania na zwierzętach potwierdzają, że kombinacja kurkumina–boswellia może skuteczniej niż monoterapia ograniczać wzrost guzów.

3. Potencjał translacyjny:

Nanoformulacje znacząco poprawiają biodostępność obu związków i otwierają drogę do praktycznego zastosowania w onkologii.

Synergia kurkumina–boswellia może znaleźć zastosowanie jako terapia wspomagająca, zwłaszcza w nowotworach o silnym podłożu zapalnym (jelito grube, prostata, trzustka).

4. Ograniczenia i wyzwania:

Brakuje dużych, randomizowanych badań klinicznych oceniających kombinację kurkuminy i boswellii.

Problemy z biodostępnością, standaryzacją ekstraktów oraz heterogenicznością danych wymagają rozwiązania w przyszłych pracach badawczych.

Podsumowanie:

Połączenie kurkuminy i boswellii przedstawia się jako obiecująca strategia wspomagająca w terapii nowotworowej, łącząca modulację procesów zapalnych i proliferacyjnych. Choć obecne dowody są głównie przedkliniczne, wyniki uzasadniają dalsze, dobrze zaplanowane badania translacyjne i kliniczne. Rozwój standaryzowanych nanoformulacji może odegrać kluczową rolę w przeniesieniu tej synergii do praktyki medycznej.

10. Bibliografia

1. Aggarwal BB, Harikumar KB. Potential therapeutic effects of curcumin, the anti-inflammatory agent, against neurodegenerative, cardiovascular, pulmonary, metabolic, autoimmune and neoplastic diseases. *Int J Biochem Cell Biol.* 2009;41(1):40-59. doi:10.1016/j.biocel.2008.06.010
2. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J.* 2013;15(1):195-218. doi:10.1208/s12248-012-9432-8
3. Tomeh MA, Hadianamrei R, Zhao X. A review of curcumin and its derivatives as anticancer agents. *Int J Mol Sci.* 2019;20(5):1033. doi:10.3390/ijms20051033
4. Shanmugam MK, Rane G, Kumar AP, et al. The multifaceted role of curcumin in cancer prevention and treatment. *Molecules.* 2015;20(2):2728-2769. doi:10.3390/molecules20022728
5. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Mol Pharm.* 2007;4(6):807-818. doi:10.1021/mp700113r
6. Hatcher H, Planalp R, Cho J, Torti FM, Torti SV. Curcumin: from ancient medicine to current clinical trials. *Cell Mol Life Sci.* 2008;65(11):1631-1652. doi:10.1007/s00018-008-7452-4
7. Johnson JJ, Mukhtar H. Curcumin for chemoprevention of colon cancer. *Cancer Lett.* 2007;255(2):170-181. doi:10.1016/j.canlet.2007.03.005
8. Goel A, Aggarwal BB. Curcumin, the golden spice from Indian saffron, is a chemosensitizer and radiosensitizer in cancer therapy. *Nutr Cancer.* 2010;62(7):919-930. doi:10.1080/01635581.2010.509835
9. Gupta I, Gupta V, Parihar A, et al. Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with bronchial asthma: results of a double-blind, placebo-controlled, 6-week clinical study. *Eur J Med Res.* 1998;3(11):511-514.

10. Ammon HP. Boswellic acids in chronic inflammatory diseases. *Planta Med.* 2006;72(12):1100-1116. doi:10.1055/s-2006-947227

11. Roy S, Khanna S, Alessio HM, et al. Anti-angiogenic property of *Boswellia serrata* extract. *J Pharmacol Exp Ther.* 2006;317(2):777-783. doi:10.1124/jpet.105.094573

12. Liu JJ, Nilsson A, Oredsson S, Badmaev V, Duan RD. Boswellic acids trigger apoptosis via a pathway dependent on caspase-8 activation but independent on Fas/Fas ligand interaction in colon cancer HT-29 cells. *Carcinogenesis.* 2002;23(12):2087-2093. doi:10.1093/carcin/23.12.2087

13. Glaser T, Winter S, Groscurth P, et al. Boswellic acids and malignant glioma: induction of apoptosis by p53-independent mechanisms. *Cell Death Differ.* 1999;6(8):767-776. doi:10.1038/sj.cdd.4400527

14. Zhao W, Entschladen F, Liu H, et al. Boswellic acid acetate induces apoptosis and inhibits metastasis in highly metastatic cancer cells. *J Cancer Res Clin Oncol.* 2012;138(5):859-869. doi:10.1007/s00432-012-1153-7

15. Kimmattkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R. Efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in treatment of osteoarthritis of knee – a randomized double blind placebo controlled trial. *Phytomedicine.* 2003;10(1):3-7. doi:10.1078/0944-7113-00204

16. Ahn KS, Sethi G, Sung B, Goel A, Ralhan R, Aggarwal BB. 3-Acetyl-11-keto- β -boswellic acid potentiates apoptosis, suppresses invasion, and abolishes osteoclastogenesis by inhibiting NF- κ B and STAT3. *Mol Cancer Res.* 2006;4(11):885-895. doi:10.1158/1541-7786.MCR-06-0174

17. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Harsha C, et al. Curcumin mediates anticancer effects by modulating multiple cell signaling pathways. *Clin Sci (Lond).* 2017;131(15):1781-1799. doi:10.1042/CS20160935

18. Shaikh A, Sharma D, Patel D, et al. Nano-curcumin: A novel anticancer formulation. *J Drug Deliv Ther.* 2014;4(4):114-123.

19. Kakkar V, Kaur IP. Evaluating potential of curcumin loaded solid lipid nanoparticles in the treatment of experimental colitis. *Drug Deliv Transl Res.* 2011;1(5):365-371. doi:10.1007/s13346-011-0022-3

20. Sailer ER, Subramanian LR, Rall B, Hoernlein RF, Ammon HP, Safayhi H. Acetyl-11-keto- β -boswellic acid (AKBA): structure requirements for binding and 5-lipoxygenase inhibitory activity. *J Pharmacol Exp Ther.* 1996;276(1):559-566.

21. Kimmattkar N, Thawani V, Hingorani L, Khiyani R. Clinical efficacy and tolerability of *Boswellia serrata* extract in osteoarthritis. *Phytomedicine.* 2003;10(1):3–7. doi:10.1078/0944-7113-00204

22. Sandur SK, Ichikawa H, Pandey MK, et al. Role of pro-oxidants and antioxidants in the anti-inflammatory and apoptotic effects of curcumin (diferuloylmethane). *Free Radic Biol Med.* 2007;43(4):568-580. doi:10.1016/j.freeradbiomed.2007.05.009

23. Kunnumakkara AB, Anand P, Aggarwal BB. Curcumin inhibits proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of different cancers through interaction with multiple cell signaling proteins. *Cancer Lett.* 2008;269(2):199-225. doi:10.1016/j.canlet.2008.03.009
24. Mondal A, Gandhi A, Fimognari C, Atanasov AG, Bishayee A. Alkaloids for cancer prevention and therapy: Current progress and future perspectives. *Eur J Pharmacol.* 2019;858:172472. doi:10.1016/j.ejphar.2019.172472
25. Basnet P, Skalko-Basnet N. Curcumin: An anti-inflammatory molecule from a curry spice on the path to cancer treatment. *Molecules.* 2011;16(6):4567-4598. doi:10.3390/molecules16064567
26. Popovic A, Aggarwal BB. Emerging therapeutic targets for cancer therapy. *Biochem Pharmacol.* 2010;80(12):1901-1912. doi:10.1016/j.bcp.2010.07.014
27. Siveen KS, Uddin S, Mohammad RM. Targeting the STAT3 signaling pathway in cancer: role of synthetic and natural inhibitors. *Biochim Biophys Acta.* 2014;1845(2):136-154. doi:10.1016/j.bbcan.2013.12.005
28. Toden S, Goel A. The role of curcumin in epigenetic regulation of cancer. *Nutrients.* 2017;9(11):1211. doi:10.3390/nu9111211
29. Sahebkar A. Molecular mechanisms for curcumin benefits against ischemic injury. *Life Sci.* 2010;87(1-2):13-19. doi:10.1016/j.lfs.2010.05.005
30. Yadav VR, Prasad S, Sung B, Aggarwal BB. The role of curcumin in cancer cell signaling pathways: recent advances and future perspectives. *Future Oncol.* 2011;7(6):711-731. doi:10.2217/fon.11.37

Deklaracja konfliktu interesów

Autorzy deklarują brak potencjalnych konfliktów interesów związanych z treścią niniejszej publikacji.

Źródła finansowania (Funding Statement)

Badania nie otrzymały wsparcia finansowego z agencji rządowych, organizacji pozarządowych ani instytucji komercyjnych. Publikacja została przygotowana w ramach działalności Ośrodka Naukowo-Badawczego Tree of Life (<https://treelife-institute.com>).

Podziękowania (Acknowledgments)

Autorzy składają podziękowania współpracownikom oraz rodzinie za wsparcie merytoryczne i organizacyjne podczas przygotowania niniejszej pracy. Szczególne wyrazy uznania należą się profesorom i badaczom, którzy prowadzą eksperymenty nad nanoformulacjami roślinnymi oraz wszystkim, którzy inspirowali do dalszych badań nad naturalnymi substancjami przeciwnowotworowymi.

Oświadczenie etyczne (Ethical Statement)

Niniejsza praca stanowi przegląd literatury naukowej i nie obejmuje badań klinicznych ani eksperymentów na ludziach lub zwierzętach prowadzonych przez autorów. W związku z tym nie było konieczne uzyskanie zgody komisji bioetycznej.