

dr hab. Łukasz Adaszek¹, dr n. wet. Marcin Gołyński², lek. wet. Paweł Łyp¹, lek. wet. Dagmara Gądomska³, dr. n wet. Jerzy Ziętek¹, prof. dr hab. Stanisław Winiarczyk¹

¹ Katedra Epizootologii i Klinika Chorób Zakaźnych, Wydział Medycyny Weterynaryjnej UP w Lublinie

² Katedra i Klinika Chorób Wewnętrznych Zwierząt, Wydział Medycyny Weterynaryjnej UP w Lublinie

³ ARKONA L.F.S.

Kapsaicyna – alternatywa w leczeniu nowotworów?

Capsaicin – alternative in therapy of neoplasms?

STRESZCZENIE:

Kapsaicyna jest związkem organicznym wytwarzanym przez rośliny z rodziny *Capsicum*, odpowiedzialnym za pikantny smak papryki. Jest on powszechnie stosowany w medycynie oraz jako dodatek do żywności. Biologiczna aktywność i działanie farmakologiczne kapsaicyny były szeroko badane w ostatnich latach. Substancja ta ma wpływ na termoregulację w organizmie. Kapsaicyna jest powszechnie stosowana jako środek przeciwbólowy, a jej działanie przeciwnowotworowe jest obecnie intensywnie amanalizowane. W publikowanym artykule przeglądowym przedstawiono najnowsze informacje dotyczące kapsaicyny oraz zaprezentowano możliwość zastosowania tej substancji w medycynie weterynaryjnej.

SŁOWA KLUCZOWE:

kapsaicyna, nowotwory, psy.

SUMMARY:

Capsaicin, an organic compound produced by plants from the *Capsicum* family, is responsible for the spicy taste of pepper. It is widely applied in the medicine and as the food additive. The biological activities and pharmacological actions have been widely studied for the latest years. This substance exerts an influence on thermoregulation in organism. Capsaicin is widely used as analgesic, and its chemopreventive and anticarcinogenic activity is now extensively studied. This review summarizes recent information about capsaicin and presents the possibility of use this substance in veterinary medicine.

KEY WORDS:

capsaicin, neoplasma, dogs.

Farmakoterapia chorób nowotworowych jest dynamicznie rozwijającą się dziedziną medycyny człowieka i medycyny weterynaryjnej. Obecne kierunki leczenia onkologicznego zmierzają ku temu, by nowotwór był wyleczalny oraz by z choroby śmiertelnej stał się chorobą przewlekłą o długim horyzoncie czasowym. Nie dziwi więc fakt, iż by osiągnąć te cele, w onkologii testowane są coraz to nowe substancje, które oprócz wysokiej skuteczności powinny być także tanie w produkcji. W ostatnim czasie stosunkowo dużo uwagi poświęca się w tym względzie kapsaicynie.

CHARAKTERYSTYKA SUBSTANCJI

Kapsaicyna (*trans*-8-metylo-*N*-wanilino-6-nonenamid) jest organicznym związkiem z grupy alkaloidów, uzyskiwanym z roślin z rodziny *Capsicum* o wzorze chemicznym: C₁₈H₂₇NO₃ i masie cząsteczkowej 305,41 g/mol. Stosunkowo duże jej ilości znajdują się w owocach różnych odmian papryki, a sam związek odpowiedzialny jest za pikantny smak tego warzywa. Kapsaicyna wiąże się z receptorem waniloidowym TRPV1 (ang. *transient receptor potential vanilloid subtype 1*) [1], który w dużych ilościach znajduje się w podwzgórze, na zakończeniach neuronów czuciowych, w zwojach nerwowych korzenia grzbietowego oraz nerwu trójdzielnego. Receptor ten obecny jest także w nerkach, wątrobie, pęcherzu moczowym i trzustce [2]. Kapsaicyna po związaniu się z receptorem TRPV1 powoduje otwarcie kanału kationowego, efektem czego jest napływ kationów do wnętrza komórki i jej depolaryzacja. Powstający w następstwie tego potencjał czynnościowy przekazywany jest do rdzenia kręgowego, gdzie odpowiedzialny jest za odczuwanie ciepła i bólu. Pod wpływem kapsaicyny może dochodzić do rozszerzenia naczyń skórnych i zwiększenia oddawania ciepła, co skutkuje rozwojem hipotermii, z drugiej jednak strony alkaloid ten może powodować przyspieszenie metabolizmu, a co za tym idzie – stymulować wytwarzanie ciepła w organizmie i wzrost temperatury wewnętrznej ciała [3].

Wpływ kapsaicyny na odczuwanie bólu związany jest z uwalnianiem, w następstwie jej oddziaływania na receptory TRPV1 na zakończeniach nerwo-



wych, różnych neuropeptydów, w tym substancji P. Jednokrotne podanie kapsaicyny powoduje uwalnianie tego związku, co w konsekwencji nasila odczuwanie bólu. Gdy jednak alkaloid podawany jest kilkakrotnie, powoduje odwrażliwienie receptora waniloidowego i blokadę przewodzenia bodźców bólowych do rdzenia kręgowego oraz zredukowanie odczuwania bólu [3, 4].

Udowodniono, że kapsaicyna moduluje metabolizm związków rakotwórczych i mutagennych, w związku z czym alkaloid ten stał się obiektem badań onkologów, którzy zaczęli upatrywać w niej substancję, jaka mogłaby być wykorzystywana w prewencji i terapii nowotworów [5].

KAPSAICYNA JAKO LEK PRZECIWNOWOTWOROWY

Kapsaicyna może być wykorzystywana w zapobieganiu rozwo-

jowi nowotworów, aczkolwiek wykazuje także korzystne oddziaływanie i pewnego stopnia skuteczność w stosunku do już istniejących chorób nowotworowych. W tym aspekcie jej działanie związane jest z indukowaniem apoptozy komórek nowotworowych w wyniku hamowania ostatniego etapu procesu oddychania komórkowego zachodzącego w mitochondriach. Apoptoza komórek nowotworowych jest konsekwencją hamowania przez kapsaicynę transportu elektronów z NADH do ubichinonu lub też jej bezpośrednim wiązaniem z koenzymem Q, co powoduje zmianę kierunku przepływu elektronów i powstawanie reaktywnych form tlenu w nadmiarze. Konsekwencją tego jest rozproszenie transbłonowego potencjału w mitochondriach [6], mającego podstawowe znaczenie dla funkcjonowania tych organelli. Apoptoza rozpoczyna się od załamania

potencjału transbłonowego, natomiast aktywne formy tlenu mogą powodować uszkodzenie struktury i zaburzenie funkcji mitochondriów, a w konsekwencji śmierć komórki nowotworowej.

Apoptoza komórek nowotworowych, zachodząca pod wpływem działania kapsaicyny, związana jest z pobudzeniem przez ten alkaloid transkrypcji m.in. genu p53. Taki mechanizm działania, któremu towarzyszyła fragmentacja DNA w komórkach nowotworowych, potwierdzono w warunkach *in vitro* w przypadku komórek raka żołądka [7].

Jak donoszą Yang i wsp. [8], działanie przeciwnowotworowe kapsaicyny uwarunkowane jest nie tylko indukowaniem przez tę substancję apoptozy komórek zmienionych nowotworowo, lecz także bezpośrednim jej oddziaływaniem na tego typu ko-



mórki, efektem czego jest ich śmierć. W badaniach *in vitro*, prowadzonych na komórkach nowotworowych T24 pęcherza moczowego u myszy, wykazano, iż w zależności od dawki kapsaicyna może prowadzić do depolaryzacji błony mitochondriów, efektem czego jest śmierć komórki (nie jest to apoptoza). Sugeruje się więc, że alkaloid ten może być stosowany w terapii raka pęcherza moczowego.

Podobnie rzecz ma się z rakiem prostaty, w przypadku komórek którego alkaloid ten wykazuje silne działanie antyproliferacyjne. Kapsaicyna indukuje apoptozę zarówno w komórkach rakowych posiadających receptor androgenowy (AR), jak i pozbawionych AR. Zwiększa przy tym stężenie białek p53, Bax i p21, biorących udział w kontroli cyklu komórkowego. Omawiana substancja zmniejsza ekspresję swoistego antygenu sterczowego (PSA, z ang. *prostate-specific antigen*), będącego najlepiej poznaną ludzką proteazą serynową z rodziny kalikrein, wytwarzaną w gruczole krokowym i obecną we krwi w stężeniu podwyższonym, m.in. w przypadku zapalenia gruczołu krokowego, łagodnego przerostu prostaty lub raka gruczołu krokowego [9].

OBSERWACJE KLINICZNE

Badania prowadzone przez Gołyńskiego i wsp. [10] nad wykorzystaniem kapsaicyny w terapii guzów gruczołu sutkowego oraz gruczolaków okołoodbytowych u psów wykazały, iż związek ten cechuje skuteczność i może stanowić alternatywę dla innych preparatów stosowanych w onkologii.

Obserwacjami objęto 15 psów różnej płci i rasy w wieku od 8 do 16 lat z rozpoznaną chorobą nowotworową. Jako źródłem kapsaicyny posłużono się komercyjnym suplementem diety dla psów w postaci kapsułek zawierających po 185 mg suszonych owoców papryki habanero. W każdym przypadku właściciele zwierząt wyrazili zgodę

na stosowanie preparatu. U wszystkich zwierząt preparat stosowano doustnie według zaleceń producenta, ściśle przestrzegając podawania w trakcie lub zaraz po jedzeniu. Psy nie były wcześniej leczone, a suplement stosowano w monoterapii.

Założenia badań obejmowały stosowanie preparatu:

- przez 2 tygodnie przed zabiegiem wycięcia guzów gruczołu mlekowego w celu zmniejszenia rozmiarów guzów oraz obniżenia ryzyka przerzutów,
- jak wyżej oraz przez 4 tygodnie po zabiegu w celu obniżenia ryzyka przerzutów (apoptoza ewentualnych komórek, które uległy przerzutom),
- u pacjentów, których właściciele nie zdecydowali się na wycięcie guza,
- w opiece paliatywnej pacjentów nieoperacyjnych i/lub z przerzutami nowotworowymi.

Przed rozpoczęciem suplementacji oraz co 14 dni w jej trakcie wykonywano u badanych psów badania kliniczne oraz morfologiczne i biochemiczne krwi (transaminaza alaninowa, transaminaza asparaginowa, fosfataza zasadowa, białko całkowite, glukoza, cholesterol całkowity, mocznik, kreatynina), a zależnie od przypadku także badania obrazowe.

W 3 przypadkach w 1. dobie stosowania preparatu zaobserwowano wymioty – u 1 samicy ze stwierdzonymi przerzutami raka gruczołu mlekowego do płuc i wątroby oraz u 2 samców otrzymujących przewlekle doustnie meloksykam. U tych pacjentów odstąpiono od dalszego podawania preparatu. W każdym pozostałym przypadku (n = 12) zaobserwowano przemijające po kilku dniach wylizywanie odbytu. Po 7 dniach obserwacji w 75% przypadków zaobserwowano wzrost apetytu. U suk ze stwierdzonym rakiem gruczołu mlekowego (n = 7) we wszystkich przypadkach po 14 dniach stosowania preparatu zanotowano statystycznie istotne

zmniejszenie się rozmiarów guzów, średnio o 16%. U samców z gruczolakami okołoodbytowymi (n = 3) po 2 tygodniach nie stwierdzono istotnej zmiany rozmiaru guzów, natomiast konsystencja zmieniła się z litej na miękką. Po kolejnych 2 tygodniach guzy ulegały zmniejszeniu średnio o 38%. W przypadkach suk z przerzutami raka gruczołu mlekowego do płuc (n = 2) po 2 tygodniach stosowania preparatu stwierdzono znaczną poprawę kondycji ogólnej oraz nie zanotowano zmiany rozmiaru guzów w rentgenogramach klatki piersiowej w porównaniu do dnia pierwszej konsultacji, a duszność przestała się nasilać. Efekt ten utrzymał się przez około 2 miesiące, po czym zwierzęta poddane zostały eutanazji z uwagi na dramatycznie wzrastającą niewydolność oddechową.

W badaniach laboratoryjnych po 2 tygodniach obserwacji w 25% przypadków stwierdzono jedynie niewielki, przemijający wzrost liczby płytek krwi (maksymalnie do 460 tys./ μ l) oraz liczby eozynofili (maksymalnie do 7%).

Pomimo tego, że liczba psów, na których przeprowadzono eksperyment, była mała i autorzy nie przedstawili szczegółowych danych potwierdzonych statystycznie o wymiarach guzów przed i po leczeniu, przedstawione obserwacje, mimo że nieoparte bardziej wnikliwymi badaniami laboratoryjnymi, zdają się potwierdzać skuteczność kapsaicyny w terapii wybranych typów nowotworów

PODSUMOWANIE

Zaprezentowane wyniki badań klinicznych wydają się być obiecujące i dowodzą zadowalającej skuteczności dożołądkowego stosowania bogatej w kapsaicynę papryki habanero u psów z chorobą nowotworową. W pewnych przypadkach może to pozwolić na zahamowanie wzrostu guzów nowotworowych, mniejszą skłonność do tworzenia przerzutów, a jednocześnie przyczynić się do poprawy kondycji ogólnej.

Pomimo licznych doniesień o toksyczności kapsaicyny czy wręcz możliwym działaniu onkogennym tej substancji najnowsze wyniki badań opublikowanych przez Gołyńskiego i wsp [11] wydają się nie potwierdzać tych obserwacji. Wspomniani autorzy badali wpływ podawania dożołądkowego szczirom sproszkowanych owoców papryczek habanero (różne dawki) na stan przewodu pokarmowego oraz funkcjonowanie narządów wewnętrznych. Od zwierząt pobierano krew do badań hematologicznych i biochemicznych celem określenia podstawowych parametrów hematologicznych, aktywności ALT, AST, stężenia bilirubiny całkowitej, cholesterolu, glukozy, mocznika i kreatyniny. Po zakończeniu obserwacji klinicznych zwierzęta poddawano eutanazji, a ich narządy wewnętrzne badaniu histopatologicznemu. Nie stwierdzono istotnych statystycznie różnic w badaniach hematologicznych, biochemicznych i anatomopatologicznych pomiędzy zwierzętami z grupy badanej i kontrolnej, co jest potwierdzeniem, iż kapsaicyna może być uznana za substancję bezpieczną, a preparaty ją zawierające wykorzystać można jako naturalne wspomaganie organizmu w walce z chorobą nowotworową i uzupełnienie terapii konwencjonalnej, wliczając metody chirurgiczne, chemio- i radioterapię. ■

PIŚMIENNICTWO:

1. Cromer B.A., McIntyre P.: *Painful toxins acting at TRPV1*. „Toxicol.”, 2008, 51, 163-173.
2. O'Neil R.G., Brown R.C.: *The vanilloid receptor family of calcium-permeable channels: molecular integrators of microenvironmental stimuli*. „News Physiol. Sci.”, 2003, 18, 26-31.
3. Olszewska J.: *Kapsaicyna: lek czy trucizna?* „KOSMOS”, 2010, 59, 133-139.
4. Winter J., Bevan S., Campbell E.A.: *Capsaicin and pain mechanisms*. „Br. J. Anaesth.”, 1995, 75, 157-168.
5. Surh Y.J., Lee S.S.: *Capsaicin in hot chili pepper: carcinogen, co-carcinogen or anticarcinogen?* „Food Chem. Toxicol.”, 1996, 34, 313-316.
6. Surh Y.J.: *More than spice: capsaicin in hot chili peppers makes tumor cells commit suicide*. „J. Natl. Cancer Inst.”, 2002, 94, 1263-1265.
7. Kim J.D., Kim J.M., Pyo J.O. et al.: *Capsaicin can alter the expression of tumor forming-related genes which might be followed by induction of apoptosis of a Korean stomach cancer cell line, SNU-1*. „Cancer Lett.”, 1997, 120, 235-241.
8. Yang Z.H., Wang X.H., Wang H.P. et al.: *Capsaicin mediates cell death in bladder cancer T24 cells through reactive oxygen species production and mitochondrial depolarization*. „Urology.”, 2010, 75, 735-741.
9. Mori A., Lehmann S., O'Kelly J. et al.: *Capsaicin, a component of red peppers, inhibits the growth of androgen-independent, p53 mutant prostate cancer cells*. „Cancer Res.”, 2006, 15, 3222-3229.
10. Golyński M., Balicki I., Debiak P.: *Przydatność kapsaicyny w leczeniu nowotworów u psów*. „Weterynaria w Praktyce” 2015 (w druku).
11. Golyński M., Balicki I., Lutnicki K. et al.: *Systemic and local effects of intragastric administration of the habanero fruit (Capsicum chinense Jacquin c.v.) in rats*. „J. Physiol. Pharmacol.”, 2015, 66, 259-265.