



BIULETYN
Wydziału Farmaceutycznego
Warszawskiego Uniwersytetu Medycznego

Biul. Wydz. Farm. WUM, 2013, 2, 11-17
<http://biuletynfarmacji.wum.edu.pl/>

KAPSAICYNA - WŁAŚCIWOŚCI, ZASTOSOWANIA I PERSPEKTYWY

Tomasz Pieńko

Koło Naukowe przy Zakładzie Chemii Fizycznej, Wydział Farmaceutyczny,
Warszawski Uniwersytet Medyczny, ul. Banacha 1, 02-097 Warszawa

e-mail: tom.pienko@gmail.com

Otrzymany 29.08.2012, zaakceptowany 15.10.2012, zamieszczony 28.02.2013

STRESZCZENIE

Głównym założeniem tej publikacji jest zaprezentowanie różnorodności właściwości kapsaicyny. Kapsaicyna jest składnikiem aktywnym roślin z rodzaju *Capsicum* (pieprzowiec). Znana przede wszystkim ze swego ostrego smaku jest wykorzystywana np. w przemyśle spożywczym, farmaceutycznym czy kosmetycznym. Ponadto wykazano jej działanie przeciwbólowe, zmniejszające masę ciała, antyoksydacyjne, przeciwbakteryjne oraz istotną rolę w termoregulacji. Działanie gastroprotekcyjne oraz przeciwnowotworowe kapsaicyny budzi nadal wiele wątpliwości. Ponadto wskazuje się, że czynnikami determinującymi efekty działania kapsaicyny mogą być wielkość dawki i częstość podawania. Droga podania może określać mechanizm działania, a więc efekt w organizmie. Głównym jednak problemem hamującym wdrażanie nowych zastosowań kapsaicyny, szczególnie w sektorze medycznym, jest jej toksyczność. Wydaje się zatem, że kapsaicyna mogłaby posłużyć jako wzorzec do tworzenia analogów o podobnych właściwościach, ale o mniejszej toksyczności. Podsumowując, badania nad efektami działania kapsaicyny na ludzki organizm wymagają kontynuacji i szczególnego ukierunkowania na poszukiwanie nowych zastosowań.

SŁOWA KLUCZOWE: kapsaicyna, *Capsicum*, papryka chili, alkaloid

ABSTRACT

CAPSAICIN - PROPERTIES, APPLICATIONS TODAY AND FUTURE PROSPECTS

The main aim of this publication is to show the variety of capsaicin's properties. Capsaicin, an active component of plants of the *Capsicum* genus, is known for its pungency. Capsaicin is used in the food, pharmaceutical and cosmetic industries. Additional properties of capsaicin have been demonstrated, including pain relief, weight loss, body thermoregulation, and antioxidant and antimicrobial activities. There are still many doubts about the applicability of capsaicin in gastroprotection and in anticancer therapy. Many sources report that capsaicin's dosage and frequency of administration significantly affect the outcome of experiments and clinical trials. The route of administration of capsaicin may determine its mechanism of action and, thus, its effects on the organism. However, the main problem which prevents new uses of capsaicin, especially in the clinic, is the toxicity of the compound. Capsaicin could serve as a model for the development of analogs which retain the useful properties of the compound but have reduced toxicity. In summary, studies of capsaicin's effects on the human organism need to be continued, with special emphasis on new applications.

KEYWORDS: capsaicin, *Capsicum*, chili pepper, alkaloid

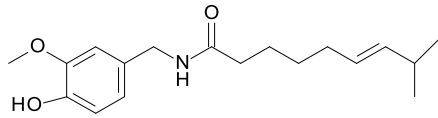
Wstęp

Wytwarzanie niektórych metabolitów wtórnych przez rośliny stanowi zwykle formę ich adaptacji do warunków środowiskowych. Przykładem mogą być czerwone papryki chili. Znane z ostrego smaku potrafią skutecznie odstraszyć roślinożerców, i na tym polega główne przeznaczenie związków zawartych w czerwonych paprykach chili, wykształcone w toku ewolucji. Pomysł natury wykorzystali rdzenni mieszkańcy Ameryki - Indianie, którzy używali wysuszonych i sproszkowanych papryk chili jako oślepiającego na krótki czas środka bojowego. Oprócz tego znaleziono nowe zastosowania. Już 7000 lat p.n.e. używano je zarówno w kulinariach, jak i w medycynie ludowej, w celu złagodzenia bólu zębów. Tradycyjnie owoce i liście papryk chili są używane w przypadku wysypek i bólów skórnych we

wschodniej Nikaragui. Powszechnie papryki chili są jednak najbardziej znane jako bardzo ostra przyprawa kulinarna. Papryki chili reprezentują rodzaj *Capsicum* (pieprzowiec) należący do rodziny *Solanaceae* (psiankowate). Substancją, której rośliny te zawdzięczają swoje właściwości jest kapsaicyna, czyli (6E)-N-[(4-hydroksy-3-metoksyfenylo)metylo]-8-metylo-6-nonenamid (Ryc 1).

Kapsaicyna została wyizolowana po raz pierwszy w czystej postaci krystalicznej w 1876 roku przez Johna Clougha Tresha. Anglikowi przypisuje się również nadanie jej obowiązującej do dziś nazwy „kapsaicyna”. Kolejnym kamieniem milowym w historii alkaloidu było poznanie jego struktury chemicznej w 1919 roku przez E. K. Nelson'a i L. E. Dawson'a. Pierwszą udaną syntezę kapsaicyny przeprowadzoną przez E. Spath'a i S. F. Darlinga datuje się na rok 1930. Warto również wspomnieć o wyizolowaniu z papryki

chili związków o podobnej budowie i właściwościach do kapsaicyny (nazwanych później kapsaicynoidami) przez japońskich chemików S. Kosuge i Y. Inagaki w 1961 roku [1].



Ryc. 1. Struktura chemiczna kapsaicyny.

Skala Scoville'a - skala ostrości

Zawartość kapsaicyny w roślinach z rodzaju *Capsicum* determinuje ich ostry smak. Różnice w ilości alkaloidu w poszczególnych gatunkach papryk chili wpływają więc na zróżnicowanie siły ich właściwości drażniących. Stąd, aby móc jednoznacznie określić i porównywać stopień ostrości, Wilbur Scoville wprowadził w 1912 roku specjalną skalę, nazywaną skalą Scoville'a. O ile dziś stosuje się zaawansowane techniki analityczne, takie jak np. HPLC (wysokosprawna chromatografia cieczowa), dawniej do określania ostrości w skali Scoville'a przeprowadzano prosty test organoleptyczny. Pierwotny alkoholowy ekstrakt sporządzony z papryk chili rozcieńczano do tego momentu, aż tracił swoje właściwości drażniące. Następnie na podstawie krotności rozcieńczenia przypisywano danemu ekstraktowi ilość jednostek w skali Scoville'a (SHU - Scoville Heat Unit), a więc na przykład 10 000-krotne rozcieńczenie dawało 10 000 SHU w tejże skali [1]. Jako ciekawostkę można podać, że ostrość kapsaicyny w czystej postaci oszacowano na około 16 mln SHU [2]. Rekord Guinnessa w skali ostrości wśród papryk należy oficjalnie od 2006 roku do przedstawicieli gatunku Naga chili (*Capsicum chinense*) i wynosi 1 001 304 SHU. Należy dodać, że zawierają aż około 2-4 % kapsaicyny [3], podczas gdy jej przeciętna zawartość w innych gatunkach papryk chili oscyluje w granicach 0,1-1%.

Działanie i zastosowania

Kapsaicyna wykazuje zróżnicowane działania na ludzki organizm (Ryc. 2). Najważniejsze to m. in. właściwości drażniące i przeciwbólowe, a także wpływ na termoregulację czy metabolizm tkanki tłuszczowej. Za mniej istotne uważa się działanie antyoksydacyjne, hipotensyjne czy przeciwdrobnoustrojowe. Kwestię sporną stanowi wpływ kapsaicyny na rozwój nowotworów oraz jej wpływ na funkcjonowanie przewodu pokarmowego. Pomimo różnorodności działań kapsaicyny, tylko niektóre wykorzystuje się w praktyce. Kapsaicyna jest stosowana przez przemysł farmaceutyczny do wyrobu leków przeciwbólowych. W leczeniu podawana jest przeważnie zewnątrznie w postaci rozтворów w zakresie stężeń wag. 0,025-10% [5]. Ponadto pełni rolę składnika aktywnego kremów, maści i plastrów stosowanych w leczeniu bólu przewlekłego, m. in. bólu mięśniowo-stawowego, nerwobólów związanych z pólpaścem, neuropatii cukrzycowych, reumatoidalnych zapaleń stawowych czy też bólu występującego przy wysypkach bądź łuszczycach. Ze względu na jej właściwości drażniące zwykle stosuje się ją alternatywnie, w przypadku nietolerancji chorego na inne leki przeciwbólowe [6]. Na niewielką skalę kapsaicyna jest stosowana przy zmniejszaniu masy ciała.

Inne zastosowanie dotyczy działania odstrasżającego w wyniku podrażnienia. Przykładem może być wykorzystywanie kapsaicyny jako składnika gazów stosowanych przy pa-

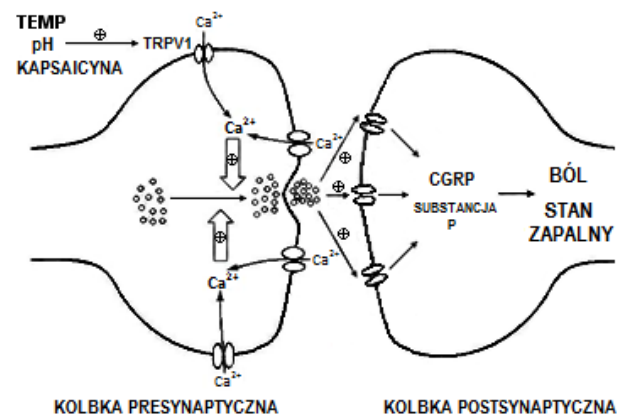
cyfikacjach ulicznych demonstracji, a także w środkach ochrony roślin czy repelentach jako środek odstrasżający owady [4].



Ryc. 2. Właściwości kapsaicyny.

Mechanizm łagodzenia bólu

Badania przeprowadzone w ciągu ostatnich dwudziestu lat wykazały, że mechanizm działania kapsaicyny w dużej mierze polega na oddziaływaniu tego alkaloidu z receptorami czuciowymi bólowymi TRPV1. Często te receptory potocznie nazywa się „kapsaicynowymi”. Występują one w dużych ilościach w błonach komórek nerwowych obwodowego układu nerwowego. Ich funkcją w organizmie jest wywoływanie wrażenia bólu w odpowiedzi na bodźce fizyczne takie jak temperatura powyżej 43°C [7] czy chemiczne, jak niskie pH. Co ciekawe, zdolność wiązania się z receptorem kapsaicynowym mają również związki wyizolowane z innych roślin znanych z zastosowań kulinarnych. Agonistami receptora TRPV1 są na przykład piperyna z pieprzu czarnego (*Piper nigrum*), zingeron z imbiru lekarskiego (*Zingiber officinale*) czy kurkumina z ostryżu długiego (*Curcuma longa*) [8]. Innym związkiem silnie pobudzającym receptor TRPV1 jest resiniferatoksyna pochodząca z toksycznie działającego wilczomleczu żywicońskiego (*Euphorbia resinifera*).



Ryc. 3. Efekty aktywacji TRPV1 w synapsie nerwowej.

1. Aktywacja receptora-kanalu TRPV1 przez czynniki fizyczne lub chemiczne.
2. Otwarcie kanału i napływ jonów wapnia do kolbki presynaptycznej.
3. Wydzielanie pęcherzyków synaptycznych do szczeliny synaptycznej w procesie zależnym od jonów wapnia.
4. Pobudzenie receptorów w błonie postsynaptycznej przez mediatory magazynowane w pęcherzykach.
5. Uwalnianie neuropeptydów-CGRP oraz substancji P o działaniu prozapalnym.

Głównym efektem przyłączenia kapsaicyny do receptora TRPV1 jest uwolnienie z zakończeń nerwowych neuro-

nów peptydów (substancja P i CGRP) wywołujących stan zapalny (Ryc. 3). Pojawia się pytanie: skoro kapsaicyna aktywuje receptory odpowiedzialne za czucie bólu, to na czym opiera się jej działanie przeciwbólowe? Otóż przy przedłużonym oddziaływaniu kapsaicyny na receptor TRPV1, ten zmienia swoją konformację przestrzenną i przechodzi w stan inaktywacji. Oznacza to, iż pomimo obecności bodźca aktywującego receptor nie jest pobudzany.

Rola w termoregulacji

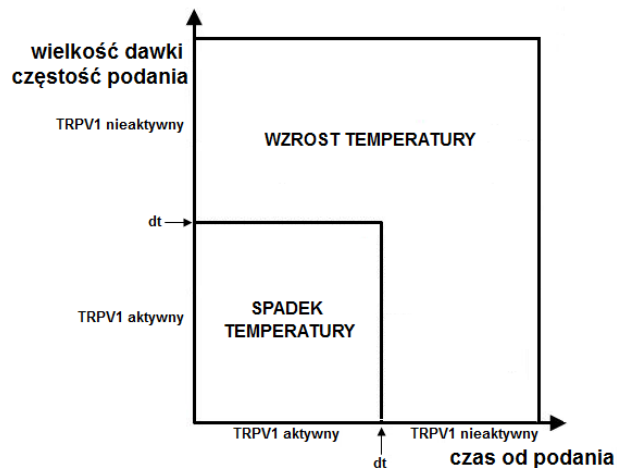
Badania naukowe dostarczają nam już pewien zasób informacji na temat roli kapsaicyny w termoregulacji. Ogólny wniosek, jaki można z nich wyciągnąć, można by ująć następująco: wpływ kapsaicyny na temperaturę ustroju jest związany z aktywnością receptora TRPV1 i zależy między innymi od czasu, jaki upłynął od przyjęcia (efekty natychmiastowe lub opóźnione), częstości podania (jednokrotne lub regularne) oraz wielkości dawki (Ryc. 4).

Po jednokrotnym zaaplikowaniu niewielkiej ilości kapsaicyny stwierdzono spadek temperatury ciała (hipotermię)[9]. Tłumaczy się to wydzielaniem wspomnianych wcześniej peptydów prozapalnych (substancja P i CGRP) pod wpływem aktywacji receptora TRPV1 przez kapsaicynę. Substancja P i CGRP powodują rozszerzenie obwodowych naczyń krwionośnych, zwiększa się powierzchnia wymiany cieplnej z otoczeniem, a więc wzrasta również utrata ciepła. Ponadto następuje spadek tempa metabolizmu, który wyraża się zmniejszonym zużyciem tlenu. Skutkuje to obniżeniem produkcji ciepła, czyli termogenezy [3].

Jeśli jednak kapsaicynę podaje się regularnie przez dłuższy czas, skutki różnią się diametralnie od tych wyżej przedstawionych. Wiąże się to z inaktywacją receptora TRPV1 przy przedłużonej ekspozycji na kapsaicynę. Nie działają wówczas mechanizmy prowadzące do hipotermii, co więcej obserwuje się podwyższenie temperatury ciała, czyli hipertermię.

Co ciekawe, przy dłuższym i systematycznym przyjmowaniu, kapsaicyna wpływa nie tylko na temperaturę ustroju, ale również na mechanizmy regulujące ją przy zmiennych warunkach środowiska. Przy stosowaniu dawek powodujących inaktywację TRPV1, obserwowano obniżenie skuteczności obrony organizmu przed przegrzaniem. Z kolei przy podawaniu mniejszych ilości kapsaicyny, nie powodujących inaktywacji, mechanizmy termoregulacyjne pozostały niezmienione [10].

Okazuje się, że rola kapsaicyny w termoregulacji nie jest ograniczona wyłącznie do oddziaływania z receptorami TRPV1. Przykładem może być zmiana aktywności transporterów wapniowych w mięśniach, następująca pod wpływem kapsaicyny [11], prowadząca do wzmożonej termogenezy [8]. Transporter wapniowy zależny od ATP jest białkiem przenoszącym jony wapnia z cytoplazmy do siateczki śródplazmatycznej komórek mięśniowych, zużywającym energię pochodzącą z rozpadu wysokoenergetycznych wiązań zawartych w ATP. W wyniku przyłączenia kapsaicyny ten transporter przestaje przenosić jony wapnia, ale nadal rozkłada ATP. Energia zostaje rozproszona w postaci ciepła.



Ryc. 4. Wpływ kapsaicyny na temperaturę ciała w zależności od różnych czynników (dt - parametr określający wielkość dawki, częstość podawania i czas od podania kapsaicyny, które powodują inaktywację TRPV1).

Kuchnia narodów zamieszkujących tereny o klimacie gorącym jest z reguły bogata w ostre przyprawy i pikantne potrawy. Wydaje się, że mieszkańcy chłodniejszych obszarów kuli ziemskiej upodobałi sobie żywność o znacznie łagodniejszym smaku. Nasuwa się pytanie o podłoże tej prawidłowości. Biorąc pod uwagę zależność temperatury ciała i tempa metabolizmu od warunków klimatycznych, można przypuszczać, że dieta stanowi dodatkowy czynnik termoregulacji. Idąc dalej tym tropem, można wysnuć wniosek, że tak chętnie spożywana w cieplejszych rejonach Ziemi kapsaicyna, zawarta m.in. w przyprawach, może chronić organizm przed nadmiernym przegrzaniem, ułatwiając mu pozbywanie się ciepła. Pojawia się wątpliwość czy może jednak powód, dla którego ostre przyprawy królują w kuchniach krajów o klimacie gorącym nie jest bardziej prozaiczny i wynika jedynie z powszechnego występowania, a więc i lepszej dostępności tego typu produktów.

Rola kapsaicyny w zmniejszaniu masy ciała

W dzisiejszych czasach przybywa coraz więcej środków wspomagających zmniejszanie masy ciała. Kolejnym środkiem ułatwiającym odchudzanie może stać się w przyszłości kapsaicyna. Prowadzone na przestrzeni lat badania dostarczyły wiele ciekawych wniosków na temat wpływu kapsaicyny na metabolizm tłuszczów.

Zespół koreańskich naukowców z Daegu University [12] przeprowadził doświadczenia na szczurach i wykazał, że stężenia białek związanych z termogenezą i metabolizmem tłuszczów ulegały zmianom w trakcie stosowania kapsaicyny. Wynikały głównie ze zmian aktywności genów kodujących te białka. Kapsaicyna powoduje hamowanie transkrypcji genów białek stymulujących proces adipogenezy, czyli akumulacji białej tkanki tłuszczowej-zapowego źródła energii w organizmie. Ponadto pobudza transkrypcję genów białek związanych z procesem termogenezy. Oprócz tego wzmacnia wytwarzanie ciepła poprzez zwiększenie wydzielania adrenaliny i noradrenaliny z rdzenia nadnerczy. Wpływa również na transkrypcję genów odpowiedzialnych za produkcję enzymów katalizujących reakcje redukcji tłuszczów. Wszystkie te działania prowadzą do zmniejszenia ilości tkanki tłuszczowej, zatem również do spadku masy ciała.

Podobnych wniosków dostarcza praca koreańskich naukowców z Seulu, którzy badali wpływ kapsaicyny na katabolizm, czyli rozkład tłuszczów w adipocytach (komórkach tłuszczowych) gryzoni [13]. Stwierdzono wzrost hydrolizy tłuszczów wewnątrzkomórkowych. Efekt ten kontrolowany jest na drodze regulacji ekspresji genów białek biorących udział w procesach katabolicznych lipidów.

Badania oddziaływania kapsaicyny na masę ciała prowadzono również na ludziach. W większości przypadków stwierdzono jej działanie odchudzające. Widoczne jest również podobieństwo mechanizmów warunkujących zmniejszenie masy ciała, zachodzących pod wpływem kapsaicyny w organizmach ludzkich i zwierzęcych. Stwierdzono między innymi wzrost utleniania tłuszczów, wzrost zużycia energii związany z aktywacją współczulnego układu nerwowego przez katecholaminy [14] oraz spadek apetytu [15].

Charakterystycznym i często występującym po okresie odchudzania zjawiskiem jest ponowny wzrost masy ciała (tzw. efekt odbicia). Stąd też największym problemem nie jest sam fakt utraty zbędnej tkanki tłuszczowej, a utrzymanie osiągniętych rezultatów przez dłuższy czas. Należy zaznaczyć, że efekty przyjmowania kapsaicyny badano zwykle przez stosunkowo krótki czas. Nasuwa się więc pytanie, jak kapsaicyna wpływa na masę ciała przy dłuższym stosowaniu? Odpowiedzi na nie próbowali udzielić naukowcy z Uniwersytetu w Maastricht [16]. Ich głównym celem było wyjaśnienie czy kapsaicyna może hamować efekt odbicia. Badana grupa ludzi z umiarkowaną nadwagą została podzielona na dwa zespoły. Tylko w jednym z nich dieta uczestników eksperymentu była wzbogacona o kapsaicynę. Po kilku miesiącach doświadczeń porównano wyniki obu grup i okazało się, że różnice między nimi są statystycznie nieistotne.

Na rynku amerykańskim i japońskim pojawiają się już preparaty zawierające kapsaicynę jako substancję czynną, rekomendowane jako środki odchudzające, stanowiące podobno sekret szczupłych sylwetek niektórych gwiazd Hollywood. Są to jednak informacje o charakterze marketingowym. Skuteczność oraz bezpieczeństwo stosowania nowych preparatów odchudzających są dyskusyjne i wymagają potwierdzenia badaniami naukowymi.

Działanie przeciwdrobnoustrojowe

Ekstrakt z *Capsicum annuum* (pieprzowiec roczny) jest znany w wielu zakątkach świata jako środek stosowany w leczeniu dolegliwości spowodowanych działaniem drobnoustrojów. Mieszkańcy Ameryki Środkowej używają go do dezynfekcji ran będących konsekwencją ukąszeń, ugryzień bądź oparzeń. W północno-wschodnich Indiach papryki chili spożywa się regularnie w małych ilościach w przypadku zaburzeń funkcjonowania przewodu pokarmowego. Właściwości antybakteryjne kapsaicyny, uznawane głównie w tradycyjnej medycynie ludowej, zostały również udowodnione naukowo.

Wykazano hamujący wpływ alkaloidu na rozwój różnych gatunków bakterii, jak np. *Salmonella typhimurium* czy *Pseudomonas aeruginosa* [17] oraz innych drobnoustrojów, jak *Saccharomyces cerevisiae*. Dowiedziano również, że kapsaicyna jest inhibitorem wzrostu *Helicobacter pylori*, bakterii stanowiącej najczęstszą przyczynę choroby wrzodowej [18]. Skala działania kapsaicyny zależy od jej stężenia, jak również oporności na nią mikroorganizmów, np. rozwój *Escherichia coli* (pałeczka okrężnicy) jest hamowa-

ny dopiero przy bardzo wysokich stężeniach alkaloidu. Mechanizmy działania antybakteryjnego kapsaicyny znane są w niewielkim stopniu. Najważniejsze z nich to między innymi: wywołanie stresu osmotycznego, niszczenie struktury błony komórkowej czy hamowanie ekspresji genów odpowiedzialnych za wzrost komórki [19].

Nowy sposób leczenia nadciśnienia

Nadciśnienie tętnicze jest obecnie jedną z najpoważniejszych chorób cywilizacyjnych, dlatego poszukuje się różnych sposobów zapobiegania lub leczenia tego schorzenia. Sugeruje się, że mechanizm, w jaki kapsaicyna obniża ciśnienie tętnicze krwi, może stać się nowym punktem uchwytu dla leków stosowanych w leczeniu nadciśnienia.

Efekt hipotensyjny tego alkaloidu bazuje na długotrwałej aktywacji receptorów TRPV1 endotelium, czyli błony wyścielającej naczynia krwionośne. Ich pobudzenie wywołuje napływ jonów wapnia do komórki. W wyniku tego stymulowana jest fosforylacja PKA (kinazy białkowej typu A) i zwiększa się aktywność syntazy tlenku azotu (II). Prowadzi to do wzmożonej produkcji tlenku azotu (II) [20]. Efektem działania NO jest wazodylatacja, czyli poszerzenie światła naczyń krwionośnych na skutek rozkurczu ich mięśniówki gładkiej. W rezultacie spada opór obwodowy, a co za tym idzie również ciśnienie krwi. U szczurów w czasie doby spadek wynosił od 198/139 do 181/127.

Naturalny antyoksydant

W miarę poszerzania wiedzy na temat negatywnej roli wolnych rodników w organizmie znacznie wzrosła popularność środków określanych mianem antyoksydantów. Szczególne zainteresowanie wzbudzają także artykuły żywnościowe o właściwościach przeciwutleniających. W toku badań naukowych okazało się, że podstawowy składnik papryki chili, kapsaicyna, posiada pewne zdolności redukcji stresu oksydacyjnego.

Działanie antyoksydacyjne kapsaicyny polega głównie na hamowaniu reakcji utleniania, a ściślej wydłużeniu czasu inicjowania tego procesu. Przykładem może być opóźnienie oksydacji lipoprotein LDL, potocznie znanych jako „zły cholesterol” [21]. Opóźnia tym samym jeden z etapów rozwoju arteriosklerozy, czyli miażdżycy. Dzięki temu zmniejsza również ryzyko wystąpienia choroby wieńcowej serca oraz martwicy (zawału) mięśnia sercowego. Wykazano również mniejsze ryzyko zapadalności na neurodegeneracyjną chorobę Alzheimera wśród populacji Indian, którzy znani są z jadań potraw bogatych w ostre przyprawy [3], co może stanowić jedną z przyczyn tego zjawiska.

Właściwości antyoksydacyjne kapsaicyny mogą być wykorzystywane również w zastosowaniach o charakterze typowo przemysłowym. Opóźnianie reakcji utleniania ma ogromne znaczenie dla utrzymania trwałości różnych materiałów, np. polietylenu, jednego z najbardziej rozpowszechnionych polimerów. Udowodniono, że kapsaicyna skutecznie hamuje tworzenie wolnych rodników tlenowych i anionów wodoronadtlenkowych, nawet w obecności stymulujących ich powstawanie fal gamma [22]. Tym samym może spowalniać tempo degradacji tworzyw sztucznych.

Ochrona dla żołądka

W prewencji większości chorób układu pokarmowego powszechnie stosuje się zasadę unikania ostrych potraw w codziennej diecie. Wyniki badań naukowych wskazują jed-

nak na wysoce prawdopodobne właściwości protekcyjne kapsaicyny względem przewodu pokarmowego i przynoszą nowe spojrzenie na problem zapobiegania między innymi chorobie wrzodowej żołądka. Wykazano, że regularne stosowanie małych dawek kapsaicyny w grupie zdrowych ludzi zmniejszało ryzyko wystąpienia wrzodów żołądka, których etiologia związana była ze zwiększonym spożyciem etanolu czy też przyjmowaniem aspiryny. Efekt antywrzodowy łączy się z aktywacją receptorów kapsaicynowych TRPV1 obecnych w neuronach czuciowych błony śluzowej żołądka. Następuje uwolnienie neuropeptydów, takich jak CGRP, somatostatyna czy neurokinina A, a także tlenku azotu NO, które stymulują rozszerzenie naczyń krwionośnych, a co za tym idzie wzmożone mikrokrążenie krwi w błonie śluzowej żołądka [23]. Na tym zjawisku opiera się gastroprotekcyjne działanie kapsaicyny. Z drugiej jednak strony kapsaicyna w dużych stężeniach wykazuje negatywny wpływ na błonę śluzową żołądka [24]. Przy kuracji krótkotrwałej objawia się on jednak wyłącznie w obecności innych czynników drażniących, takich jak aspiryna czy etanol [25]. Jednak wysokie dawki alkaloidu podawane regularnie mogą powodować inaktywację receptorów TRPV1, co blokuje kaskadę reakcji prowadzących do efektu gastroprotekcynowego. Co więcej mogą przynieść o wiele poważniejsze konsekwencje w postaci zmian patologicznych w obrębie wątroby czy błony śluzowej żołądka [26].

Podstawy toksyczności kapsaicyny i jej znaczenie

Powszechne wykorzystanie kapsaicyny w różnych gałęziach przemysłu, a szczególnie w przemyśle spożywczym zasygnalizowało potrzebę zbadania stopnia toksyczności alkaloidu. Dawkę śmiertelną kapsaicyny oszacowano na około 56-512 mg/kg masy ciała (w zależności od źródła), co klasyfikuje ją jako substancję średnio toksyczną. Przypuszcza się, że czynnikiem wywołującym śmierć podczas ekspozycji na zbyt dużą dawkę alkaloidu są zaburzenia oddychania.

Toksyczność można rozumieć jako zdolność do oddziaływania związku chemicznego na układy biologiczne, takie jak materiał genetyczny czy białka warunkujące czynności życiowe na poziomie komórki, narządu czy organizmu. Efektem takiego działania w długim okresie mogą być także mutacje oraz promowanie kancerogenezy, czyli nowotworzenia.

Toksyczność przewlekła kapsaicyny wynika z procesów metabolicznych zachodzących w wątrobie [27]. W wyniku reakcji z enzymami wątrobowymi (oksydazami) alkaloid jest przekształcany do bardziej reaktywnych związków [26]. Te z kolei łatwo wiążą się kowalencyjnie z białkami czy kwasami nukleinowymi. Dalsze efekty działania metabolitów kapsaicyny można rozpatrywać dwojako. Z jednej strony przy niższych stężeniach mogą oddziaływać na aktywność enzymów odpowiedzialnych za metabolizm takich kancerogenów, jak aflatoksyna, benzopiren, nitrozoaminy [28]. Tym samym w sposób pośredni mogą stymulować ich usuwanie z organizmu, a więc zapobiegać ich kumulacji w ustroju, a co za tym idzie hamować kancerogenezę. Z drugiej strony pochodne kapsaicyny w bardzo dużych stężeniach mogą kumulować się w organizmie. Metabolity kapsaicyny są dość słabymi kancerogenami, ale w zwiększonej ilości mogą promować proces nowotworzenia. Jednak osiągnięcie ekstremalnie wysokiego stężenia tego alkaloidu w organizmie jest w praktyce mało prawdopodobne.

Walka z nowotworami

W ciągu kilkunastu ostatnich lat opublikowano wyniki badań naukowych traktujących o antykancerogennych właściwościach kapsaicyny. Potwierdzono hamujący wpływ alkaloidu na rozwój nowotworów: płuc [29], okrężnicy [30], prostaty [31], glejaka [32] oraz czerniaka [33].

Ponadto zaproponowano mechanizmy antynowotworowego działania kapsaicyny. Jeden z nich opisano w publikacji z 2006 roku [31] na przykładzie komórek nowotworu prostaty. Kapsaicyna wywołuje ich apoptozę poprzez oddziaływanie na białka cyklu komórkowego i białka związane z procesem apoptozy. Do podobnych wniosków doszli naukowcy z Nottingham University [34], którzy badali wpływ kapsaicyny na komórki nowotworu płuc. Oprócz wywoływania przez nią procesu apoptozy komórek nowotworowych zauważyli, że niszczy ona również ich centra energetyczne, mitochondria.

Inny ciekawy sposób oddziaływania kapsaicyny na nowotwory wiąże się z procesem angiogenezy, czyli formowania nowych naczyń krwionośnych z endotelium (śródbłónka). Angiogeneza jest kluczowym etapem we wroście guza nowotworowego oraz przy metastazie, czyli tworzeniu przerzutów. Namnażanie się komórek zmienionych nowotworowo powoduje wzrost ich zapotrzebowania na tlen. Z czasem pierwotna sieć naczyń krwionośnych nie jest w stanie transportować wystarczających jego ilości, „zadowolających” komórki rakowe. Powstaje więc potrzeba ukształtowania nowych, dodatkowych naczyń.

Rezultaty badań przeprowadzonych przez koreańskich naukowców [35] jednoznacznie określiły kapsaicynę jako związek o działaniu antyangiogennym. Dane wskazują, że alkaloid ten pełni funkcję inhibitora angiogennych szlaków indukowanych przez VEGF (czynnik wzrostu śródbłónki naczyniowego). Czynnik ten jest głównym regulatorem procesu angiogenezy nie tylko w komórkach nowotworowych, ale również zdrowych. Stąd sugeruje się, że kapsaicyna może znaleźć zastosowanie w leczeniu chorób zależnych od angiogenezy.

Kapsaicyna jako promotor kancerogenezy

Naukowcy z University of Minnesota [36] badali zależności między zewnętrznym stosowaniem kapsaicyny a występowaniem nowotworów skóry. Eksperymenty prowadzone przez zespół Ann Bode oraz Mun Kyung Hwanga i Zigang Donga dowiodły, że kapsaicyna może działać jak kancerogen bądź kokancerogen, szczególnie na etapie promocji transformacji nowotworowej. Okazało się, że głównym elementem pośredniczącym w kancerogennym szlaku stymulowanym przez kapsaicynę jest EGFR (receptor nabłonkowego czynnika wzrostu). Wykazano w wielu przypadkach różnych rodzajów nowotworów zwiększoną ekspresję tego białka. Czynnik wzrostu naskórki aktywuje wzrost komórek guza, ponadto wpływa na ich migrację i przeżywalność.

Wnioski

“Cóż jest trucizną? Wszystko jest trucizną i nic nie jest trucizną. Tylko dawka czyni, że dana substancja nie jest trucizną”. Słowa Paracelsusa doskonale definiują charakter kapsaicyny. Wyniki wielu badań wskazują właśnie na dawkę jako czynnik decydujący o efekcie działania tego alkaloidu. Wiemy już sporo o kapsaicynie, lecz ta wiedza nadal nie stanowi wystarczających fundamentów do szerszego klinicznego jej zastosowania. Wyniki eksperymentów pro-

wadzonych w warunkach laboratoryjnych dają pewne wskazówki, ale nie obrazują do końca działania w środowisku ludzkiego organizmu. Stąd jak najbardziej uzasadniona jest potrzeba dalszych badań, szczególnie w próbach klinicznych. Ponadto coraz częściej wykorzystuje się kapsaicynę do otrzymywania związków o analogicznej strukturze, ale zmodyfikowanych właściwościach. Stwarza to możliwość otrzymania związku o określonej charakterystyce biochemicznej, pożądanej w zastosowaniach medycznych.

Wykaz skrótów

SHU	(<i>Scoville Heat Unit</i>)- jednostka Scoville'a
HPLC	(<i>High Pressure Liquid Chromatography</i>)- wysoka-sprawna chromatografia cieczowa
TRPV1	(<i>Transient Receptor Potential Vanilloid-1 Channel</i>)- receptor waniloidowy przejściowego potencjału
CGRP	(<i>Calcitonin Gene Related Peptide</i>)- peptyd związany z genem kalcytoniny
ATP	(<i>Adenosine Triphosphate</i>)- trifosforan adenozyiny
PKA	(<i>Protein Kinase A</i>)- kinaza białkowa typu A
NO	(<i>Nitric Oxide</i>)- tlenek azotu (II)
LDL	(<i>Low Density Lipoproteins</i>)- lipoproteiny o niskiej gęstości
VEGF	(<i>Vascular Endothelial Growth Factor</i>)- czynnik wzrostu śródbłonna naczyniowego
EGFR	(<i>Epidermal Growth Factor Receptor</i>)- receptor nabłonkowego czynnika wzrostu

Bibliografia

- Szallasi A., Blumberg P.M. Vanilloid (capsaicin) receptors and mechanisms. *Pharmacol Rev.* 1999; 51:159-211.
- Hayman M., Peter C.A. Kam. Capsaicin: A review of its pharmacology and clinical applications. *Current Anaesthesia & Critical Care* 2008; 19:338-343.
- Meghvansi M.K., Siddiqui S., Haneef Khan Md., Gupta V.K., Vairale M.G., Gogoi H.K., Singh L. Naga chilli: A potential source of capsaicinoids with broad-spectrum ethnopharmacological applications. *Journal of Ethnopharmacology* 2010; 132:1-14.
- Gervais, J. A., Luukinen, B., Buhl K., Stone D. Capsaicin Technical Fact Sheet; National Pesticide Information Center, Oregon State University Extension Services. <http://npic.orst.edu/fact-sheets/Capsaicintech.pdf>
- Calixto J. B., Kassuya C.A.L., Andre E., Ferreira J. Contribution of natural products to the discovery of the transient receptor potential (TRP) channels family and their functions. *Pharmacology & Therapeutics* 2005; 106:179-208.
- De Lourdes Reyes-Escogido M., Gonzalez-Mondragon E. G., Vazquez-Tzompantzi E. Chemical and Pharmacological Aspects of Capsaicin. *Molecules* 2011; 16: 1253-1270.
- Caterina M.J., Schumacher M.A., Tominaga M., Rosen T.A., Levine J.D., Julius D. The capsaicin receptor: a heat-activated ion channel in the pain pathway. *Nature* 1997; 389(6653):816-24.
- Szallasi A. Vanilloid (Capsaicin) Receptors in Health and Disease. *Am J Clin Pathol* 2002; 118: 110-121
- Hori T. Capsaicin and central control of thermoregulation. *Pharmacology and Therapeutics* 1984; 26:389-416.
- Romanovsky A., Almeida M.C., Garami A., Steiner A., Norman M.H., Morrison S.F., Nakamura K., Burmeister J., Nucci T.B. The Transient Receptor Potential Vanilloid-1 Channel in Thermoregulation: A Thermosensor It Is Not. *Pharmacol Rev* 2009; 61:228-261.
- Mahmoud Y.A. Capsaicin Stimulates Uncoupled ATP Hydrolysis by the Sarcoplasmic Reticulum Calcium Pump. *Journal of Biological Chemistry* 2008; 283:21418-21426.
- Joo J.I., Kim D.H., Choi J.W., Yun J.W. Proteomic analysis for anti-obesity potential of capsaicin on white adipose tissue in rats fed with a high fat diet. *J Proteome Res.* 2010; 9(6):2977-87.
- Lee M.S., Kim C.T., Kim I.H., Kim Y. Effects of Capsaicin on Lipid Catabolism in 3T3-L1 Adipocytes. *Phytother. Res.* 2011; 25:935-939.
- Yoshioka M., St-Pierre S., Suzuki M., Tremblay A. Effects of red pepper added to high-fat and high-carbohydrate meals on energy metabolism and substrate utilization in Japanese women. *British Journal of Nutrition* 1998; 80:503-510.
- Belza A., Frandsen E., Kondrup J. Body fat loss achieved by stimulation of thermogenesis by a combination of bioactive food ingredients: a placebo controlled, double-blind 8-week intervention in obese subjects. *International Journal of Obesity* 2007; 31:121-130.
- Lejeune P.G.M.E., Kovacs M.R., Westerterp-Plantenga M.S. Effect of capsaicin on substrate oxidation and weight maintenance after modest body-weight loss in human subjects. *British Journal of Nutrition* (2003), 90, 651-659.
- Careaga M., Fernandez E., Dorantes L., Motab L., Jaramillo M.E., Hernandez-Sanchez H. Antibacterial activity of Capsicum extract against Salmonella typhimurium and Pseudomonas aeruginosa inoculated in raw beef meat. *International Journal of Food Microbiology* 2003; 83:331-335.
- Lee I.O., Lee K.H., Pyo J.H., Kim J.H., Choi Y.J., Lee Y.C. Anti-inflammatory effect of capsaicin in Helicobacter pylori-infected gastric epithelial cells. *Helicobacter* 2007; 12(5):510-7.
- Kurita S., Kitagawa E., Kim C.H., Momose Y., Iwahashi H. Studies on the Antimicrobial Mechanisms of Capsaicin Using Yeast DNA Microarray. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 2002; 66(3):532-536.
- Yang D., Luo Z., Ma S., Wong W.T., Ma L., Zhong J., He H., Zhao Z., Cao T., Yan Z., Liu D., Arendshorst W.J., Huang Y., Tepel M., Zhu Z. Activation of TRPV1 by dietary capsaicin improves endothelium-dependent vasorelaxation and prevents hypertension. *Cell Metab.* 2010; 4;12(2):130-41.
- Luo X.J., Peng J., Li Y.J. Recent advances in the study on capsaicinoids and capsinoids. *European Journal of Pharmacology* 2011; 650:1-7.
- Zaharescu T., Jipa S., Henderson D., Kappel W., Maris D.A., Maris M. Thermal and radiation resistance of stabilized LDPE. *Radiation Physics and Chemistry* 2010; 79:375-378.
- Mozsik, G., Szolcsanyi, J., Racz, I. Gastroprotection induced by capsaicin in healthy human subjects. *World J. Gastroenterol.* 2005; 11:5180-5184.
- Szolcsanyi J. Effect of capsaicin, resiniferatoxin and piperine on ethanol-induced gastric ulcer of the rat. *Acta Physiol. Hung.* 1990; 75:267-268.
- Abdel Salam O.M.E., Mozsik G., Szolcsanyi J. Studies on the effect of intragastric capsaicin on gastric ulcer and on the prostacyclin-induced cytoprotection in rats. *Pharmacological Research* 1995; 32(4):209-215.
- Surh Y.J., Lee S.S. Capsaicin, a double-edged sword: toxicity, metabolism and chemopreventive potential. *Life Sciences* 1995; 56(22):1845-1855.
- Chanda S., Bashir M., Babbar S., Koganti A., Bley K. In vitro hepatic and skin metabolism of capsaicin. *Drug Metab. Dispos.* 2008; 36:670-5.
- Surh Y.J., Lee S.S. Capsaicin in Hot Chili Pepper: Carcinogen, Co-carcinogen or Anticarcinogen? *Food Chem. Toxic.* 1996; 34(3):313-316.
- Brown K.C., Witte T.R., Hardman W.E., Luo H., Chen Y.C., Carpenter A.B., Lau J.K., Dasgupta P. Capsaicin Displays Anti-Proliferative Activity against Human Small Cell Lung Cancer in Cell Culture and Nude Mice Models via the E2F Pathway. *PLoS ONE* 2010; 5(4): 1-15.
- Yoshitani S.I., Tanaka T., Kohno H. Chemoprevention of azoxymethane-induced rat colon carcinogenesis by dietary capsaicin and rotenone. *Int J Oncol.* 2001; 19:929-939.
- Mori A., Lehmann S., O'Kelly J., Kumagai T., Desmond J.C., Pervan M., McBride W.H., Kizaki M., Koeffler H.P. Capsaicin, a component of red peppers, inhibits the growth of androgen-independent, p53 mutant prostate cancer cells. *Cancer Res.* 2006; 66(6):3222-3229.
- Kim Y.J., Kim E.H., Kim S.U., Kwon T.K., Choi K.S. Capsaicin sensitizes malignant glioma cells to TRAIL-mediated apoptosis via DR5

- upregulation and survivin downregulation. *Carcinogenesis* 2010; 31(3):367-375.
33. Shin D.H., Kim O.H., Jun H.S., Kang M.K. Inhibitory effect of capsaicin on B16-F10 melanoma cell migration via the phosphatidylinositol 3-kinase/Akt/Rac1 signal pathway. *Experimental And Molecular Medicine* 2008; 40(5):486-494.
34. Athanasiou A., Smith P.A., Vakilpour S., Kumaran N.M., Turner A.E., Bagiokou D., Layfield R., Ray D.E., Westwell A.D., Alexander S.P., Kendall D.A., Lobo D.N., Watson S.A., Lophatanon A., Muir K.A., Guo D.A., Bates T.E. Vanilloid receptor agonists and antagonists are mitochondrial inhibitors: how vanilloids cause non-vanilloid receptor mediated cell death. *Biochem Biophys Res Commun.* 2007; 354(1):50-5.
35. Min J.K., Han K.Y., Kim E.C. Capsaicin Inhibits in Vitro and in Vivo Angiogenesis. *Cancer Res* 2004; 64:644-651.
36. Hwang M.K., Bode A.M., Byun S., Song N.R., Lee H.J., Lee K.W., Dong Z. Cocarcinogenic effect of capsaicin involves activation of EGFR signaling but not TRPV1. *Cancer Res.* 2010; 70(17):6859-69.