Biološki učinci kapsaicina iz čili papričice

Nemet, Damir

Master's thesis / Diplomski rad

2022

Degree Grantor / Ustanova koja je dodijelila akademski / stručni stupanj: **University of Zagreb, Faculty of Pharmacy and Biochemistry / Sveučilište u Zagrebu, Farmaceutsko-biokemijski fakultet**

Permanent link / Trajna poveznica: https://urn.nsk.hr/urn:nbn:hr:163:136120

Rights / Prava: In copyright / Zaštićeno autorskim pravom.

Download date / Datum preuzimanja: **2024-04-23**

Repository / Repozitorij:

Repository of Faculty of Pharmacy and Biochemistry University of Zagreb

Damir Nemet

Biološki učinci kapsaicina iz čili papričice

DIPLOMSKI RAD

Predan Sveučilištu u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskom fakultetu

Zagreb, 2022.

Ovaj diplomski rad prijavljen je na kolegiju Fiziološki i biokemijski aspekti prehrane Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta i izrađen na Zavodu za kemiju prehrane pod stručnim vodstvom dr. sc. Kristine Radić.

SADRŽAJ

1. UVOD ... 1

1.1. ČILI PAPRIČICE ... 1

1.1.1. Sastav čili papričica ... 2

1.1.2. Scovilleova ljestvica ... 2

1.2. KAPSAICIN ... 3

1.2.1. Biološki učinci kapsaicina ... 5

1.2.2. Sinteza i izolacija kapsaicina ... 6

1.2.3. Odnos strukture i djelovanje kapsaicina ... 8

1.3. TRPV1 RECEPTOR ... 9

1.3.1. Struktura i aktivacija TRPV1 kanala ... 9

1.3.2. Modulacija TRPV1 kanala ... 11

1.3.3. Lokalizacija TRPV1 u ljudskom organizmu ... 11

2. OBRAZLOŽENJE TEME ... 12

3. MATERIJALI I METODE ... 13

4. REZULTATI I RASPRAVA ... 14

4.1. ČILI PAPRIČICA KAO HRANA ZA GUBITAK TJELESNE MASE ... 14

4.1.1. Utjecaj kapsaicina na RQ i RER ... 15

4.1.2. Kapsaicin i termogeneza ... 16

4.1.3. Čili papričica i apetit ... 18

4.1.4. Uloga čili papričice u regulaciji inzulina u krvi ... 18

4.1.5. Kombinacija čilija i drugih namirnica ... 19

4.2. UTJECAJ KAPSAICINA NA PROBAVNI SUSTAV ... 21

4.3. KAPSAICIN I OSJETILO BOLI ... 24

4.3.1. Mehanizam utjecaja kapsaicina na bol ... 24

4.3.2. Utjecaj kapsaicina na osteoartritis ... 28

4.4. UTJECAJ KAPSAICINA NA KARCINOM ... 29

4.4.1. Protutumorski mehanizmi ... 29

4.4.2. Utjecaj kapsaicina na različite vrste karcinoma ... 32

4.4.2.1. Karcinom dojke ... 32

4.4.4.2. Karcinom pluća ... 33

4.4.4.3. Karcinom prostate ... 34

4.4.3. Sinergijsko djelovanje kapsaicina i kemoterapeutika ... 35

4.5. TOKSIČNOST KAPSAICINA ... 36

4.5.1. Akutna toksičnost ... 37

5. ZAKLJUČAK 38

6. LITERATURA 39

7. SAŽETAK/SUMMARY 46

SAŽETAK 46

SUMMARY 47

1. UVOD

Čili papričice od davnina se uzgajaju i konzumiraju u brojnim civilizacijama zbog svojeg okusa, a jedna su od najranijih poznatih vrsta kultiviranih na području Sjeverne i Južne Amerike. Prvi znaci korištenja čili papričica zabilježeni su prije više od 7000 godina na područjima Južne i Srednje Amerike (Bolivija, Peru). Daljnjim udomaćivanjem razvile su se razne vrste koje koristimo i danas. Dolaskom Europljana na područja Amerika, upotreba čili papričice širi se do Europe, Azije i Afrike. U drugoj polovici 15. stoljeća Kristofor Kolumbo prvi se puta sreo s čili papričicom na Karibima. Nedugo nakon toga španjolski i portugalski trgovci u želji za kontrolom trgovine začinima rasprostiru čili papričicu širom svijeta. U 16. stoljeću papričice se uvoze u Aziju te bitno utječu na kulinarsku tradiciju regije. Danas su čili papričice važan začin koji se koristi u brojnim svjetskim kuhinjama, a najviše u populacijama koje žive u vrućim klimama. No, zbog brojnih dokazanih pozitivnih učinaka na ljudsko zdravlje, čili papričice se sve više istražuju kao funkcionalan dodatak prehrani i vrijedan nutraceutik.

1.1. ČILI PAPRIČICE

Čili papričice su dio roda *Capsicum* koji spada u porodicu *Solanaceae*. Rod se sastoji od vrsta s 12 pari kromosoma od kojih je oko 22 divljih i 5 udomaćenih vrsta: *C. annuum, C. baccatum, C. chinense, C. frutescens,* i *C. pubescens*. Divlji tipovi ovog roda pronađeni su na području Argentine, Bolivije, Brazila, Perua, u Srednjoj Americi pa čak i u Sjedinjenim Američkim Državama. Pretpostavlja se da postoji i nekoliko dosad nepoznatih vrsta čili papričica koje rastu na nepristupačnim terenima. Za njihovu rasprostranjenost ponajviše su zaslužne ptice, koje konzumacijom plodova papričica omogućuju raznošenje sjemenaka na široko područje. Za razliku od sisavaca, na ptice okus ljute papričice ne djeluje odbojno. Biljka čili papričice je jednogodišnji razgranati grm visine 50 do 150 cm koji se odlikuje čvrstim, razgranatim korijenom. Stabljika je razgranata, prosječne debljine oko 1 cm, zelene do zeleno-smeđe boje te je često prekrivena dlakama blizu grananja. Listovi čili papričica su jednostavni, s najčešće nenazubljenim rubom te s peteljkom koja može biti duga i do 10 cm. Iako ih smatramo povrćem, spadaju u voće te se determiniraju bojom, okusom, oblikom i

veličinom. Čili papričica se može prilagoditi različitim klimatskim uvjetima, ali optimalni uvjeti za njen uzgoj su nadmorske visine do 1200 m, tlo pH od 6,0 do 6,5, godišnje padaline od 600 do 1200 mm te temperature od 20 do 30 stupnjeva Celzijevih. Plodovi papričice su šuplje bobice vrlo raznolike u veličini, obliku, boji i jačini okusa. Najčešće su konusnog oblika duljine do 30 cm te crvene, narančaste, žute ili smeđe boje kada sazriju. Sjemenke su blijedožute boje, plosnate i okrugle, debljine oko 1 mm. Za ljuti okus papričice zbog kojeg je čest sastojak raznih jela, pogotovo Azijske kuhinje, ponajviše je zaslužan kapsaicin čiji sadržaj ne ovisi samo o genetskoj podlozi nego i o načinu uzgajanja biljke. Mogu se konzumirati sirove ili osušene kao začin.

Potrošnja čili papričice je široko raširena u svijetu i varira od države do države. Npr. dnevna potrošnja proizvoda s kapsaicinom u kulinarstvu iznosi od 2,5 g po osobi u Indiji do 20 g po osobi u Meksiku (O'Neill i sur., 2012).

1.1.1. Sastav čili papričica

Sadržaj kapsaicina prirodno prisutnog u čili papričici varira od 0,1 mg/g do 2,5 mg/g dok u oleorezinu, ekstraktu začina karakteristična mirisa i okusa, on može biti prisutan u količini i do 60 mg/g. Sadržaj kapsaicina u raznim papričicama određuje se tekućinskom kromatografijom. Vrste rode *C. frutescens*, *C. annum* i *C. chinense* sadrže od 0,22 mg/g do 20 mg/g kapsaicina (O'Neill *i* sur., 2012).

Osim kapsaicinom, čili papričice bogate su: vitaminom C (Topuz i Ozdemir, 2007), karotenoidima (Wall, Waddell i Bosland, 2001), vitaminom E (Kim i sur., 2011), flavonoidima (Wahyuni i sur., 2013) i vitaminima A, K, B6 te kalcijem, magnezijem, natrijem, željezom, bakrom i drugim mikronutrijentima (Yahia, 2018).

1.1.2. Scovilleova ljestvica

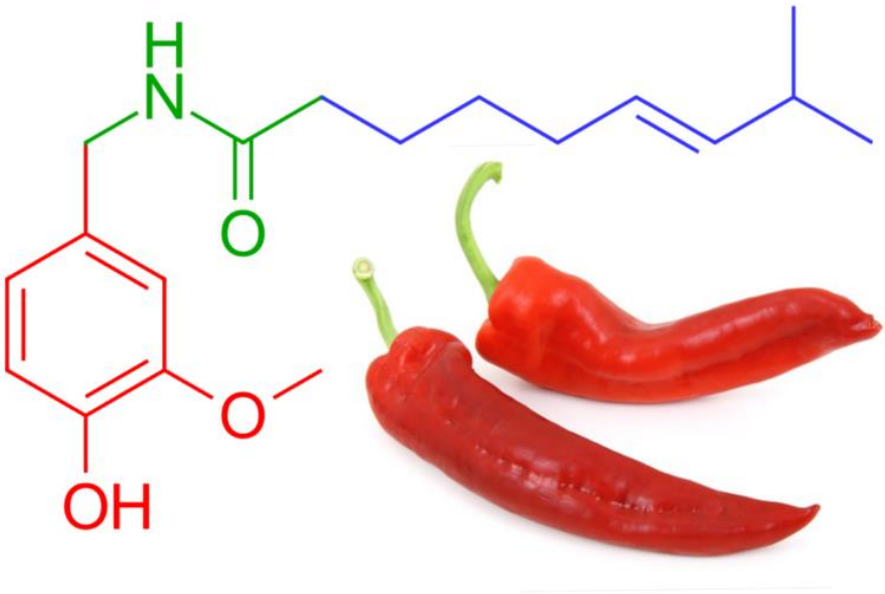
Okus čili papričica klasificiran je Scovilleovom ljestvicom koja klasificira različite papričice prema njihovoj ljutini. Nju je 1912. godine osmislio farmaceut Wilbur Scoville te je najpraktičniji način klasifikacije okusa papričica. Test je organoleptički i uključuje otapanje određene količine suhe papričice u alkoholu čime se ekstrahiraju kapsaicinoidi. Nakon toga slijedi razrjeđivanje ekstrakta do razrjeđenja pri kojem se ljuti okus gubi. Davanjem otopina različitog razrjeđenja kušačima može se ustanoviti ljestvica podijeljena na Scovilleove jedinice. Čistom kapsaicinu dodijeljena je vrijednost od 15 do 16 milijuna. Scovilleovih jedinica dok je razrjeđenje od 1:1000000 iznosilo 1,5 Scovilleovih jedinica. Na ovaj način se

može procijeniti količina kapsaicinoida, no ipak danas se češće koriste analitičke metode za određivanje sadržaja kapsaicinoida. Naime, nedostatak ove metode je loša reproducibilnost zbog subjektivnog doživljaja okusa ljutine. Analitičke metode poput HPLC-a su standardizirane i objektivne, ali zahtijevaju više vremena za pripremu uzorka i vršenje analize.

1.2. KAPSAICIN

Kapsaicin je spoj odgovoran za prepoznatljiv ljuti i paleći okus čili papričica. Intenzitet okusa ovisi o koncentraciji kapsaicina i nekoliko njegovih homolognih vanililamida. Potrošnja hrane bogate kapsaicinom je u porastu pa je se tako trenutno u SAD-u konzumira dvostruko više nego 80-tih godina prošlog stoljeća što iznosi oko 3 kilograma godišnje po osobi (Lillywhite, Simonsen i Uchanski, 2013). Procjenjuje se da 25 % ljudske populacije konzumira hranu bogatu kapsaicinom svakodnevno. Kapsaicin je čest sastojak tradicionalne medicine gdje se koristi u obliku ulja dobivenog destilacijom plodova, praha, vodenog ili alkoholnog ekstrakta. U tropskim zemljama koristi se često zbog svog vazodilatirajućeg svojstva kojim se omogućuje regulacija gubitka topline i lakše podnošenje iznimnih vrućina. Kapsaicin je našao primjenu i u kliničkoj praksi pa se tako koristi u obliku topikalnih krema za olakšavanje neuropatske boli, uremičkog pruritusa, reumatoidnog artritisa; u terapiji rinitisa, glavobolja, herpesa zostera, preosjetljivosti mjehura. Osim u terapijskim pripravcima, kapsaicin je čest sastojak repelenata protiv morskih pasa, a koristi se i u proizvodnji kemijskih oružja poput suzavca zbog svojeg iritirajućeg svojstva (Kaiser, Higuera i Goycoolea, 2017).

Ekstrakcija kapsaicina kao tvari odgovorne za ljuti okus čili papričice započela je već u 19 st. kada se bilježi i prva upotreba imena kapsaicin nakon što je Christian Friedrich Bucholz uspio dobiti sirovi ekstrakt čili papričice. Ekstrakti pripremljeni od plodova čili papričice našli su svoje mjesto u američkoj farmakopeji već 1860. godine (Omar M. E. Abdel-Salam, 2014). 1867. godine John Clough Thresh prvi puta uspijeva izolirati kapsaicin u kristalnom obliku te se 1919. godine pronalazi njegova kemijska struktura (Nelson, 1919) (Slika 1). Ubrzo nakon toga su uslijedile studije u kojima se ispitivao utjecaj kapsaicina na ljudsko zdravlje. Put biosinteze kapsaicina otkriven je 60-ih godina 19. st.



Slika 1 Molekula kapsaicina (Capsaicin - me-pedia.org)

Osim kapsaicina, u plodovima čili papričica nalazimo još nekoliko analognih spojeva odgovornih za njihov prepoznatljiv okus. Zbog strukturalne sličnosti nazivaju se zajedničkim imenom kapsaicinoidi. Oni se od kapsaicina razlikuju po broju grananja, dvostrukih veza i duljini alifatskog lanca. U komercijalno dostupnim čili papričicama udio kapsaicina iznosi 33–59 % dok ostatak čine analozi kao što su dihidrokapsaicin (30–51 %), nordihidrokapsaicin (7–15 %) te analozi homodihidrokapsaicin, homokapsaicin, nonanoil-vanilinamid i dekanoil-vanilinamid (<5 %) (Mózsik Gy i sur., 2009). Biljke ne proizvode cis-izomere kapsaicina te se mogu dobiti jedino sintetskim putem.

Kapsaicin ili 8-metil-N-vanilil-6-nonenamid spada u alkaloide iako u strukturi ne sadrži dušik niti je bazičan, nema strukturu aminokiselina niti posjeduje kompleksnost u svojoj građi. Međutim, ubrajamo ga u alkaloide zbog postojanja spojeva kao što su solanin ili kolhicin kojima također nedostaju neka od ovih svojstava. Kemijskom strukturom sličan je piperinu koji se nalazi u papru.

1.2.1. Biološki učinci kapsaicina

Prve studije farmakološkog učinka kapsaicina proveo je Endre Hogyes u kojima se zaključuje da u primjeni ne uzrokuje vezikulaciju kože kao pripravci slične namjene (Hògyes, 1878); da njegova oralna primjena u obliku kapsule poboljšava gastrointestinalni motilitet; te da njegova primjena uzrokuje pad tjelesne temperature.

Kapsaicin se primjenjuje u relativno niskim koncentracijama u raznim oblicima kao što su dermalni flasteri, kreme, losioni, oralne formulacije, mikroemulzije i liposomi. Neželjene reakcije na kapsaicin najčešće su pojavljuju pri topikalnoj primjeni pa su moguće pojave lokalnog crvenila, oteklina, pruritusa, suhoće kože. Potentan je iritans mukozne membrane te zbog toga treba izbjegavati primjenu prije raznih tjelesnih aktivnosti kao što je plivanje ili naporno vježbanje.

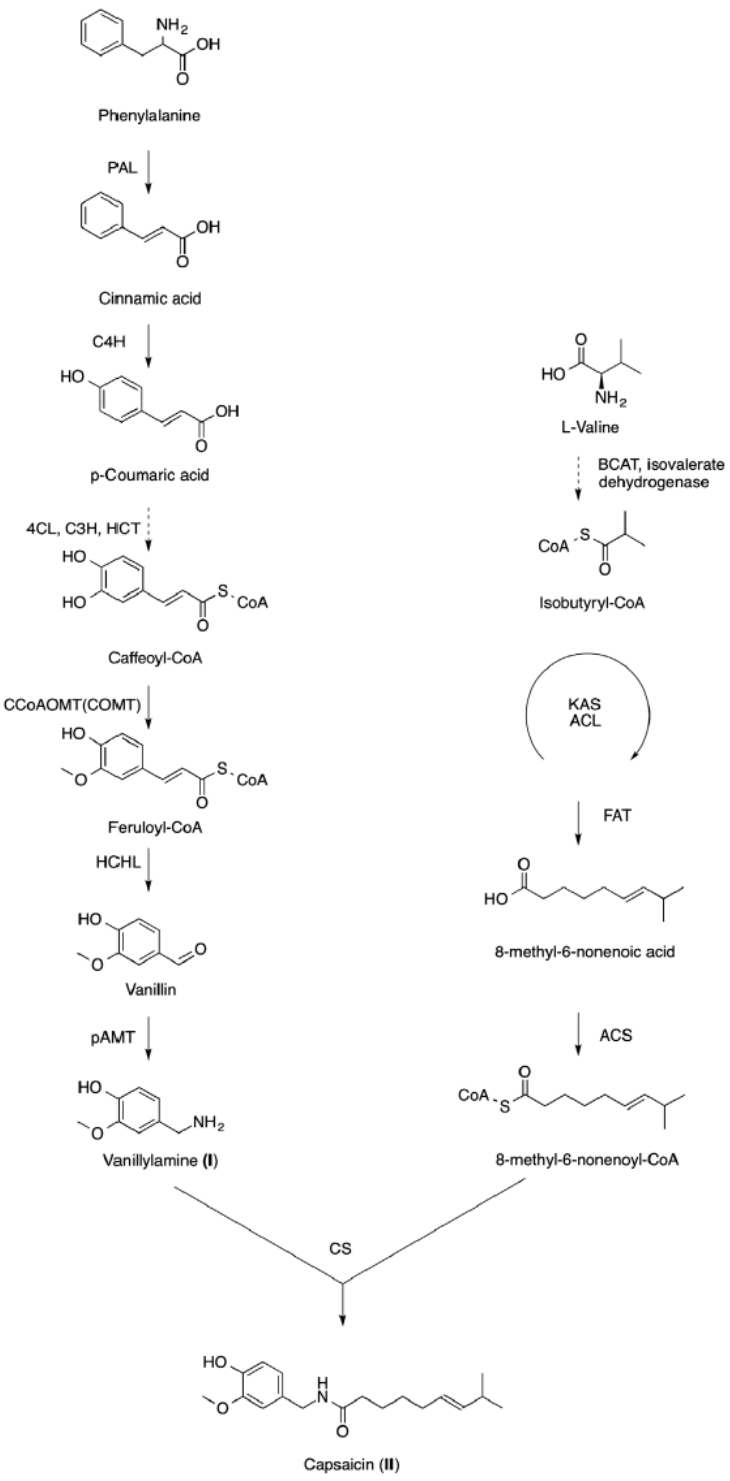
Akutna toksična doza određena je samo na životinjama. U studiji provedenoj na miševima određena je letalna doza kapsaicina od 9 mg/kg primijenjenog supkutano ili 190 mg/kg primijenjenog oralnim putem. Kao mehanizam toksičnosti oralno primijenjenog kapsaicina navodi se respiratorna paraliza. Ne postoji antidot no nema zabilježenih slučajeva trovanja ljudi sa smrtnim ishodom. Nije poznata apsolutna kontraindikacija za primjenu kapsaicina, no zbog povećane osjetljivosti na kapsaicin postoje preporuke za izbjegavanje pripravaka s kapsaicinom osobama koje boluju od astme.

Zbog sve većih potreba za kapsaicinom u prehrambenoj i farmaceutskoj industriji razvija se sve više tehnika poboljšanja produkcije kapsaicina u biljkama promjenom uvjeta rasta te usavršavanja kemijske i enzimatske sinteze. Također, razvijaju se i alternativne metode dobivanja kapsaicina kao što su uzgoj u stanicama ili tkivima.

Novija istraživanja pokazuju da kapsaicinoidi imaju brojne fiziološke i biološke učinke kao što su: antioksidacijska, antikancerogena, imunomodulatorna svojstva te promocija metabolizma i supresije nakupljanja masti. Ipak, njihov potencijal kao nutraceutika je ograničen zbog mogućeg iritirajućeg učinka.

1.2.2. Sinteza i izolacija kapsaicina

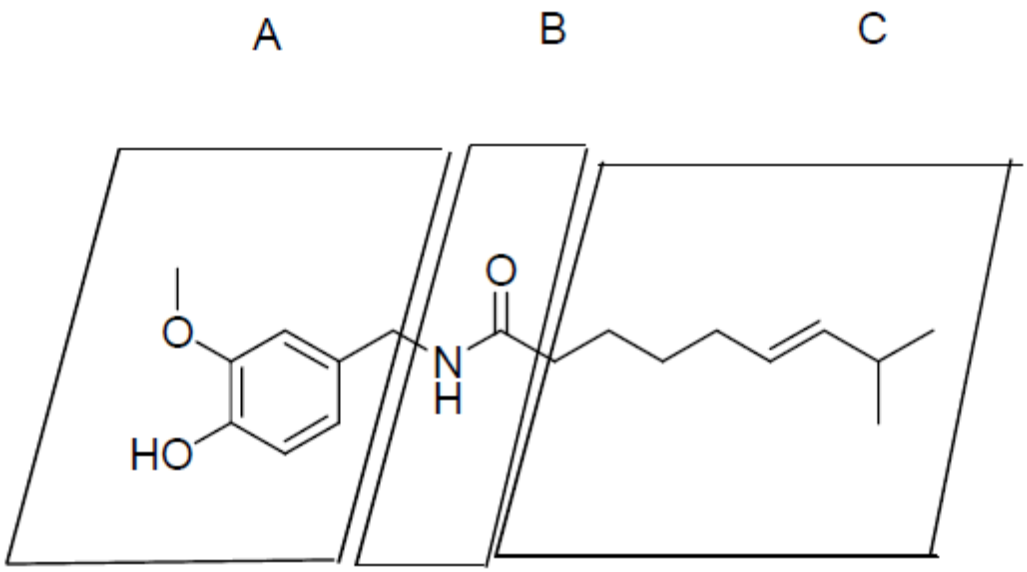
Biosinteza kapsaicina ograničena je na žlijezde posteljice ploda te na bijela rebra uz rubove i sredinu. Njegova biosinteza u plodovima može slijediti 2 puta sinteze. Sinteza vanililamina slijedi put preko šikimata/arogenata, a hidrofobnog lanca iz L-valina (Aza-González, Nuñez-Palenius i Ochoa-Alejo, 2010). Pri sintezi vanililamida, L-fenilalanin prolazi niz kemijskih reakcija kojima prvo nastaje cinamična pa p-kumarinska, kofeinska i ferulična kiseline iz koje nastaje vanilin i vanilinamin. Reakcije su popraćene mnoštvom enzima prisutnih u mjestima njegove sinteze. Objašnjenje sinteze prvi put je dano 1968. godine kada su znanstvenici Edward Leete i Mary C. L. Louden iznijeli svoju hipotezu da hidrofobni lanac kapsaicina nastaje iz izobutiril-CoA čiju reakciju katalizira kompleks sintaze masne kiseline (FAS) (Leete i Louden, 1968). Točan proces njegove sinteze ipak nije u potpunosti razjašnjen, no predložena je reakcija u kojoj se desaturazom 8-metilnonanoična kiselina pretvara u 8-metil-6-nonenoičnu kiselinu koja se odvija prije spajanja s vanililaminom nakon koje nema dodatnih preinaka. U novije vrijeme predložen je drugačiji mehanizam nastanka hidrofobnog lanca. On uključuje Ac-CoA, isovaleril-CoA i propanoil-CoA kao supstrate za njegov nastanak. Korak koji je bio najmanje razjašnjen je konačno spajanje vanililamina i hidrofobnog lanca katalizirano kapsaicin sintazom. Ovo je razjašnjeno analizom genomske DNA (Kaiser, Higuera i Goycoolea, 2017) (Slika 2).



Slika 2 Koraci sinteze kapsaicina (Kaiser, Higuera i Goycoolea, 2017).

1.2.3. Odnos strukture i djelovanje kapsaicina

Struktura kapsaicina je dobro poznata, a odnos njegove strukture i aktivnosti može se preispitati dizajnom analoga. Naime, prateći različite odgovore na staničnim modelima prilikom izlaganja analozima kapsaicina, može se zaključiti koji dijelovi molekule su bitni za pojedinu funkciju. Na taj se način struktura molekule može modificirati čime se omogućuje bolja aktivnost analoga. Stupanj aktivnosti analoga se procjenjuje stupnjem vezanja analoga na TRPV1 receptor u *in vitro* uvjetima (Friedman i sur., 2017). Odnos strukture i aktivnosti je prikazan na Slici 3 te je pojednostavljen podjelom molekule na 3 dijela: aromatski prsten (A), amidnu skupinu (B) i hidrofobni lanac (C).



Slika 3 Regije molekule kapsaicina (Arora i sur., 2011)

Dokazano je da su supstituenti na 3. i 4. poziciji u aromatskom prstenu bitni za potentnost analoga, pogotovo 4-OH skupina, da je mogućnost otpuštanja vodikovog iona fenolne skupina izrazito bitna za aktivnost agonista te da je za potentan agonizam važan i hidrofobni lanac.

S obzirom da je izolacija različitih kapsaicinoida iz oleorezina poprilično zahtjevna, razvijeni su brojni kemijski putevi njihove sinteze. Prvi sintetski putevi su objašnjeni krajem 20 st., a potom su uslijedile i prve enzimatske sinteze u kojima su korištene razne transacetilacije katalizirane lipazama (Berlinck i Kossuga, 2007; Reyes-Escogido, Gonzalez-Mondragon i Vazquez-Tzompantzi, 2011).

1.3. TRPV1 RECEPTOR

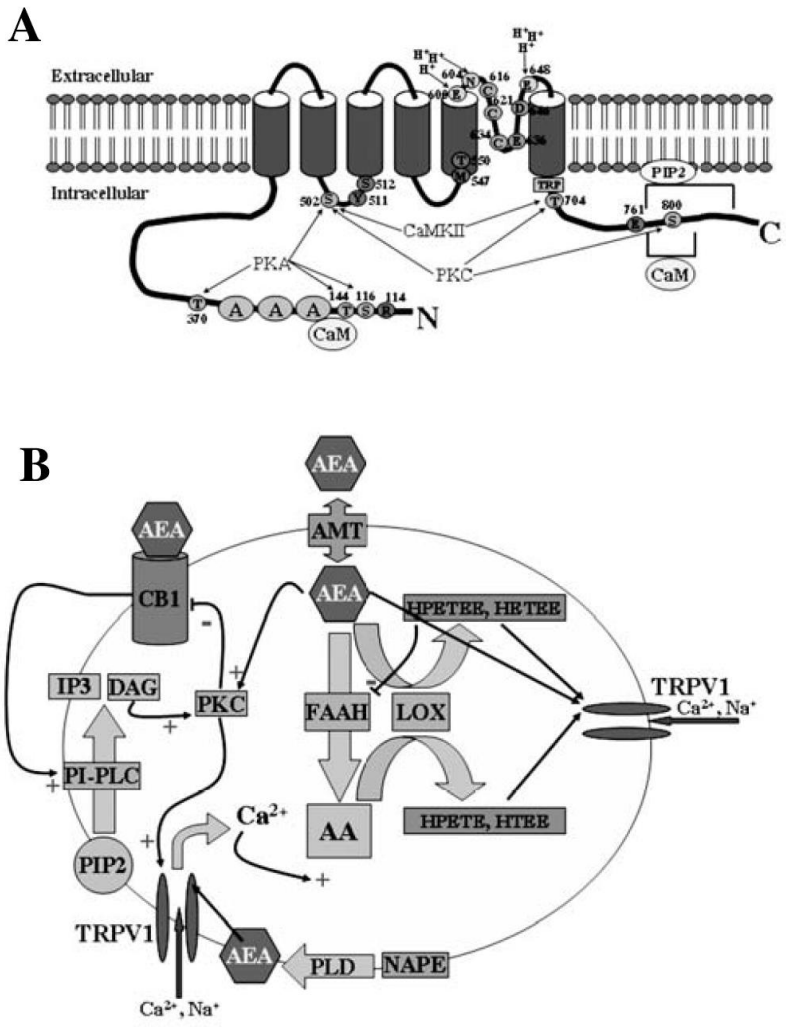
TRPV1 je jedan od najbolje proučenih receptora iz TRP porodice ionskih kanala koji se nalaze na nociceptorima te omogućuje depolarizaciju neurona i posljedično provođenje impulsa duž signalnog puta boli.

TRP ionski kanali prvi put su opisani na vrsti *Drosophila melanogaster* 1989. godine, a potom su uslijedili i prvi opisi kanala sisavaca. TRPV1 u početku je bio opisivan kao kanal odgovoran za reakciju na ljuti sastojak čili papričica. Zbog ovog svojstva prvotno je nazvan receptor kapsaicina, no kasnije je ipak ustvrđeno da je TRPV1 odgovoran i za provođenje brojnih drugih signala.

1.3.1. Struktura i aktivacija TRPV1 kanala

Dosadašnja istraživanja su pokazala da se jedna podjedinica TRPV1 kanala najvjerojatnije sastoji od 6 trans membranskih domena i kratke domene odgovorne za formiranje pore između 5. i 6. transmembranske domene. Funkcionalni kanal je u obliku homotetramera ili heterotetramera koje zajedno tvore ionski kanal i posjeduju regiju za vezanje kalmodulina. TRPV1 receptor u svojoj strukturi ima nekoliko mjesta na kojima je moguća fosforilacija protein kinazom C (PKC) i A (PKA) i protein kinazom ovisnom o kalciju i kalmodulinu (CaMKII) (Slika 4). Stoga se smatra da bi navedene protein kinaze mogle regulirati aktivnost TRPV1 receptora.

TRPV1 receptor se aktivira vanilioidima kao što je kapsaicin, što za posljedicu ima ulazak iona u stanicu nakon čega dolazi do njene depolarizacije. Izgledno je da su za navedeni odgovor potrebne dvije molekule kapsaicina (Szallasi i sur., 1993; Liu, Hui i Qin, 2003) te da se mjesto vezanja kapsaicina nalazi na citosolnoj strani stanične membrane (Jung i sur., 1999). Aminokiselinski ostaci na prijelazu između 2. omče i 3. transmembranske domene su pretpostavljeni kao mjesta interakcije vanilioda i kanala (Jordt i Julius, 2002).



Slika 4 Struktura i funkcija TRPV1 kanala (Rosenbaum i Simon, 2007)

Brzina aktivacije ovih kanala odgovorna je za jačinu podražaja, odnosno bržom aktivacijom receptora okus je percipiran kao više ljut. To je vidljivo iz primjera manje ljutog analoga kapsaicina, olvanila. On omogućuje utok iona u stanicu u jednakoj mjeri, ali je brzina aktivacije kod olvanila sporija te su ionski kanali ovisni o naponu posljedično niže aktivnosti. Oni također mogu biti aktivirani piperinom, ali i raznim molekulama egzogenog porijekla, od kojih su neke dobro poznate, a neke se još trebaju identificirati. Osim egzogenim agonistima, TRPV1 kanali se mogu aktivirati i pomoću nekoliko endogenih agonista kao što su arahidonska kiselina ili 12-hidroksieikotetranoična kiseline.

TRPV1 kanali se mogu aktivirati i pomoću protona odnosno promjenom pH koji nastane tijekom ishemije ili upale tkiva. Dosadašnja istraživanja ukazuju da se regija odgovorna za reakciju kanala na promjenu pH nalazi na izvanstaničnoj strani stanice (Jordt, Tominaga i Julius, 2000).

1.3.2. Modulacija TRPV1 kanala

Stupanj aktivnosti TRPV1 kanala ovisi o balansu njegove fosforilacije i defosforilacije. Na primjer, odgovor kanala na povišenu temperaturu se modificira pomoću tirozin kinaze. Tada se kanali otvaraju i pri fiziološkom pH. Stimulaciju aktivnosti ovih kanala mogu potaknuti bradikinin, serotonin, histamin i prostaglandini (prisutni u upali) fosforilacijom pomoću protein kinaze C (PKC). Važni modulatori djelovanja kanala su kalmodulin koji se veže na kanal i fosforilacija protein kinazama A (PKA), PKC i CaMK II (engl. Ca^{2+}/ *calmodulin-dependent protein kinase II*, kinaza ovisna o Ca^{2+}/ kalmodulinu). PKA je važna za desenzitizaciju kanala. Fosforilacija pomoću PKC pojačava odgovor kanala na stimulanse uzrokovane kapsaicinom ili promjenom pH, a smanjuje temperaturu potrebnu za TRPV1 aktivaciju. CaMK II je važan u modulaciji ovih kanala jer regulira njihovu aktivaciju regulacijom vezanja kapsaicina i mogućnost njegove fosforilacije (Jung i sur., 2004). Spojevi koji potiču oksidaciju ili redukciju tiolnih skupina prisutnih u kanalu također utječu na odgovor kanala na temperaturu ili kapsaicin. Također, membranski lipidi ili njihovi derivati imaju utjecaj na aktivnost TRPV1 receptora. Oleoiletanolamid (OEA), ananamid te neki produkti lipooksigenaze aktiviraju TRPV1 receptor (Zygmunt *i* sur., 1999; Hwang i sur., 2000; Ahern, 2003), dok postoje dokazi da fosfatidilinozitol-4,5-bisfosfat (PIP_2) uzrokuje njegovu inhibiciju. Mnoga pitanja o svezi funkcije TRPV1 kanala i prisutnosti različitih tvari ostaju otvorena te iako su mnogi odnosi razjašnjeni, potrebna su dodatna istraživanja da bi se ustvrdile točne regije djelovanja modulatora na ovaj kanal.

1.3.3. Lokalizacija TRPV1 u ljudskom organizmu

TRPV1 kanali su pronađeni na tankim nemijeliziranim osjetilnim vlaknima koji provode spore akcijske potencijale te sadrže razne neuropeptide kao CGRP (engl. *Calcitonin gene-related peptide),* vazodilatatora koji ima ulogu u nocicepciji i kontroli apetita i SP, (Supstancija P), peptida važnog prilikom odgovora na štetne tvari ili kod upale. Ova vlakna inerviraju kožu, mokraćni mjehur, sluznicu želudca, a u manjoj mjeri se mogu naći i u centralnom živčanom sustavu. Postoje i dokazi o njihovoj prisutnosti u neživčanim tkivima kao što su stanice stijenke mokraćnog mjehura i endotel krvnih žila mozga. Kod životinja prisutnost TRPV1 kanala dokazana je u stanicama srca, jetre, bubrega, slezene i pluća (Rosenbaum i Simon, 2007).

2. OBRAZLOŽENJE TEME

Kapsaicin je aktivna sastavnica ljute papričice (rod Capsicum, Solanaceae) s analgetskim svojstvima. Od svog otkrića koristi se kao homeopatski lijek za liječenje boli. Sustavni pregledi znanstvene literature potvrđuju da je kapsaicin doista koristan u liječenju različitih kroničnih bolnih stanja, a novija istraživanja ukazuju i na velik potencijal kapsaicina za sistemsko liječenje drugih bolesti kao što su pretilost, dijabetes i metabolički sindrom no još uvijek nema dovoljno znanstvenih dokaza koji bi opravdali njegovu upotrebu. Ipak, potrebno je provesti dodatna istraživanja kako bi se detaljnije istražila učinkovitost primjene, optimalni režimi doziranja kao i moguće nuspojave u pojedinim indikacijama.

Cilj ovog rada je dati pregled najnovijih saznanja o mehanizmu djelovanja kapsaicina, raspoloživim dokazima o učinkovitosti primjene u različitim indikacijama te potencijalnim štetnim učincima. Rezultati ovog istraživanja olakšati će adekvatno savjetovanje pacijenata o primjeni kapsaicina u terapiji različitih oboljenja u svakodnevnoj ljekarničkoj praksi.

3. MATERIJALI I METODE

U ovom teorijskom diplomskom radu prikazani su učinci kapsaicina, glavnog aktivnog sastojka čili papričice. Pretraživanjem recentne znanstvene i stručne literature istražene su najnovije indikacije za korištenje pripravaka s kapsaicinom. Poseban naglasak stavljen je na mehanizam djelovanja kapsaicina i potencijalne toksičnosti što je iznimno važno prilikom savjetovanja pacijenata. U tu svrhu korištene su stručne knjige te stručni i znanstveni radovi koji su pretraživani u bibliografskim bazama podataka (Pubmed, Cohrane, Science Direct, ACS Publications) pomoću sljedećih ključnih riječi: capsaicin, cancer, pain, arthritis, gastrointestional health, chili pepper, weight loss. Za izradu rada korišten je program Microsoft Office Word 365 (Microsoft, Seattle, WA, SAD).

4. REZULTATI I RASPRAVA

Čili papričica sadrži preko 200 sastavnica koje su pokazale određen utjecaj na ljudsku fiziologiju. Sadrži kapsaicinoide koji joj daju prepoznatljiv okus, ali i antioksidanse, vitamine te karotenoide (Maji i Banerji, 2016). Najviše pozornosti posvećeno je kapsaicinoidima koji, osim svog djelovanja na modulaciju osjećaja boli pokazuju utjecaj na kontrolu tjelesne mase, reumatoidni artritis (Richards, Whittle i Buchbinder, 2012), glavobolje (Matharu, 2010), rinitis (Singh i Bernstein, 2014) i kardiovaskularni sustav. Kapsaicin pokazuje i protutumorsko djelovanje kao i antioksidativno djelovanje te sposobnost vezanja metala (Dairam i sur., 2008) i pozitivan učinak na zdravlje gastrointestinalnog sustava (Maji i Banerji, 2016). No, kapsaicin je potentan iritans te ako dođe u kontakt sa sluznicom može uzrokovati jaku iritaciju, bol i paleći osjećaj te je stoga potreban oprez pri korištenju.

4.1. ČILI PAPRIČICA KAO HRANA ZA GUBITAK TJELESNE MASE

Prekomjerna tjelesna masa je rizičan faktor za obolijevanje od brojnih bolesti kao što su kardiovaskularne bolesti, autoimune bolesti, dijabetes i karcinom. Do porasta tjelesne mase dolazi pri pozitivnom energetskom balansu, tj. kada unos energije putem hrane bitno nadmašuje energiju potrebnu za bazalni metabolizam i fizičku aktivnost. Zbog modernog, sjedilačkog načina života ta pojava je sve prisutnija u našoj svakodnevnici. Tjelesnu masu je moguće regulirati smanjenjem unosa hrane ili povećanjem tjelesne aktivnosti, ali i poticanjem termogeneze uzrokovane hranom. Upravo se čili papričica od davnina koristi za reguliranje tjelesne mase, no fiziološki odgovor na prisutnost bioaktivnih sastavnica čili papričice je i dalje tema brojnih istraživanja (Varghese i sur., 2017). Do sada su proučavani učinci čili papričice na ljudski metabolizam, energetski balans i produkciju inzulina.

Rezultati studija ukazuju da su glavni putovi kojima čili papričica sudjeluje u regulaciji tjelesne mase: metabolizam masti, povećanje potrošnje energije i termogeneza.

4.1.1. Utjecaj kapsaicina na RQ i RER

Respiracijski koeficijent (RQ) je veličina kojom procjenjujemo razine bazalnog metabolizma, a proizlazi iz omjera količine proizvedenog CO_2 i količine utrošenog O_2. RQ ovisi o vrsti makro nutrijenata koja se metabolizira pa tako iznosi maksimalno 1 pri metabolizmu ugljikohidrata, a snižava se pri metabolizmu masti. Osim vrste nutrijenata koji se metaboliziraju, RQ koeficijent ovisi i o energetskom balansu pojedinca te razini inzulina i osjetljivosti ciljnih stanica na inzulin. Poznato je da se prilikom gubitka tjelesne težine, RQ snižava (Hainer i sur., 2000). Redovita konzumacija čili papričice dovodi do 30 %-tnog sniženja RQ (Galgani, Ryan i Ravussin, 2010). RER (engl. *respiratory exchange ratio*) vrijednost usko je povezana sa RQ i služi kao procjena RQ vrijednosti jer se RQ može izračunati samo na razini stanice. RER odgovara volumenu izdahnutog CO_2 i volumena udahnutog O_2.

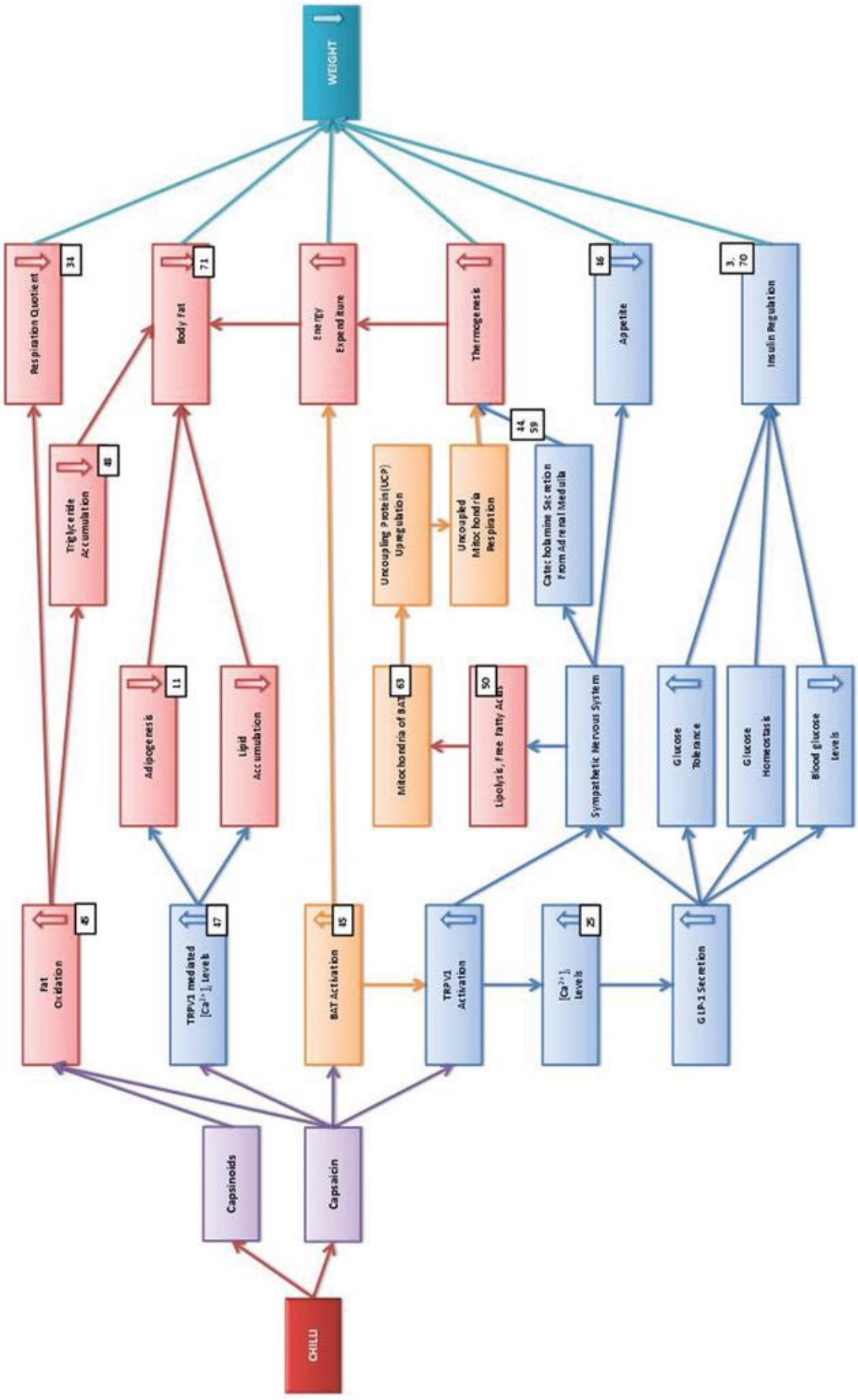
Kapsaicin iz čili papričice potiče potrošnju energije i termogenezu uzrokovanu hranom najvjerojatnije β-adrenergičnom stimulacijom i promjenom respiratornog kvocijenta, odnosno promjenom supstrata oksidacije s ugljikohidrata na masti (Ludy i Mattes, 2011). Posljedica povećane lipidne oksidacije i oksidacije lipoproteina je upravo gubitak tjelesne mase (Vasankari i sur., 2001). Ahuja i Ball su u svom istraživanju potvrdili razinu oksidacije lipoproteina te ustvrdili da redovita konzumacija čili papričice povećava razinu lipidne oksidacije (Ahuja i Ball, 2006) te da su navedeni efekti bili izraženiji kod ispitanika čija je prehrana bila bogata mastima za razliku od ispitanika čija je prehrana bila bogata ugljikohidratima. Također, studije pokazuju da konzumacija kofeina i kapsaicina dovodi do trenutnog snižavanja lipidne oksidacije, no isto tako da se ona povećava dok su ispitanici u snu (Yoshioka i sur., 2001). Ohyama i suradnici su nadalje zaključili da se kombinacijom tjelovježbe i konzumacije čili papričice poboljšava metabolički profil ispitanika, što uključuje regulaciju razine kolesterola u plazmi i poticanje oksidativne fosforilacije i oksidacije masnih kiselina u mišićnom tkivu (Ohyama i sur., 2015). Autori su također primijetili povećanu razinu lipolize u smeđem adipoznom tkivu što su utvrdili praćenjem razina cAMP i protein kinaze A u tkivu (Ohyama i sur., 2015). Osim toga, utvrđena je smanjena veličina adipoznih stanica u bijelom adipoznom tkivu i smanjena učestalost pojave masne jetre kod ispitanika koji su kombinirali tjelovježbu i konzumaciju čili papričica.

Također, dokazano je da kapsaicin ima sposobnost aktiviranja nekoliko signalnih putova koji su korisni u regulaciji tjelesne mase i to prvenstveno preko TRPV1 receptora. Naime, porastom koncentracije unutarstaničnog Ca^{2+} dolazi do smanjenja adipogeneze i posljedično smanjenog nakupljanja masti (Chen i sur., 2015).

4.1.2. Kapsaicin i termogeneza

Termogeneza inducirana hranom bitno pridonosi povećanju potrošnje energije. Konzumacija čilija dokazano povećava termogenezu induciranu hranom te tako utječe na gubitak tjelesne mase (Yoshioka i sur., 1999). Ludy i Mattes također potvrđuju da konzumacija čili papričice potiče termogenezu, no u većoj mjeri kod neredovitih potrošača čili papričice (Ludy i Mattes, 2011). Porast potrošnje energije nije primijećen u istraživanju Ahuja i suradnika kod ispitanika s povećanim indeksom tjelesne mase (ITM > 26) što je vjerojatno posljedica smanjene postprandijalne razine inzulina (Ahuja i sur., 2006). Porast je primijećen kod ispitanika koji su prakticirali prehranu bogatu mastima ili ugljikohidratima (Ludy i Mattes, 2011). U istraživanju Varghese i suradnika zabilježen je porast tjelesne temperature nakon konzumacije čili papričice koji je bio neovisan o prehrambenim navikama što ukazuje na povećanje termogeneze (Slika 5). Najveće promjene tjelesne temperature primijećene su 10−60 min nakon konzumacije čili papričice (Varghese i sur., 2017).

Povećana potrošnja energije rezultat je i djelovanja sastavnica čili papričica na smeđe adipozno tkivo, a djelovanje je slično kao izlaganje niskim temperaturama (Saito i Yoneshiro, 2013). Aktivacijom TRPV1 kanala dolazi do porasta termogeneze nepovezane s drhtanjem (engl. *non-shivering thermogenesis*) te je pokazano da konzumiranje čili papričica tijekom 6 tjedana ima sličan učinak na termogenezu kao i učestalo izlaganje hladnom vremenu. Zanimljivo je da je konzumacija kapsaicinoida koji nisu ljuti također dovela do povećane termogeneze što ukazuje na mogućnost postojanja više signalnih putova djelovanja na proizvodnju topline.



Slika 5 Signalni putevi aktivirani kapsaicinom koji dovode do smanjenja tjelesne mase (Varghese i sur, 2017)

4.1.3. Čili papričica i apetit

Ujednačeni ili negativni energetski balans može se postići i smanjenjem apetita i posljedično smanjenim unosom hrane. Apetit je reguliran parasimpatikusom i simpatikusom na koje unos čili papričice ima dokazane učinke. Naime, čili papričica stimulira aktivnost simpatikusa koja je odgovorna za povećanje pulsa i porast krvnog tlaka (Bray, 1993). Također je dokazano da čili papričice smanjuju želju za konzumacijom masne, slatke i slane hrane, koja je najčešći uzroke prekomjernog unosa energije putem hrane te da je efekt izraženiji kod povremenih potrošača čili papričica (Ludy i Mattes, 2011). Reinbach i suradnici su dokazali da je navedeni učinak na apetit i sitost izraženiji kod ispitanika koji su već bili u negativnom energetskom balansu (Reinbach i sur., 2009). Također je dokazan poboljšan učinak čili papričice na unos energije hranom uz istovremenu konzumaciju zelenog čaja (Yoshioka i sur., 2001; Reinbach i sur., 2009).

Postoje dokazi i da čili papričice imaju sposobnost snižavanja hormona grelina, odgovornog za poticanje apetita djelujući na arkuatne jezgre hipotalamusa, regije za koju je poznato da kontrolira unos hrane (Yuan i sur., 2016).

4.1.4. Uloga čili papričice u regulaciji inzulina u krvi

Povećana tjelesna masa može biti rezultat nepovoljne razine hormona inzulina u krvi uzrokovane inzulinskom rezistencijom i postprandijalnom hiperinzulinemijom. Postoje dokazi koji ukazuju da bioaktivne sastavnica čili papričice imaju potencijal regulacije lučenja hormona inzulina što je preduvjet za prevenciju razvoja inzulinske rezistencije. Čak i povremena konzumacija čili papričica se pokazala učinkovitom za smanjenje hiperinzulinemije kod pretilih ispitanika (Ahuja i sur., 2006). Studija Yuana i suradnika pokazuje da čili papričica smanjuje koncentraciju glukoze u krvi, a povećava razinu inzulina (Yuan i sur., 2016).

Čili papričica očito djeluje na nekoliko različitih načina na ljudski metabolizam koji zajedno imaju povoljan učinak na kontrolu tjelesne mase. Osim djelovanja na ljudski metabolizam i energetski balans, izgledno je da čili papričice poboljšavaju kontrolu razine inzulina (Li, Wang i Xiao, 2014) što sve zajedno objašnjava upotrebu čili papričice za gubitak tjelesne mase. No, navedeni efekt je izraženiji kod povremenih potrošača, što ukazuje na mogućnost pojava desenzibilizacije, tj. stvaranja tolerancije.

Slijedom svega navedenog, izgledno je da čili papričica može biti korisna kao pomoć u borbi protiv pretilosti, dijabetesa i ostalih poremećaja metabolizma u kombinaciji sa

zdravom prehranom i redovitom tjelovježbom. No, iako konzumacija čili papričice ima općenito povoljan učinak na ljudski metabolizam, još uvijek se ne zna u kojem obliku i koliko često bi čili papričicu trebalo konzumirati te koje su potencijalne nuspojave korištenja. Upravo na ta pitanja je potrebno dati odgovor kvalitetnim istraživanjima kako bi se pripravci s kapsaicinom sa sigurnošću mogli preporučivati u ljekarničkoj praksi.

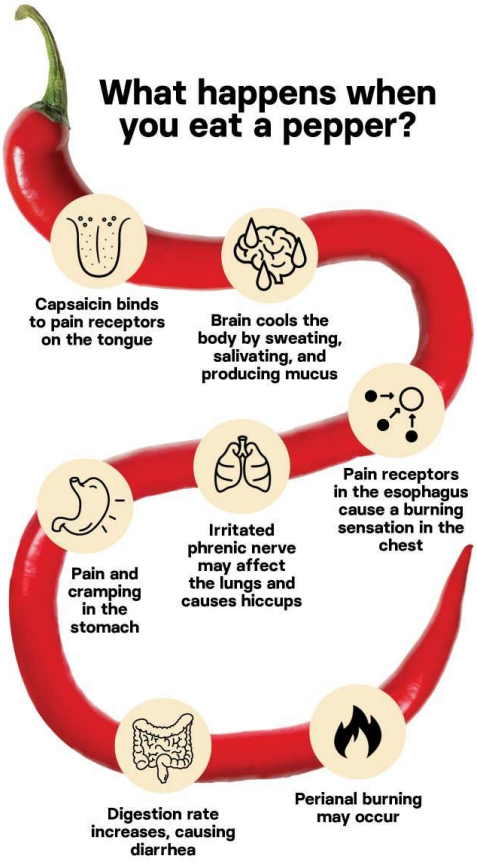
4.1.5. Kombinacija čilija i drugih namirnica

Utjecaj čilija na metabolizam i potrošnju energije dobro je opisan u znanstvenoj literaturi. No, međudjelovanje čili papričica i drugih namirnica i njihov potencijalan sinergistički učinak do sada nisu u potpunosti istraženi. Dosadašnja istraživanja su pokazala da kombinacija čili papričice i senfa potiče metabolizam i za do 25 %. Također, nekoliko studija je ispitivalo utjecaj triglicerida srednje dužine (MCT) i čili papričice na potrošnju energije i oksidaciju masti. Kako bi istražili moguće sinergijsko djelovanje kod zdravih dobrovoljaca znanstvenici su pratili promjene njihove tjelesne mase, potrošnju energije u mirovanju, subjektivni osjećaj sitosti, termogenezu nakon obroka te ukupnu potrošnju energije. Kako bi utvrdili da je uzrok zabilježenih promjena upravo sinergističko djelovanje čili papričica i MCT-a, ispitanici su bili podijeljeni u 4 testne skupine. 1. grupa konzumirala je obroke s dodatkom čilija i MCT-a, 2. grupa konzumirala je obroke samo s dodatkom čilija, 3. grupa konzumirala je obroke s dodatkom samo MCT-a, dok je 4. grupa konzumirala obroke bez MCT-a i čilija. Testnom obroku dodavano je oko 30 g mješavine čilija koja je odgovarala količinama čilija korištenim u prijašnjim studijama. Također je dodavano 18,4 g MCT-a što je količina koja je pokazala povoljan utjecaj na termogenezu uzrokovanu hranom. Placebo obroci sadržavali su suncokretovo ulje umjesto MCT-a, a umjesto čilija korištena je mješavina paprike i glukoze. Potrošnja energije nakon obroka povećala se prilikom konzumacije svih obroka, ali najveći porast zabilježen je upravo kod skupine koja je konzumirala čili i MCT. Vrhunac porasta potrošnje energije događao se 1 do 2 sata nakon konzumacije obroka. Razina oksidacije nije varirala od obroka do obroka, ali su primijećene razlike u vremenu porasta oksidacije. Razina oksidacije masti poslije obroka je porasla, u početku kod obroka sa čilijem i MCT-om te paprikom i MCT-om, ali ne u obrocima s paprikom i suncokretovim uljem te čilijem i suncokretovim uljem. U kasnije spomenutim obrocima se razina oksidacije masti smanjila u prvih sat vremena, a tek kasnije se ona postupno povećavala. Razina oksidacije ugljikohidrata se početno povećala s time da su najveći porasti zabilježeni pri konzumacija obroka bez MCT-a. Za sve obroke osjećaj sitosti

nakon jela porastao je trenutno te se postupno smanjivao. Nisu primijećene razlike među testnim skupinama u stupnju osjećaja sitosti. Usporedbom s kontrolnim obrokom, primijećen je kumulativan efekt na termogenezu uzrokovanu hranom s porastom od 51 % kod obroka s čilijem i MCT-om naspram 7,0 %−10,6 % u kontrolnim obrocima. Zaključak studije je da se dodatkom čilija i MCT-a obrocima, djelovanjem na termogenezu, može s vremenom ostvariti pozitivan učinak na gubitak tjelesne mase i održavanje zdrave tjelesne težine (Clegg, Golsorkhi i Henry, 2013). Rezultati navedenih studija sugeriraju veliki potencijal čili papričice u održavanju zdravlja i prevenciji bolesti uzrokovanih prekomjernom tjelesnom masom. No, za potvrdu potencijalnog pozitivnog učinka, potrebno je ispitati međudjelovanja čili papričica i ostalih sastavnica svakodnevne prehrane.

4.2. UTJECAJ KAPSAICINA NA PROBAVNI SUSTAV

Neki od utjecaja čili papričice na probavni sustav su dobro poznati, dok se ostali još istražuju. Najspecifičniji utjecaji su zasigurno paleći okus u ustima i povećana produkcija sline, no konzumacija čili papričice isto tako može biti uzrok neugodnog osjećaja u abdomenu i dijareje (Slika 6).



Slika 6 Utjecaj kapsaicina na gastrointestinalni sustav

(https://www.buzzfeednews.com/article/carolinekee/worlds-hottest-peppers-health-benefits)

Nekoliko studija na životinjama je pokazalo da se konzumacijom čilija mijenja protok krvi u tankom crijevu i želučanoj sluznici, te da dolazi do pojačane sekrecije želučane kiseline i do promjena u samom motilitetu GIT-a. Također, dokazano je da visoke doze čilija ekscitiraju te selektivno degeneriraju male aferentne živce prisutne u GIT-u životinja.

Studije provedene na ljudima provedene su na relativno malom broju ispitanika te su rezultati različitih studija kontradiktorni. Neke studije govore o varijabilnoj promijeni tranzita kroz GIT. U jednoj studiji ispitana je promjena gastričkog pražnjenja, tranzit hrane kroz tanko crijevo te cjelokupni tranzit. Rezultati su pokazali da konzumacija čili papričica nije imala utjecaj na ukupno gastričko pražnjenje, ali vrijeme potrebno za 50 %-tno pražnjenje

želudca je bilo duže. Ukupni tranzit kroz GIT procijenjen je radiografski, markerima prisutnima u stolici. Pratila su se vremena prve detekcije markera te vremena detekcije polovice markera. Rezultati studije su ukazali da je brzina želučanog pražnjenja bila smanjena dok je cjelokupni tranzit bio ubrzan te da efekti čilija variraju o dozi (Singh i Mandal, 2015).

U studiji na 144 muška štakora ispitan je moguć utjecaj čilija na razvoj karcinoma u probavnom sustavu zbog utjecaja na motilitet probavnog sustava. Štakorima je prije ispitivanja uskraćena hrana tijekom 24 sata dok im je voda bila dostupna. Test je obavljen radiografski pomoću mjerenja markera prisutnih u stolici nakon obroka. Obrok se sastojao od ugljikovog praha sa hidroksipropil-metilcelulozom koja je otopljena u vodi ili u otopini kapsaicina. Kao radioaktivni marker služio je natrijev kromilat. Da bi se ispitalo želučano pražnjenja i tranzit hrane kroz želudac i tanko crijevo, štakori su žrtvovani nakon 20 minuta, a stupanj gastrointestinalnog tranzita praćen je pomoću duljine puta koji je prošao ugljikov prah. Ispostavilo se da je 200 mg čili praha usporilo brzinu želučanog pražnjenja u 10. i 20. minuti dok je kod štakora koji su primili 100 mg čili praha primijećena značajna razlika u pražnjenju nakon 10 minuta. Zaključeno je da čili, tj. kapsaicin usporio želučano pražnjenje kod štakora dok nije imao učinak na cjelokupni tranzit (Kang i sur, 1993).

Iako je prvobitno bilo pretpostavljeno da česta upotreba čilija u prehrani dovodi do povećanog rizika od nastanka čira na želudcu, novija istraživanja pokazuju suprotno. Szolcsanyi i Bartho prvobitno su ustvrdili da su niske doze kapsaicina inhibirale nastanak čireva 4 sata nakon unosa, iz čega su zaključili da živčani završetci osjetljivi na kapsaicin imaju protektivnu ulogu na želučanu sluznicu (Szolcsányi i Barthó, 2001). Studije nakon ove, potvrdile su i vizualizirale zaštitni efekt kapsaicina na stimulaciju protoka krvi kroz želučanu sluznicu, GMBF-a (engl. *Gastric Mucosa Blood Flow*) što dovodi do inhibiranog lučenja kiseline i poticanja sekrecije sluzi. U istraživanju na ljudima koji je vodio Satyanarayana ustvrđeno je da kapsaicin ne utječe na bazalnu sekreciju kiseline, te nije primijećen porast lučenja kiseline (Satyanarayana, 2006). Kapsaicin unesen u probavni trakt nije imao efekta na lučenje kiseline kad je pH okoline bio 6,0 dok je pri pH 3,0 smanjio njeno lučenje. I u ovoj studiji je primijećeno je povećanje protoka krvi kroz stijenku želučane sluznice.

Čili može izazvati paleći osjet u trbušnoj šupljini nakon redovite trodnevne konzumacije. Ta činjenica sugerira da čili ima utjecaj na senzitizaciju crijeva te da je kao takav pogodan za proučavanje preosjetljivosti crijeva povezane s kemijskim sastavom hrane kod pacijenata sa sindromom iritabilnog crijeva (Gonlachanvit, Mahayosnond i Kullavanijaya, 2009). Zbog toga su Gonlachanvit i suradnici proveli istraživanje s ciljem

ispitivanja utjecaja čilija na postprandijalne simptome kod pacijenata sa IBS-om (engl. *irritable bowel syndrome;* sindrom iritabilnog crijeva). IBS je rekurentna pojava osjećaja nelagode ili boli praćena s boli prilikom defekacije, promjenom frekvencije ili konzistencije stolice. Nepoznate je etiologije, ali postoje naznake da je uzrok i fiziološki i psihosocijalni (Lacy i sur., 2016). Studija je uključivala 20 pacijenata sa IBS-om te 38 zdravih dobrovoljaca. Da bi utvrdili utjecaj čilija, sudionicima su nakon procjene gastrointestinalnih simptoma davana 3 različita obroka. Jedan obrok sastojao se od standardnog obroka sa kapsulom placeba, drugi se sastojao od začinjene hrane dok je u treći standardni obrok dodan čili prah u obliku kapsule. Da bi procijenili pokazuju li pacijenti sa IBS-om preosjetljivost na čili, njihovi rezultati uspoređeni su sa zdravim dobrovoljcima. Simptomi IBS-a procijenjeni su 5 minuta prije jela, odmah nakon konzumacije obroka te svakih 15 minuta kroz 2 sata. Rezultati su pokazali da je više sudionika s IBS-om prijavilo paleći osjećaj u abdomenu te dijareju naspram zdravih dobrovoljaca, ali nije pokazana znatna razlika u jačini simptoma ni konzistenciji stolice (Gonlachanvit, Mahayosnond i Kullavanijaya, 2009).

Slijedom svega navedenog, jasno je da je potrebno provesti dodatna kvalitetna klinička ispitivanja kako bi se moglo potvrditi da je upotreba kapsaicina opravdana u liječenju bolesti probavnog sustava, tj. da pozitivno djelovanje nadmašuje potencijalne nuspojave.

4.3. KAPSAICIN I OSJETILO BOLI

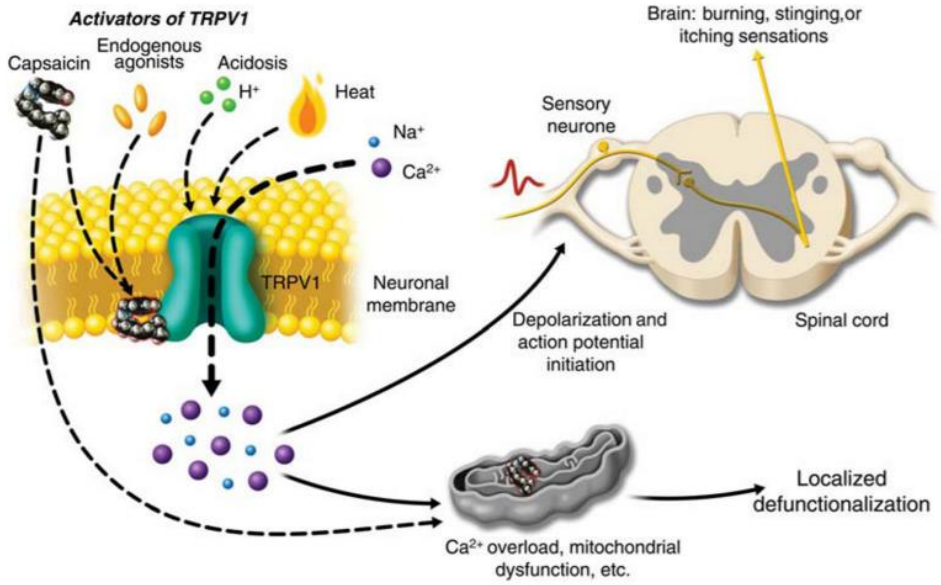
Kapsaicin se od svog otkrića koristi kao homeopatski lijek za liječenje boli. Prva izvješća o njegovim svojstvima ublažavanja boli pojavila su se sredinom 1850-ih te su od tada u upotrebi različiti pripravci kapsaicina za liječenje raznih kroničnih bolnih stanja. Znanstveno je dokazano da je kapsaicin učinkovit u liječenju različitih stanja uključujući:

- neuropatsku bol
- postherpetičnu neuralgiju
- osteoartritis
- kroničnu mišićno-koštanu bol
- sindrom boli nakon mastektomije
- sindrom gorućih usta
- preaktivan mjehur
- gastropatiju
- postoperativnu mučninu i povraćanje
- pruritus
- pruritus ani
- postoperativnu upalu grla
- poboljšanje osjetljivosti refleksa kašlja u bolesnika s anamnezom disfagije i drugih poremećaja povezanih s gutanjem
- mukozitis izazvan kemoterapijom i radioterapijom.

4.3.1. Mehanizam utjecaja kapsaicina na bol

Potencijalno štetne mehaničke, toplinske i kemijske podražaje otkrivaju živčani završeci zvani nociceptori, koji se nalaze u koži, na unutarnjim površinama kao što su površine zglobova i u nekim unutarnjim organima. Nakon stimulacije nociceptora adekvatnim podražajem, signal putuje do viših dijelova mozga, somatičkim ili visceralnim putom boli (Slika 7). Somatički put je odgovoran za prijenos signala iz kože, mišića, zglobova i kostiju dok visceralnim putom putuju signali iz unutarnjih organa kao što su srce, pluća i organi GIT-a. Lijekovi kao što su ibuprofen i paracetamol učinkoviti su lijekovi protiv bolova, ali dugotrajna upotreba može uzrokovati nuspojave. Ljudi koriste eterična ulja i biljne pripravke kao prirodne lijekove protiv bolova stotinama godina. Čili papričica tradicionalno se koristi u

terapiji boli širom Amerike, Azije i Afrike, a s otkrićem TRPV1 receptora, kapsaicin i njegovi analozi su privukli pozornost znanstvenika zbog njihove potencijalne uloge kao djelatne tvari u terapiji boli. Kapsaicin iz čili papričice ima potencijal olakšati bol pri kroničnim stanjima kao što su reumatoidni artritis, osteoartritis i dijabetička neuropatija pa su neki topikalni pripravci sa kapsaicinom uključeni u nacionalne farmakopeje. Osim toga, pripravci sa kapsaicinom mogu se koristiti u terapiji boli uzrokovane psorijazom, poremećajem mjehura, svrbežom ili mastektomijom.



Slika 7 Mehanizam depolarizacije senzornih neurona kapsaicinom (Anand i Bley, 2011)

Podgrupa senzoričkih neurona naročito je osjetljiva na kapsaicin. Ekscitacija kapsaicinom u tim neuronima uzrokuje desenzitaciju, ekscitaciju ili čak neurotoksičnost. Međutim, u terapijskim dozama slučajevi neurotoksičnosti nisu primijećeni. Raznolikost odgovora ovih neurona zanimljiva je znanstvenicima jer jačina odgovora na stimulaciju kapsaicinom i njegovim analozima nije proporcionalna njihovoj ljutini. Kapsaicin pobuđuje podgrupe senzoričkih neurona u dorzalnom korijenskom ganglionu ili trigeminalnom ganglionu. Oni su najčešće peptidergični i malog promjera sa tankim nemijeliziranim vlaknima. Najveću osjetljivost na vanilioide je pokazala supstancija P (Burks, Buck i Miller, 1985; Holzer, 1991). Za pobuđivanje ovog receptora potrebne su najmanje dvije molekule kapsaicina.

Nekoliko studija koje su u fokusu imale ulogu kapsaicina u terapiji boli pokazuju da TRPV1 receptori sudjeluju u ljudskoj percepciji boli. Studije izvedene na miševima su pokazale da injektiranjem kapsaicina dolazi do termalne i mehaničke hiperalgezije (Fattori i sur, 2016). To za posljedicu ima iscrpljivanje zaliha medijatora boli na periferiji što uzrokuje

sprječavanje osjeta boli. U početku se ovaj mehanizam smatrao glavnim uzrokom smanjenja osjećaja boli, ali novijim istraživanjima ustanovljeno je suprotno. Ispostavljeno je da je analgezija uzrokovana kapsaicinom uglavnom posljedica gubitka funkcije somatičkih živčanih vlakana. Gubitak funkcije uzrokovan kapsaicinom ujedno smanjuje dostupnost potrebnih neuropeptida odgovornih za nocicepciju, ali i uzrokuje gubitak membranskog potencijala. Zbog preopterećenja Ca^{2+} ionima zbog aktivacije TRPV1 receptora, gubi se integritet membrane.

Višestrukom topikalnom aplikacijom kapsaicina dolazi do degeneracije živčanih vlakana u koži, a kao posljedica se smanjuje osjećaj boli. Početni osjećaj boli nastao aplikacijom kapsaicina nastaje vrlo brzo, a intenzitet boli se postupno smanjuje i nestaje nakon 20 minuta. Na mjestu administracije kapsaicina, zbog desenzitizacije ili gubitka funkcije živčanih vlakana nastaju regije hipoalgezije, odnosno smanjenog osjećaja boli (Fattori i sur, 2016). Prilikom percepcije visceralne boli, kapsaicin je ovisan o rasporedu TRPV1 receptora. U normalnim okolnostima, kapasaicinu su dostupni samo receptori prisutni na živčanim završecima mukoze u GIT-u, dišnim putovima i oku.

Kapsaicin iz papričice korišten je u terapijske svrhe uglavnom u obliku topikalnog pripravka. Tako npr. u SAD-u je odobren pripravak s kapsaicinom u obliku dermalnog flastera za terapiju lokalne boli. Dermalni flaster sa 8 % kapsaicina pokazao se sigurnim i djelotvornim u kontroli neuropatske boli sa zabilježenim poboljšanjem kvalitete života, sna i smanjenjem intenziteta boli. Dermalni flaster sa kapsaicinom pokazao se učinkovit kod terapije postherpetičke neuralgije i polineuropatija povezanih sa virusom HIV-a. Istraživanjem iz 2017. godine pokazana je jednaka učinkovitost topikalne primjene sa visokom dozom kapsaicina i druge postojeće terapije kronične boli (Derry i sur., 2017). Osim dermalne primjene, postoje i pripravci za sistemsku primjenu koji su u fazi kliničkih ispitivanja. Visokopročišćeni kapsaicin koristio bi se za terapiju dugoročnog olakšanja boli uzrokovane intrametatarzalnim neuronima, epikondilitisa i poodmaklog stadija osteoartritisa. No, većina dosadašnjih ispitivanja pokazala su djelovanja na krvni tlak i puls, ali ne i na bol.

Analog kapsaicina, polivinil (N-palmitoil vanilamid) također je korišten u istraživanjima terapija boli. Pokazao je manje neželjenih utjecaja na tjelesnu temperaturu i bronhokonstrikciju u odnosu na kapsaicin. Nema ljuti, paleći okus, a sporije aktivira TRPV1 receptor, te ga jače desenzitizira. Prisutan je tek u malim količinama u čili papričicama. Stoga se ovaj analog također može koristiti u terapiji boli, ali su potrebna dodatna istraživanja za potvrdu njegove sigurnosti i učinkovitosti primjene.

Kapsaicin selektivno stimulira osjetilne neurone te je zato povezan s ljudskom

percepcijom boli. Još prije otkrića njegovog receptora, u studijima na životinjama je intradermalnom injekcijom pokazana primarna i sekundarna hipersenzitivnost na bol. Kasnija istraživanja otkrivaju da kapsaicin stimulira nociceptore te potiče protok Ca^{2+} iona u spinalnom gangliju. Nadalje, otkrićem TRPV1 receptora dodatno je razjašnjena čovjekova percepcija boli te je omogućeno daljnje razvijanje lijekova koji bi mogli biti korisni u terapiji boli. Danas, modeli koji u fokus stavljaju bol uzrokovanu kapsaicinom mogu biti korisni prilikom proučavanja mehanizama boli i testiranja novih lijekova u terapiji boli. Model baziran na boli uzrokovanom kapsaicinom korišten je u svrhu pojašnjenja uloge reaktivnih kisikovih specija (ROS, engl. *reactive oxygen species*) u centralnoj senzitizaciji. Kao posljedica izlaganja ROS-ovima primijećena je smanjena aktivacija neurona u dorzalnom rogu leđne moždine (Fattori i sur, 2016). Smanjena aktivacija neurona praćena je primarnom i sekundarnom analgezijom te smanjenom osjetljivošću na kapsaicin. Kod sindroma iritabilnog crijeva, kapsaicin se pokazao korisnim u shvaćanju mehanizma nastanka boli. Nociceptivna živčana vlakna podložna su agonistima TRPV1 receptora te su zbog toga meta u kreiranju terapija abdominalne boli.

Visoke i ponovljene doze kapsaicina induciraju bol koja kasnije prelazi u analgeziju. Gubitak osjetljivosti na bol primijećen je i pri izlaganju toplini, ali i pri kemijskim i mehaničkim podražajima. Intratekalnom injekcijom proizvodi dugotrajnu analgeziju zbog deplecije supstancije P. Kod pacijenata sa posherpetičkom neuralgijom, topikalna aplikacija kapsaicina bitno umanjuje bol tijekom 12 tjedana primjene. Kapsaicin može pokazati korisnost i u terapiji boli kod pacijenata oboljelih od karcinoma. Oralni mukozitis javlja se u 40 do 70 % pacijenata na radioterapiji ili kemoterapiji. Obilježavaju ga ulcerativne, crvene i erodirane regije na usnoj mukozi. Klasični oblici terapije boli kao što su topikalni anestetici ili sistemski analgetici ostvaruju malen uspjeh. Kapsaicin kao aktivan sastojak pripravka u obliku lizalice pokazao je umjereno smanjenje osjećaja boli kod pacijenata oboljelih od karcinoma. Učinak ostvaruju zbog desenzitizacije neurona na mjestu primjene. Ipak, smanjeni osjećaj boli bio je kratkotrajan i nepotpun (Berger i sur., 1995).

4.3.2. Utjecaj kapsaicina na osteoartritis

Osteoartritis jedan je od najučestalijih oblika poremećaja funkcije zglobova. Zbog djelovanja mnogo različitih čimbenika osteoartritisa, njegova je kompleksnost usporila postavljanje odgovarajuće terapije ublažavanja boli. Terapija boli uzrokovana osteoartritisom uključuje analgetike, kirurške zahvate, edukaciju i smanjenje tjelesne težine te korištenje raznih dodataka prehrani kao što su kondroitin ili glukozamin. Učinkovitost ovih metoda liječenja varira od osobe do osobe, ali su uglavnom male učinkovitosti. Međutim, kapsaicin pokazuje učinkovitost u ublažavanje boli uzrokovane osteoartritisom.

Tipično, kapsaicin se u terapiji osteoartritisa primjenjuje topikalno, u koncentracijama od 0,025 % do 0,075 %, za razliku od ostalih terapija koje se obično primjenjuju oralnim putem. Njegova učinkovitost ispitana je u nekoliko istraživanja. Trajanje ispitivanje iznosilo je od 4 do 12 tjedana, a uključivalo je ispitanike starije životne dobi sa najmanje umjerenom boli. Rezultati su bili konzistentni te zaključuju da tijekom 4 tjedna kontinuirane primjene, kapsaicin pokazuje pozitivne rezultate. Ispitanici koji su koristili pripravak kapsaicina imali su 40 % veću vjerojatnost prijave poboljšanja njihovog stanja u odnosu na kontrolnu skupinu. Dostupni dokazi ukazuju da je terapija koja uključuje kapsaicin efikasna u smanjenju intenziteta boli. Terapija se pokazala sigurnom, a ispitanici su pokazali dobru toleranciju te nisu zabilježene pojave sistemske toksičnosti (Guedes, Castro i Brito, 2018). Kao najčešća nuspojava primjene prijavljivan je osjećaj paljenja na mjestu aplikacije. Najčešće se javljao tijekom 1. tjedna primjene te je njegova učestalost opadala tokom vremena. Zbog načina primjene, kapsaicin se apsorbira kroz kožu na mjestu primjene što umanjuje rizik od interakcija s drugim lijekovima. Prikladniji je oblik terapije kod pacijenata s naglašenijom neuropatskom boli (McCarthy i McCarty, 1992).

Upotreba kapsaicina u terapiji boli je do sada najviše istražen učinak kapsaicina i definitivno je opravdana njegova primjena u terapiji, unatoč poznatim nuspojavama. Daljnja istraživanja će zasigurno biti usmjerena ka analozima kapsaicina koji bi mogli imati jednako ili bolje djelovanje uz manje nuspojava.

4.4. UTJECAJ KAPSAICINA NA KARCINOM

Karcinom je uzrokovan poremećajima mehanizama koji sudjeluju u reguliranju stanične proliferacije i stanične smrti. Razvoj karcinoma je rezultat prekomjerne proliferacije stanica u kombinaciji s inhibicijom stanične apoptoze, što na kraju dovodi do neravnoteže u homeostazi tkiva i nekontrolirane proliferacije stanica. Stoga, kontrola proliferacije stanica ili indukcije apoptoze stanica karcinoma je jedan od glavnih izazova u liječenju karcinoma. Pokazalo se da kapsaicin inhibira staničnu proliferaciju, inducira zaustavljanje staničnog ciklusa i pokreće apoptozu u mnogim tipovima stanica karcinoma.

Pokazano je da kapsaicin posjeduje protutumorsko djelovanje u više *in vitro* i *in vivo* ispitivanja. Doze potrebne za ostvarivanje njegovog učinka su u *in vitro* ispitivanjima bile prilično visoke, ali u *in vivo* istraživanjima nije primijećena određena štetna nuspojava nakon primjene kapsaicina u istim koncentracijama. Stoga se pretpostavlja da kapsaicin uistinu ima potencijal za postati terapeutsko sredstvu u liječenju karcinoma, no mehanizmi kojima se ostvaruje protutumorsko djelovanje se još uvijek istražuju.

4.4.1. Protutumorski mehanizmi

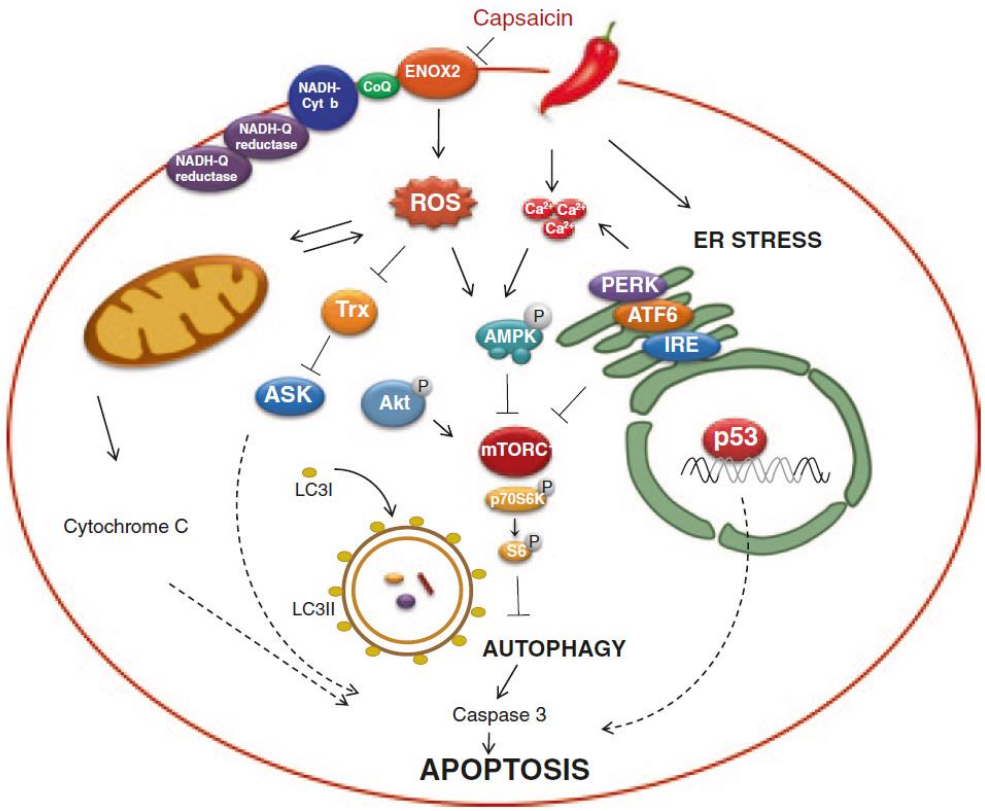
Mehanizmi pomoću kojih kapsaicin iskazuje svoje protutumorsko djelovanje još uvijek su nedovoljno istraženi. Ipak, postoji nekoliko predloženih mehanizama kojima kapsaicin sudjeluje u borbi protiv karcinoma i to poticanjem mehanizama koji stanicu karcinoma odvode u apoptozu. U nekoliko *in vivo* i *in vitro* istraživanja, kapsaicin se pokazao kao molekula s potencijalom suprimiranja rasta različitih tipova karcinoma na nekoliko načina: poticanjem aktivacije proteaza i nukleaza, mijenjanjem genske ekspresije te povećavanjem apoptoze djelovanjem na različite signalne putove (Díaz-Laviada i Rodríguez-Henche, 2014). Također, kapsaicin se pokazao kao molekula koja može utjecati na promjenu ekspresije nekoliko gena povezanih sa razvitkom tumora te pomoću nekoliko signalnih mehanizama modificirati migraciju i invaziju karcinoma. Neki putovi djelovanja su preko: djelovanja na epidermalni mezenhimalni tranzit (EMT); kinaze ovisne o adenozin monofosfatu (AMPK); signalnog puta koji uključuje metaloproteinaze matriksa (MMP); djelovanja na povišenje koncentracije unutarstaničnog kalcija; VEGF-a (engl. *Vascular endothelial growth factor*); regulacije Wnt-Hedgehog signalnog puta; tNOX (NDPH okisdaze povezane sa tumorom, engl. *Tumor-associated NADH oxidase*); utjecaja na razine

epidermalnog faktora rasta (EGFR); smanjenja razine p38 mitogenom aktivirane kinaze (MAP) (Chueh, 2013; Díaz-Laviada i Rodríguez-Henche, 2014). Poznato je da apoptozi prethodi povišenje koncentracija unutarstaničnog kalcija i reaktivnih kisikovih i dušikovih spojeva. Pretpostavlja se da bi upravo ta dva mehanizma mogla biti ključna za iskazivanje protutumorskog djelovanja kapsaicina.

Ovisnost apoptoze o koncentraciji kalcija je dobro definirana i obuhvaća porast unutarstaničnog kalcija kao i smanjenje njegove koncentracije u endoplazmatskom retikulumu. Trajno povišenje unutarstanične koncentracije kalcija aktivira različite sekundarne mehanizme koji induciraju povećanu proizvodnju reaktivnih specija kisika i dušika i u konačnici programiranu staničnu smrt. Nekoliko *in vitro* studija na različitim modelima stanica karcinoma je pokazalo da je apoptoza izazvana kapsaicinom putem povećane razine Ca^{2+}. Pokazano je da oslobađanje unutarstaničnog Ca^{2+} može biti važan regulatorni čimbenik rane apoptoze inducirane kapsaicinom jer kelatori kalcija sprječavaju smrt stanica izazvanu kapsaicinom.

Oksidativni stres može uzrokovati apoptozu stanica putevima ovisnim i neovisnim o mitohondriju. Za to su potrebni reaktivne kisikove specije (ROS) kao što su superoksid ili vodikov peroksid. Reaktivne kisikove specije (ROS), uključujući superoksid (O^{2-}), hidroksilni radikal (HO^{-}) i vodikov peroksid (H_2O_2) imaju dvostruku ulogu u staničnom okruženju. Dok su niske razine ROS-ova uključene u normalne stanične procese, višak ROS-ova uzrokuje oštećenje stanica i na kraju dovodi do stanične smrti. U većini staničnih linija pokazano je da apoptoza inducirana vanilioidima kao što je kapsaicin bila povezana sa generiranjem ROS-ova uz pomoć NDPH okisdaze. U stanicama karcinoma NDPH oksidaza je više eksprimirana nego u zdravim stanicama te se u njima nalazi poseban oblik ove oksidaze, nazvane eNOX2 koja se ne nalazi u zdravim stanicama. Prijašnji naziv eNOX2 je bio tNOX (engl. *Tumor-associated NADH oxidase*) čija se povećana ekspresija dovodi u svezu s invazivnosti i agresivnim karakteristikama karcinoma. S obzirom da je upravo taj oblik eNOX-a moguće inhibirati analozima kinona, pretpostavlja se da bi to mogao biti mehanizam kojim kapsaicin iskazuje svoje protutumorsko djelovanje. Inhibicija eNOX2 utječe na oksidativni balans tako što doprinosi nastanku oksidativnog stresa. Time se mijenja tok elektrona u membranskom kompleksu što rezultira nastajanjem superoksida i ostalih oksidansa (Hail 2013).

U *in vitro* istraživanju na staničnim kulturama je pokazano da u stanicama karcinoma gušterače dodatkom kapsaicina dolazi do porasta generiranja ROS-ova za 4 do 6 puta u odnosu na kontrolu što je povezano sa inhibicijom mitohondrijskih transportnih kompleksa elektrona (Pramanik, Boreddy i Srivastava, 2011). Testiranjem spoja sa kardiolipinom utvrđeno je da je oksidacija kardiolipina specifičnog za mitohondrij znatno veća u stanicama tretiranim kapsaicinom iz čega proizlazi da je oksidacija u mitohondrijima važna za uspješnu generaciju ROS-a. Generiranje ROS-ova potpomognuto kapsaicinom je povećalo koncentraciju pro-apopotskog proteina bax i kaspaza 9 i 3 (Slika 8). Istraživanje provedeno na miševima je pokazalo da su se u stanicama karcinoma miševa kojima je administriran kapsaicin zabilježile povećane razine glutationa i smanjena aktivnost superoksid dismutaze. Djelovanjem na mitohondrij, kapsaicin uzrokuje oksidativni stres zbog čega stanice karcinoma gušterače odlaze u apoptozu.



Slika 8 Glavni signalni putevi aktivirani kapsaicinom u tumorskoj stanici (Omar M. E. Abdel-Salam, 2014)

4.4.2. Utjecaj kapsaicina na različite vrste karcinoma

4.4.2.1. Karcinom dojke

Karcinom dojke je najčešći oblik karcinoma u žena kojih je u 2020. godini prema WHO-u (Svjetska zdravstvena organizacija) prijavljeno oko 2,3 milijuna novih slučajeva globalno. *National Cancer Institute* procjenjuje da u SAD-u svaka žena ima šansu od 20 % za razvitak raka dojke tijekom svog života. Imajući na umu sve veću prevalenciju karcinoma općenito, važno je prilagoditi postojeće terapije s ciljem povećavanja pozitivnih učinaka adjuvantne terapije. Kapsaicin se pokazao kao molekula koja uspješno usporava rast stanica tumora dojke djelujući na arest G0/G1 staničnog ciklusa i inducirajući apoptozu. Također, kapsaicin je pokazao djelovanje na indukciju autofagije u normalnim i malignim tumorskim stanicama. U nekoliko studija se zaključilo da kapsaicin inducira apoptozu u stanicama raka dojke tako da djeluje na mitohondrijski i signalni put neovisan o kaspazi ili inhibirajući NDPH oksidazu u transformiranim stanicama. U kombinaciji sa genisteinom, inhibitorima angiogeneze i fitoestrogenima, prijavljena je inhibicija karcinoma dojke modulacijom AMPK i COX-2 (Clark i Lee, 2016). Na nekoliko različitih staničnih linija karcinoma zabilježen je smanjen rast, pojačana autofagija ili apoptoza prilikom tretmana kapsaicinom. Jedan od najagresivnijeg oblika karcinoma dojke je trostruko negativni karcinom dojke. Pacijentice sa ovim oblikom karcinoma dojke ne reagiraju na tradicionalnu terapiju. Taj oblik karcinoma ne posjeduje HER-2 receptor niti receptore za estrogen i progesteron zbog čega je njegova mogućnost metastaziranja i proliferacije poboljšana. Kapsaicin se pokazao kao potencijalno sredstvo u liječenju ovog oblika karcinoma dojke i to povećavanjem koncentracije markera apotoze citokroma c, kaspaza 3 i 7 te povećanjem ekspresije PARP-a (engl. *poly-(ADP-ribose) polymerase*). Ova skupina proteina povezana je sa popravkom DNA prilikom oštećenja i ima ulogu u iniciranju apoptoze. Uz to, uzrokovao je smanjenje koncentracije ciklina D1 što je indikator aresta staničnog ciklusa u G0/G1 fazi. Kapsaicin je inhibirao fosforilaciju EGFR-a i signalnih proteina AKT i MAPK (Hwang i sur., 2011). Poticanjem apoptoze ovim mehanizmima, kapsaicin se pokazao korisnim i u borbi protiv ovog oblika karcinoma dojke.

4.4.4.2. Karcinom pluća

Karcinom pluća je jedan od najopasnijih oblika karcinoma. U 2020. godini zabilježeno je 1,79 milijuna smrtnih slučajeva uzrokovano ovim oblikom karcinoma. (Sung i sur., 2021) Epidemiološki podaci ukazuju na pozitivan utjecaj kapsaicina, ali i drugih agenasa na njegovu smanjenu incidenciju. Brown i suradnici su pokazali da kapsaicin pokazuje antiproliferativni učinak na ovaj oblik karcinoma djelujući na E2F signalni put (Brown i sur., 2010). Uspješno smanjuje štetan učinak kancerogena što je pokazano na albino miševima koji su bili izloženi kancerogenu benz[a]pirenu. 10 mg/kg kapsaicina uspješno je smanjilo abnormalne promjene od kojih su neke promjene metabolizma lipida ili razine glikoproteina što može biti dovedeno u vezu sa njegovim protektivnim učinkom. Izlaganje miševa sa karcinomom pluća podjednakoj dozi kapsaicina rezultiralo je smanjivanjem razine tumorskih markera na normalne koncentracije. U eksperimentalno induciranom karcinomu pluća u albino miševa testiran je utjecaj kapsaicina na modulaciju matriksa i proteaza. Miševima je karcinom bio induciran benz[a]pirenom, a jednoj skupini miševa apliciran je kapsaicin intraperitonealno. Kod skupine koja je dobivala kapsaicin zabilježene su povećane koncentracije komponenata izvanstaničnog matriksa kao što su kolagen, elastin ili keratin sulfat. Utjecaj na komponente matriksa dobra je naznaka za protutumorsko djelovanje kapsaicina. Jedan od najagresivnijih oblika karcinoma pluća je mikrocelularni karcinom pluća (SCLC, engl. *small cell lung cancer*) zbog svog brzog rasta i brzog metastaziranja. Čini 13 % svih karcinoma pluća sa 5 %-tnom šansom za preživljavanje od 5 godina. I pri ovom obliku karcinoma zabilježen je pozitivan učinak kapsaicina. Učinak na povećanu apoptozu u ovim stanicama nije ostvaren pomoću TRPV1 receptora nego preko receptora TRPV6 (Lau i sur., 2014). Njegove koncentracije su bile povišene u stanicama SCLC, a niske u normalnim stanicama. To povećava specifičnost djelovanja kapsaicina na karcinom. Apoptotska aktivnost povezana je sa signalnim putem kalpaina koji se signalnim putem nalazi nizvodno od TRPV6 receptora.

4.4.4.3. Karcinom prostate

Jedan od najčešćih oblika karcinoma u muškaraca, pogotovo starijih je upravo karcinom prostate. Prvi simptomi koji se javljaju kod pacijenata oboljelih od karcinoma su slični simptomima pacijenata s povećanom prostatom. Tijekom svog života, 1 od 6 muškaraca biti će dijagnosticirano sa karcinomom prostate. Dokazano je da kapsaicin ima učinak na proliferaciju ovog tipa karcinoma. U jednom istraživanju se uvidjelo da usporavanje progresije za prostatu specifičnog antigena (PSA, engl. *Prostate specific antigen*) u pacijenata oboljelih od karcinoma prostate je povezano sa tjednom konzumacijom umaka od čilija, koji sadrži kapsaicin. To može biti naznaka da kapsaicin ima ulogu tumorskog supresora (Díaz-Laviada, 2010). Postoje naznake da kapsaicin ima mogućnost smanjiti mogućnost dihidrotestosterona da aktivira promotor antigena specifičnog za prostatu (PSA promotor) (Mori i sur., 2006). Otkriveno je da unos kapsaicina smanjuje aktivnost proteosoma zbog čega je smanjena degradacije faktora IκBα koji bi inače inhibirao NF-κB, proteinski kompleks koji regulira transkripciju DNA. Njegova antiproliferativna svojstva pripisivana su pojačanoj indukciji oksidativnog stresa i apoptoze. U karcinomu koji je osjetljiv na androgene otkriven je dvojak učinak. U niskim koncentracijama je promovirao rast, a u koncentracijama preko 200 μM je poticao apoptozu. Djeluje također na pojačani stres ER-a i akumulaciju ceramida u stanicama karcinoma osjetljivim na androgene. Kapsaicin u kombinaciji sa docetakselom je pokazao sinergistički učinak djelujući na inhibiciju (Sánchez i sur., 2019). Eksperimenti *in vivo* potvrdili su ovu tezu što znači da bi ova kombinacija spojeva mogla biti učinkovita u liječenju karcinoma prostate.

4.4.3. Sinergijsko djelovanje kapsaicina i kemoterapeutika

Terapija citostaticima je karakterizirana brojnim nuspojavama koje uvelike smanjuju kvalitetu života pacijenta. Zbog brojnih dokaza koji upućuju na antitumorsko djelovanje kapsaicina, sve više pažnje se pridaje ispitivanju potencijalnog sinergističkog djelovanja kapsaicina i citostatika korištenih u terapiji karcinoma s ciljem smanjivanja doza kemoterapeutika i posljedično smanjivanjem nuspojava terapije. Postoji nekoliko studija koje su u fokusu imale upravo ispitivanje sinergističkog učinka kapsaicina i konvencionalnih kemoterapeutika.

U kombinaciji sa resveratrolom prisutnim u crnom vinu kapsaicin je poticao apoptozu povišenjem razine NO putem p53 signalnog puta (Kim, Ttrudel i Wogan, 2009). Također je pokazao sinergijsko djelovanje sa pirarubicinom djelovanjem na aktivaciju TRPV1 receptora u mjehuru (Zheng i sur., 2016). U kombinaciji sa 3,3'- indolaminom, metabolitom indol-3-karbinola prisutnog u povrću, naročito krstašicama, inducira apoptozu u stanicama kolorektalnog karcinom modulacijom transkripcijske aktivnosti p53 i NF-κB te gena vezanih za apoptozu (Clark, Lee i Lee, 2015). Brasinin, još jedan sastojak biljaka krstašica također je pokazao sinergijsko djelovanje sa kapsaicinom. U kombinaciji sa kapsaicinom poticao je protutumorsku aktivnost stanica supresijom ekspresije enzima MMP-2 i MMP-9 i njihovu aktivnost te migraciju u stanicama karcinoma prostate (Kim i sur., 2015). Dodatkom kapsaicina kemoterapijskom agensu 12-O-tetradekanoilforbol-13-acetatom primijećena je povećana terapijska učinkovitost kemoterapije (Zheng i sur., 2005). Stoga, dodatkom kapsaicina u već postojeću terapiju karcinoma mogli bi se poboljšati terapijski ishodi kemoterapije u vidu produljenja pacijentova života, ali i poboljšanja kvalitete života.

4.5. TOKSIČNOST KAPSAICINA

Kapsaicin se primjenjuje u mnogim oblicima kao što su kreme niske koncentracije, losioni, flasteri, intradermalne injekcije, oralne formulacije, potkožne injekcije, intravenski, u obliku filmova, mikroemulzija i liposoma. Češće potencijalne nuspojave povezane s lokalnom primjenom flastera uključuju lokalni eritem, lokalnu bol, lokalni pruritus, lokalni edem, lokalno oticanje, lokalnu suhoću, hipertenziju, papule, pruritus, mučninu, povraćanje, nazofaringitis, sinusitis, bronhitis (Slika 9). Rjeđe komplikacije uključuju nenormalan miris kože, kašalj, vrtoglavicu, promjenu okusa i mirisa, glavobolju, periferni edem, perifernu senzornu neuropatiju i iritaciju grla.

Neke studije su izvijestile o relativnoj kontraindikaciji primjene kapsaicina u bolesnika s astmom, zbog veće osjetljivosti na kapsaicin. Naime, pretpostavlja se da postoji povećana aktivnost TRPV1 kod astmatičara s povećanjem vaniloida u dišnim putevima (Harford i sur., 2018)

.

Slika 9 Potencijalne nuspojave primjene kreme s kapsaicinom (https://www.verywellhealth.com/capsaicin-cream-89045)

Terapijska širina za topikalno i oralno primjenjen kapsaicin nije dobro ispitana; međutim, poznato je da izloženost visokim dozama, iznad 100 mg po kg tjelesne težine kapsaicina tijekom duljeg vremena može uzrokovati peptičke čireve, potaknuti metastaziranje raka dojke i ubrzati razvoj raka prostate, želuca, dvanaesnika i jetre. Također, savjetuje se da se kapsaicin ne primjenjuje neposredno prije ili nakon aktivnosti kao što su kupanje, kupanje, sunčanje ili

naporna tjelovježba te da se izbjegava izlaganje mukoznih membrana i sluznice očiju pripravcima s kapsaicinom.

4.5.1. Akutna toksičnost

Iz pregleda literature, čini se da je akutna toksičnost kapsaicina određena samo na animalnim modelima. Ispitivanje na miševima pokazalo je LD50 vrijednosti od 9 mg/kg (subkutano) ili 190 mg/kg (per os), te da mehanizam toksičnosti vjerojatno uključuje paralizu respiratornog sustava (Glinsukon i sur., 1980). Nema poznatog prijavljenog slučaja predoziranja kod ljudi, a nema ni poznatog protuotrova.

Kapsaicin je potentan iritans te ako dođe u kontakt sa sluznicom može uzrokovati jaku iritaciju, bol i paleći osjećaj. U kontaktu sa sluznicom oka kapsaicin može uzrokovati dugotrajnu paleću bol, suzenje oka, fotofobiju i zamućenje vida. Udahnut, kapsaicin može uzrokovati suhi kašalj, otežano disanje i dispneju.

Kod djece su prijavljene nuspojave: mučnina, povraćanje, proljev i grčevi u trbuhu. Kasaicin, mješavine kapsaicinoida, čili i ekstrakti čilija testirani su toksikološki oralnom primjenom miševima, štakorima i hrčcima. Neke od ovih studija su pokazale karcinogeni potencijal kapsaicina. Međutim, ove studije se smatraju ograničenim te postoje i studije kancerogenosti koje nisu pokazale kancerogene učinke kod miševa (Surh i Lee, 1996). Kod ljudi, međutim, visoka konzumacija čilija je zabilježena kao čimbenik rizika za rak gornjeg dijela gastrointestinalnog trakta, vjerojatno zbog iritativnog učinka kapsaicinoida. Genotoksični učinci kapsaicina i mješavina kapsaicinoida pokazali su se *in vitro* i *in vivo*.

5. ZAKLJUČAK

- Kapsaicin je spoj odgovoran za prepoznatljiv ljut i paleći okus čili papričice s brojnim dokazanim pozitivnim učincima na ljudsko zdravlje.
- Brojne fiziološke učinke ostvaruje preko TRPV1 ionskog kanala koji se prvotno i nazivao receptorom kapsaicina.
- Rezultati studija sugeriraju da kapsaicin ima velik potencijal u održavanju zdravlja i prevenciji bolesti uzrokovanih prekomjernom tjelesnom masom i to u najvećoj mjeri djelovanjem na metabolizam masti, termogenezu i reguliranjem koncentracija inzulina u krvi.
- Potrebna su dodatna istraživanja kojima bi se ustvrdilo u kojem obliku, koliko često i u kojoj dozi bi kapsaicin ostvarivao navedene učinke na ljudski metabolizam uz minimaliziranje potencijalnih nuspojava korištenja.
- Ne postoji dovoljno znanstvenih dokaza koji bi potvrdili da je upotreba kapsaicina opravdana u liječenju bolesti probavnog sustava.
- Upotreba kapsaicina u terapiji boli je do sada najviše istražena i njegova primjena u lokalnoj terapiji je utemeljena i opravdana, unatoč poznatim nuspojavama kao što su npr. eritem, pruritus, edem, suhoća kože.
- Trenutno se intenzivno istražuju analozi kapsaicina koji su jednako učinkoviti u liječenju boli ali uz manje nuspojava.
- Dokazano je da kapsaicin posjeduje protutumorsko djelovanje u više *in vitro* i *in vivo* ispitivanja, no mehanizmi kojima se ostvaruje to djelovanje su još uvijek nedovoljno poznati.
- Potreban je oprez pri upotrebi proizvoda koji sadržavaju kapsaicin zbog poznate toksičnosti.
- Upotreba proizvoda s kapsaicinom se ne preporuča bolesnicima s astmom, zbog veće osjetljivosti na kapsaicin.
- Zbog svog iritirajućeg svojstva savjetuje se da se kapsaicin ne primjenjuje neposredno prije ili nakon aktivnosti kao što su kupanje, kupanje, sunčanje ili naporna tjelovježba te da se izbjegava izlaganje mukoznih membrana i sluznice očiju pripravcima s kapsaicinom.

6. LITERATURA

1. Ahern, G.P. (2003) „Activation of TRPV1 by the satiety factor oleoylethanolamide.“, *The Journal of biological chemistry*, 278(33), str. 30429–30434.
2. Ahuja, K.D.K. i Ball, M.J. (2006) „Effects of daily ingestion of chilli on serum lipoprotein oxidation in adult men and women.“, *The British journal of nutrition*, 96(2), str. 239–242.
3. Ahuja, K.D.K., Robertson, I.K., Geraghty, D.P. i Ball, M.J. (2006) „Effects of chili consumption on postprandial glucose, insulin, and energy metabolism“, *The American Journal of Clinical Nutrition*, 84(1), str. 63–69.
4. Anand, P. i Bley, K. (2011) „Topical capsaicin for pain management: therapeutic potential and mechanisms of action of the new high-concentration capsaicin 8% patch.“, *British journal of anaesthesia*, 107(4), str. 490–502.
5. Arora, R., Gill, N.S., Chauhan, G. i Rana, A.C. (2011) „AN OVERVIEW ABOUT VERSATILE MOLECULE CAPSAICIN“, *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 3(4 SE-Review Article).
6. Aza-González, C., Nuñez-Palenius, H. i Ochoa-Alejo, N. (2010) „Molecular biology of capsaicinoid biosynthesis in chili pepper (Capsicum spp.)“, *Plant cell reports*, 30, str. 695–706.
7. Berger, A., Henderson, M., Nadoolman, W., Duffy, V., Cooper, D., Saberski, L. i Bartoshuk, L. (1995) „Oral capsaicin provides temporary relief for oral mucositis pain secondary to chemotherapy/radiation therapy.“, *Journal of pain and symptom management*, 10(3), str. 243–248.
8. Berlinck, R. i Kossuga, M. (2007) „Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology“, u *Modern Alkaloids: Structure, Isolation, Synthesis and Biology*, str. 305–337.
9. Bray, G.A. (1993) „Food intake, sympathetic activity, and adrenal steroids“, *Brain Research Bulletin*, 32(5), str. 537–541.
10. Brown, K.C., Witte, T.R., Hardman, W.E., Luo, H., Chen, Y.C., Carpenter, A.B., Lau, J.K. i Dasgupta, P. (2010) „Capsaicin displays anti-proliferative activity against human small cell lung cancer in cell culture and nude mice models via the E2F pathway.“, *PloS one*, 5(4), str. e10243.
11. Burks, T.F., Buck, S.H. i Miller, M.S. (1985) „Mechanisms of depletion of substance P by capsaicin.“, *Federation proceedings*, 44(9), str. 2531–2534.
12. *Capsaicin - MEpedia* (bez datuma). Dostupno na: https://me-pedia.org/wiki/Capsaicin (Pristupljeno: 27. rujan 2021.).
13. Chen, Jian, Li, L., Li, Y., Liang, X., Sun, Q., Yu, H., Zhong, J., Ni, Y., Chen, Jing, Zhao, Z., Gao, P., Wang, B., Liu, D., Zhu, Z. i Yan, Z. (2015) „Activation of TRPV1 channel by dietary

capsaicin improves visceral fat remodeling through connexin43-mediated Ca2+ influx.“, *Cardiovascular diabetology*, 14, str. 22.

14. Chueh, P.J. (2013) „The Cancer-Suppressing and -Promoting Actions of Capsaicin BT - Role of Capsaicin in Oxidative Stress and Cancer“, u Srivastava, S.K. (ur.). Dordrecht: Springer Netherlands, str. 131–147.
15. Clark, R., Lee, J. i Lee, S.-H. (2015) „Synergistic Anticancer Activity of Capsaicin and 3,3′-Diindolylmethane in Human Colorectal Cancer“, *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 63(17), str. 4297–4304.
16. CLARK, R. i LEE, S.-H. (2016) „Anticancer Properties of Capsaicin Against Human Cancer“, *Anticancer Research*, 36(3), str. 837 LP – 843. Dostupno na: http://ar.iiarjournals.org/content/36/3/837.abstract.
17. Clegg, M.E., Golsorkhi, M. i Henry, C.J. (2013) „Combined medium-chain triglyceride and chilli feeding increases diet-induced thermogenesis in normal-weight humans.“, *European journal of nutrition*, 52(6), str. 1579–1585.
18. Dairam, A., Fogel, R., Daya, S. i Limson, J.L. (2008) „Antioxidant and iron-binding properties of curcumin, capsaicin, and S-allylcysteine reduce oxidative stress in rat brain homogenate.“, *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(9), str. 3350–3356.
19. Derry, S., Rice, A.S., Cole, P., Tan, T. i Moore, R.A. (2017) „Topical capsaicin (high concentration) for chronic neuropathic pain in adults.“, *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), str. CD007393.
20. Deshpande, D.R. i Yu, J.E. (2020) „Increased Capsaicin Sensitivity in Patients With Severe Asthma Is Associated With Worse Clinical Outcome“, *Pediatrics*, 146(Supplement_4), str. S362–S363.
21. Díaz-Laviada, I. (2010) „Effect of capsaicin on prostate cancer cells.“, *Future oncology (London, England)*, 6(10), str. 1545–1550.
22. Díaz-Laviada, I. i Rodríguez-Henche, N. (2014) „The potential antitumor effects of capsaicin.“, *Progress in drug research. Fortschritte der Arzneimittelforschung. Progres des recherches pharmaceutiques*, 68, str. 181–208.
23. Fattori, V., Hohmann, M.S.N., Rossaneis, A.C., Pinho-Ribeiro, F.A. i Verri, W.A. (2016) „Capsaicin: Current Understanding of Its Mechanisms and Therapy of Pain and Other Pre-Clinical and Clinical Uses.“, *Molecules (Basel, Switzerland)*, 21(7).
24. Friedman, J.R., Nolan, N.A., Miles, S.L., Brown, K.C., Akers, A.T., Colclough, K.W., Seidler, J.W., Rimoldi, J.M., Valentovic, M.A. i Dasgupta, P. (2017) „Anti-cancer Activity of Natural and Synthetic Capsaicin Analogs“, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics* [Preprint].
25. Galgani, J.E., Ryan, D.H. i Ravussin, E. (2010) „Effect of capsinoids on energy metabolism in human subjects.“, *The British journal of nutrition*, 103(1), str. 38–42.

26. Glinsukon, T., Stitmunnaithum, V., Toskulkao, C., Buranawuti, T. i Tangkrisanavinont, V. (1980) „Acute toxicity of capsaicin in several animal species.“, *Toxicon : official journal of the International Society on Toxinology*, 18(2), str. 215–220.
27. Gonlachanvit, S., Mahayosnond, A. i Kullavanijaya, P. (2009) „Effects of chili on postprandial gastrointestinal symptoms in diarrhoea predominant irritable bowel syndrome: evidence for capsaicin-sensitive visceral nociception hypersensitivity.“, *Neurogastroenterology and motility : the official journal of the European Gastrointestinal Motility Society*, 21(1), str. 23–32.
28. Guedes, V., Castro, J.P. i Brito, I. (2018) „Topical capsaicin for pain in osteoarthritis: A literature review.“, *Reumatologia clinica*, 14(1), str. 40–45.
29. Hainer, V., Kunesová, M., Parízková, J., Stich, V., Mikulová, R. i Slabá, S. (2000) „Respiratory quotient in obesity: its association with an ability to retain weight loss and with parental obesity.“, *Sbornik lekarsky*, 101(1), str. 99–104.
30. Harford, T.J., Rezaee, F., Scheraga, R.G., Olman, M.A. i Piedimonte, G. (2018) „Asthma predisposition and respiratory syncytial virus infection modulate transient receptor potential vanilloid 1 function in children’s airways.“, *The Journal of allergy and clinical immunology*, str. 414-416.e4.
31. Högyes, A. (1878) „Beitrage zur physiologischen Wirkung der Bestandteile des Capsicum annuum“. Arch Exp Pathol Pharmakol, str. 117–130.
32. Holzer, P. (1991) „Capsaicin: cellular targets, mechanisms of action, and selectivity for thin sensory neurons.“, *Pharmacological reviews*, 43(2), str. 143–201.
33. Hwang, S.W., Cho, H., Kwak, J., Lee, S.Y., Kang, C.J., Jung, J., Cho, S., Min, K.H., Suh, Y.G., Kim, D. i Oh, U. (2000) „Direct activation of capsaicin receptors by products of lipoxygenases: endogenous capsaicin-like substances.“, *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 97(11), str. 6155–6160.
34. Hwang, Y.P., Yun, H.J., Choi, J.H., Han, E.H., Kim, H.G., Song, G.Y., Kwon, K.-I., Jeong, T.C. i Jeong, H.G. (2011) „Suppression of EGF-induced tumor cell migration and matrix metalloproteinase-9 expression by capsaicin via the inhibition of EGFR-mediated FAK/Akt, PKC/Raf/ERK, p38 MAPK, and AP-1 signaling.“, *Molecular nutrition & food research*, 55(4), str. 594–605.
35. Jordt, S.-E. i Julius, D. (2002) „Molecular Basis for Species-Specific Sensitivity to “Hot” Chili Peppers“, *Cell*, 108(3), str. 421–430.
36. Jung, J., Shin, J.S., Lee, S.-Y., Hwang, S.W., Koo, J., Cho, H. i Oh, U. (2004) „Phosphorylation of vanilloid receptor 1 by Ca2+/calmodulin-dependent kinase II regulates its vanilloid binding.“, *The Journal of biological chemistry*, 279(8), str. 7048–7054.
37. Kaiser, M., Higuera, I. i Goycoolea, F. (2017) „Capsaicinoids: Occurrence, Chemistry, Biosynthesis, and Biological Effects: Chemistry and Human Health, 2nd Edition“, u *Fruit and*

Vegetable Phytochemicals: Chemistry and Human Health: Second Edition, str. 499–514.

38. Kang, J.Y., Alexander, B., Math, M. V i Williamson, R.C. (1993) „The effect of chilli and its pungent ingredient capsaicin on gastrointestinal transit in the rat.“, *Journal of gastroenterology and hepatology*, 8(6), str. 513–516.
39. Kim, J.-S., Ahn, J., Lee, S.-J., Moon, B., Ha, T.-Y. i Kim, S. (2011) „Phytochemicals and antioxidant activity of fruits and leaves of paprika (Capsicum Annuum L., var. special) cultivated in Korea.“, *Journal of food science*, 76(2), str. C193-8.
40. KIM, M.I.N.Y., TRUDEL, L.J. i WOGAN, G.N. (2009) „Apoptosis Induced by Capsaicin and Resveratrol in Colon Carcinoma Cells Requires Nitric Oxide Production and Caspase Activation“, *Anticancer Research*, 29(10), str. 3733 LP – 3740.
41. Kim, S.-M., Oh, E.Y., Lee, J.H., Nam, D., Lee, S.G., Lee, J., Kim, S.-H., Shim, B.S. i Ahn, K.S. (2015) „Brassinin Combined with Capsaicin Enhances Apoptotic and Anti-metastatic Effects in PC-3 Human Prostate Cancer Cells.“, *Phytotherapy research : PTR*, 29(11), str. 1828–1836.
42. Lacy, B.E., Mearin, F., Chang, L., Chey, W.D., Lembo, A.J., Simren, M. i Spiller, R. (2016) „Bowel Disorders“, *Gastroenterology*, 150(6), str. 1393-1407.e5.
43. Lau, J.K., Brown, K.C., Dom, A.M., Witte, T.R., Thornhill, B.A., Crabtree, C.M., Perry, H.E., Brown, J.M., Ball, J.G., Creel, R.G., Damron, C.L., Rollyson, W.D., Stevenson, C.D., Hardman, W.E., Valentovic, M.A., Carpenter, A.B. i Dasgupta, P. (2014) „Capsaicin induces apoptosis in human small cell lung cancer via the TRPV6 receptor and the calpain pathway.“, *Apoptosis : an international journal on programmed cell death*, 19(8), str. 1190–1201.
44. Leete, E. i Louden, M.C. (1968) „Biosynthesis of capsaicin and dihydrocapsaicin in Capsicum frutescens.“, *Journal of the American Chemical Society*, 90(24), str. 6837–6841.
45. Li, J., Wang, R. i Xiao, C. (2014) „Association between chilli food habits with iron status and insulin resistance in a Chinese population.“, *Journal of medicinal food*, 17(4), str. 472–478.
46. Lillywhite, J.M., Simonsen, J.E. i Uchanski, M.E. (2013) „Spicy Pepper Consumption and Preferences in the United States“, *HortTechnology*, 23(6), str. 868–876.
47. Liu, B., Hui, K. i Qin, F. (2003) „Thermodynamics of heat activation of single capsaicin ion channels VR1“, *Biophysical journal*, 85(5), str. 2988–3006.
48. Ludy, M.-J. i Mattes, R.D. (2011) „The effects of hedonically acceptable red pepper doses on thermogenesis and appetite.“, *Physiology & behavior*, 102(3–4), str. 251–258.
49. Maji, A.K. i Banerji, P. (2016) „Phytochemistry and gastrointestinal benefits of the medicinal spice, Capsicum annuum L. (Chilli): a review“, *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 13(2), str. 97–122.
50. Matharu, M. (2010) „Cluster headache.“, *BMJ clinical evidence*, 2010.
51. McCarthy, G.M. i McCarty, D.J. (1992) „Effect of topical capsaicin in the therapy of painful osteoarthritis of the hands.“, *The Journal of rheumatology*, 19(4), str. 604–607.

52. Mori, A., Lehmann, S., O'Kelly, J., Kumagai, T., Desmond, J.C., Pervan, M., McBride, W.H., Kizaki, M. i Koeffler, H.P. (2006) „Capsaicin, a component of red peppers, inhibits the growth of androgen-independent, p53 mutant prostate cancer cells.", *Cancer research*, 66(6), str. 3222–3229.
53. Mózsik Gy, Dömötör A, Past T, Vas V, Perjési P, Kuzma M, Blázich Gy, S.J. (2009) „Capsaicinoids from the plant cultivation to the production of the human medical drug". Akadémiai Kiadó, Budapest.
54. Nelson, E.K. (1919) „THE CONSTITUTION OF CAPSAICIN, THE PUNGENT PRINCIPLE OF CAPSICUM.", *Journal of the American Chemical Society*, 41(7), str. 1115–1121.
55. O'Neill, J., Brock, C., Olesen, A.E., Andresen, T., Nilsson, M., Dickenson, A.H., O'Neill, J., Brock, C., Olesen, A.E., Andresen, T., Nilsson, M. i Dickenson, A.H. (2012) „Unravelling the Mystery of Capsaicin: A Tool to Understand and Treat Pain", *Pharmacological Reviews*. Uredio A.C. Dolphin, 64(4), str. 939 LP – 971.
56. Ohyama, K., Nogusa, Y., Suzuki, K., Shinoda, K., Kajimura, S. i Bannai, M. (2015) „A combination of exercise and capsinoid supplementation additively suppresses diet-induced obesity by increasing energy expenditure in mice.", *American journal of physiology. Endocrinology and metabolism*, 308(4), str. E315-23.
57. Omar M. E. Abdel-Salam (2014) *Capsaicin as a Therapeutic Molecule*. Uredio Omar M. E. Abdel-Salam. Springer, Basel.
58. Pramanik, K.C., Boreddy, S.R. i Srivastava, S.K. (2011) „Role of mitochondrial electron transport chain complexes in capsaicin mediated oxidative stress leading to apoptosis in pancreatic cancer cells.", *PloS one*, 6(5), str. e20151.
59. Reinbach, H.C., Smeets, A., Martinussen, T., Møller, P. i Westerterp-Plantenga, M.S. (2009) „Effects of capsaicin, green tea and CH-19 sweet pepper on appetite and energy intake in humans in negative and positive energy balance.", *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 28(3), str. 260–265.
60. Reyes-Escogido, M.D.L., Gonzalez-Mondragon, E.G. i Vazquez-Tzompantzi, E. (2011) „Chemical and Pharmacological Aspects of Capsaicin", *Molecules*, 16(2), str. 1253–1270.
61. Richards, B.L., Whittle, S.L. i Buchbinder, R. (2012) „Neuromodulators for pain management in rheumatoid arthritis.", *The Cochrane database of systematic reviews*, 1(1), str. CD008921.
62. Rosenbaum, T. i Simon, S.A. (2007) „TRPV1 Receptors and Signal Transduction.", u Liedtke, W.B. i Heller, S. (ur.). Boca Raton (FL).
63. Saito, M. i Yoneshiro, T. (2013) „Capsinoids and related food ingredients activating brown fat thermogenesis and reducing body fat in humans.", *Current opinion in lipidology*, 24(1), str. 71–77.
64. Sánchez, B.G., Bort, A., Mateos-Gómez, P.A., Rodríguez-Henche, N. i Díaz-Laviada, I.

(2019) „Combination of the natural product capsaicin and docetaxel synergistically kills human prostate cancer cells through the metabolic regulator AMP-activated kinase.“, *Cancer cell international*, 19, str. 54.

65. Singh, S. i Mandal, M.B. (2015) „Capsaicin and gut motility“, *International Journal of Life Science and pharma Research*, 5(2).
66. Singh, U. i Bernstein, J.A. (2014) „Intranasal capsaicin in management of nonallergic (vasomotor) rhinitis.“, *Progress in drug research. Fortschritte der Arzneimittelforschung. Progres des recherches pharmaceutiques*, 68, str. 147–170.
67. Sung, H., Ferlay, J., Siegel, R.L., Laversanne, M., Soerjomataram, I., Jemal, A. i Bray, F. (2021) „Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries“, *CA: A Cancer Journal for Clinicians*, 71(3), str. 209–249.
68. Surh, Y.J. i Lee, S.S. (1996) „Capsaicin in hot chili pepper: carcinogen, co-carcinogen or anticarcinogen?“, *Food and chemical toxicology : an international journal published for the British Industrial Biological Research Association*, 34(3), str. 313–316.
69. Szallasi, A., Goso, C., Blumberg, P.M. i Manzini, S. (1993) „Competitive inhibition by capsazepine of [3H]resiniferatoxin binding to central (spinal cord and dorsal root ganglia) and peripheral (urinary bladder and airways) vanilloid (capsaicin) receptors in the rat.“, *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 267(2), str. 728–733.
70. Szolcsányi, J. i Barthó, L. (2001) „Capsaicin-sensitive afferents and their role in gastroprotection: an update.“, *Journal of physiology, Paris*, 95(1–6), str. 181–188.
71. Topuz, A. i Ozdemir, F. (2007) „Assessment of carotenoids, capsaicinoids and ascorbic acid composition of some selected pepper cultivars (Capsicum Annuum L.) grown in Turkey“, *Journal of Food Composition and Analysis*, 20, str. 596–602.
72. Varghese, S., Kubatka, P., Rodrigo, L., Gazdikova, K., Caprnda, M., Fedotova, J., Zulli, A., Kruzliak, P. i Büsselberg, D. (2017) „Chili pepper as a body weight-loss food“, *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, 68(4), str. 392–401.
73. Vasankari, T., Fogelholm, M., Kukkonen-Harjula, K., Nenonen, A., Kujala, U., Oja, P., Vuori, I., Pasanen, P., Neuvonen, K. i Ahotupa, M. (2001) „Reduced oxidized low-density lipoprotein after weight reduction in obese premenopausal women.“, *International journal of obesity and related metabolic disorders : journal of the International Association for the Study of Obesity*, 25(2), str. 205–211.
74. Wahyuni, Y., Ballester, A.-R., Tikunov, Y., de Vos, R.C.H., Pelgrom, K.T.B., Maharijaya, A., Sudarmonowati, E., Bino, R.J. i Bovy, A.G. (2013) „Metabolomics and molecular marker analysis to explore pepper (Capsicum sp.) biodiversity“, *Metabolomics : Official journal of the Metabolomic Society*. 2012/06/02, 9(1), str. 130–144.
75. Wall, M.M., Waddell, C. i Bosland, P. (2001) „Variation in β-Carotene and Total Carotenoid

Content in Fruits of Capsicum“, *HortScience: a publication of the American Society for Horticultural Science*, 36.

76. Yahia, E. (2018) *2018. Yahia. Fruit and Vegetable Phytochemicals- Chemistry and Human health, Contents*.
77. Yoshioka, M., Doucet, E., Drapeau, V., Dionne, I. i Tremblay, A. (2001) „Combined effects of red pepper and caffeine consumption on 24 h energy balance in subjects given free access to foods.“, *The British journal of nutrition*, 85(2), str. 203–211.
78. Yoshioka, M., St-Pierre, S., Drapeau, V., Dionne, I., Doucet, E., Suzuki, M. i Tremblay, A. (1999) „Effects of red pepper on appetite and energy intake.“, *The British journal of nutrition*, 82(2), str. 115–123.
79. Yuan, L.-J., Qin, Y., Wang, L., Zeng, Y., Chang, H., Wang, J., Wang, B., Wan, J., Chen, S.-H., Zhang, Q.-Y., Zhu, J.-D., Zhou, Y. i Mi, M.-T. (2016) „Capsaicin-containing chili improved postprandial hyperglycemia, hyperinsulinemia, and fasting lipid disorders in women with gestational diabetes mellitus and lowered the incidence of large-for-gestational-age newborns.“, *Clinical nutrition (Edinburgh, Scotland)*, 35(2), str. 388–393.
80. Zheng, L., Chen, J., Ma, Z., Liu, W., Yang, F., Yang, Z., Wang, K., Wang, X., He, D., Li, L. i Zeng, J. (2016) „Capsaicin enhances anti-proliferation efficacy of pirarubicin via activating TRPV1 and inhibiting PCNA nuclear translocation in 5637 cells“, *Mol Med Rep*, 13(1), str. 881–887.
81. Zheng, X., Ryan, A., Patel, N., Klemons, S., Hansson, A., Shih, W.J., Lin, Y., Huberman, E., Chang, R.L. i Conney, A.H. (2005) „Synergistic stimulatory effect of 12-O-tetradecanoylphorbol-13-acetate and capsaicin on macrophage differentiation in HL-60 and HL-525 human myeloid leukemia cells.“, *International journal of oncology*, 26(2), str. 441–448.
82. Zygmunt, P.M., Petersson, J., Andersson, D.A., Chuang, H., Sørgård, M., Di Marzo, V., Julius, D. i Högestätt, E.D. (1999) „Vanilloid receptors on sensory nerves mediate the vasodilator action of anandamide.“, *Nature*, 400(6743), str. 452–457.

7. SAŽETAK/SUMMARY

SAŽETAK

Kapsaicin je aktivna sastavnica ljute papričice (rod Capsicum, Solanaceae) s analgetskim svojstvima. Od svog otkrića, koristi se kao homeopatski lijek za liječenje boli. Sustavni pregledi znanstvene literature potvrđuju da je kapsaicin koristan u liječenju različitih kroničnih bolnih stanja. Novija istraživanja ukazuju na velik potencijal kapsaicina za sistemsko liječenje brojnih drugih bolesti i stanja, kao što su pretilost, dijabetes ili metabolički sindrom no još uvijek nema dovoljno znanstvenih dokaza koji bi opravdali njegovu upotrebu. No, pripravci s kapsaicinom se često koriste iako je potrebno provesti više kliničkih studija za procjenjivanje učinaka ali i mogućih nuspojava korištenja kapsaicina za pojedine indikacije.

Ovaj rad doprinosi razumijevanju mehanizma djelovanja, indikacija i potencijalnih štetnih učinaka kapsaicina što u konačnici olakšava utvrđivanje prikladnosti pripravaka s kapsaicinom u ljekarničkoj praksi.

Zaključak rada je da je upotreba proizvoda s kapsaicinom opravdana u prevenciji bolesti uzrokovanih prekomjernom tjelesnom masom te terapiji boli dok još uvijek nema dovoljno dokaza za upotrebu kapsaicina kao protutumorskog agensa i u liječenju bolesti probavnog sustava. Također, prilikom savjetovanja pacijenata o preparatima s kapsaicinom, nužno je upozoriti pacijenta na klinički značajne nuspojave te na ostala ograničenja primjene.

SUMMARY

Capsaicin is an active ingredient in hot peppers (genus Capsicum, Solanaceae) with analgesic properties. Since its discovery, it has been used as a homeopathic remedy to treat pain. Systematic reviews of the scientific literature confirm that capsaicin is useful in the treatment of various chronic painful conditions. Recent research indicates the great potential of capsaicin for the systemic treatment of many other diseases and conditions, such as obesity, diabetes or metabolic syndrome, but there is still insufficient scientific evidence to justify its use. However, capsaicin preparations are often used, although more clinical studies are needed to evaluate the effects and possible side effects of capsaicin use for certain indications. This paper contributes to the understanding of the mechanism of action, indications and potential adverse effects of capsaicin, which ultimately facilitates the determination of the suitability of capsaicin preparations in pharmaceutical practice.

The paper concludes that the use of capsaicin products is justified in the prevention of overweight and pain therapy while there is still insufficient evidence for the use of capsaicin as an antitumor agent and in the treatment of gastrointestinal diseases. Also, when advising patients on capsaicin preparations, it is necessary to warn the patient of clinically significant side effects and other limitations of use.

Temeljna dokumentacijska kartica

Sveučilište u Zagrebu
Farmaceutsko-biokemijski fakultet
Studij: Farmacija
Zavod za kemiju prehrane
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diplomski rad

BIOLOŠKI UČINCI KAPSAICINA IZ ČILI PAPRIČICE

Damir Nemet

SAŽETAK

Kapsaicin je aktivna sastavnica ljute papričice (rod Capsicum, Solanaceae) s analgetskim svojstvima. Od svog otkrića, koristi se kao homeopatski lijek za liječenje boli. Sustavni pregledi znanstvene literature potvrđuju da je kapsaicin koristan u liječenju različitih kroničnih bolnih stanja. Novija istraživanja ukazuju na velik potencijal kapsaicina za sistemsko liječenje brojnih drugih bolesti i stanja, kao što su pretilost, dijabetes ili metabolički sindrom no još uvijek nema dovoljno znanstvenih dokaza koji bi opravdali njegovu upotrebu. No, pripravci s kapsaicinom se često koriste iako je potrebno provesti više kliničkih studija za procjenjivanje učinaka ali i mogućih nuspojava korištenja kapsaicina za pojedine indikacije.

Ovaj rad doprinosi razumijevanju mehanizma djelovanja, indikacija i potencijalnih štetnih učinaka kapsaicina što u konačnici olakšava utvrđivanje prikladnosti pripravaka s kapsaicinom u ljekarničkoj praksi.

Zaključak rada je da je upotreba proizvoda s kapsaicinom opravdana u prevenciji bolesti uzrokovanih prekomjernom tjelesnom masom te terapiji boli dok još uvijek nema dovoljno dokaza za upotrebu kapsaicina kao protutumorskog agensa i u liječenju bolesti probavnog sustava. Također, prilikom savjetovanja pacijenata o preparatima s kapsaicinom, nužno je upozoriti pacijenta na klinički značajne nuspojave te na ostala ograničenja primjene.

Rad je pohranjen u Središnjoj knjižnici Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.

Rad sadrži: 49 stranica, 9 grafičkih prikaza, i 82 literaturna navoda. Izvornik je na hrvatskom jeziku.

Ključne riječi: kapsaicin, karcinom, bol, artritis, čili papričica, gubitak tjelesne mase, zdravlje probavnog sustava

Mentor: **Dr. sc. Kristina Radić**, *asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Ocjenjivači: **Dr. sc. Kristina Radić**, *asistent Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Dubravka Vitali Čepo, *redoviti profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*
Dr. sc. Marijana Zovko Končić, *izvanredni profesor Sveučilišta u Zagrebu Farmaceutsko-biokemijskog fakulteta.*

Rad prihvaćen: veljača 2022.

Basic documentation card

University of Zagreb
Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Study: Pharmacy
Department of Food Chemistry
Domagojeva 2, 10000 Zagreb, Hrvatska

Diploma thesis

BIOLOGICAL EFFECTS OF CAPSAICIN FROM CHILI PEPPER

Damir Nemet

SUMMARY

Capsaicin is an active ingredient in hot peppers (genus Capsicum, Solanaceae) with analgesic properties. Since its discovery, it has been used as a homeopathic remedy to treat pain. Systematic reviews of the scientific literature confirm that capsaicin is useful in the treatment of various chronic painful conditions. Recent research indicates the great potential of capsaicin for the systemic treatment of many other diseases and conditions, such as obesity, diabetes or metabolic syndrome, but there is still insufficient scientific evidence to justify its use. However, capsaicin preparations are often used, although more clinical studies are needed to evaluate the effects and possible side effects of capsaicin use for certain indications. This paper contributes to the understanding of the mechanism of action, indications and potential adverse effects of capsaicin, which ultimately facilitates the determination of the suitability of capsaicin preparations in pharmaceutical practice.

The paper concludes that the use of capsaicin products is justified in the prevention of overweight and pain therapy while there is still insufficient evidence for the use of capsaicin as an antitumor agent and in the treatment of gastrointestinal diseases. Also, when advising patients on capsaicin preparations, it is necessary to warn the patient of clinically significant side effects and other limitations of use.

The thesis is deposited in the Central Library of the University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry.

Thesis includes: 49 pages, 9 figures and 82 references. Original is in Croatian language.

Keywords: capsaicin, cancer, pain, arthritis, gastrointestional health, chili pepper, weight loss

Mentor: **Kristina Radić**, **Ph.D.** *Assistant,,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

Reviewers: **Kristina Radić**, **Ph.D.** *Assistant,,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Dubravka Vitali Čepo, **Ph.D.** *Full Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry
Marijana Zovko Končić, **Ph.D.** *Associate Professor,* University of Zagreb Faculty of Pharmacy and Biochemistry

The thesis was accepted: February 2022.