

Aportes terapéuticos de curcumina, constituyente de *Cúrcuma longa* frente a los efectos de la COVID-19

Nancy Carapia Vega¹, Escobedo Martínez Carolina^{1*}

Resumen

El nuevo coronavirus SARS-CoV-2 (del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), es el causante de la COVID-19, una enfermedad respiratoria altamente infecciosa que afecta al aparato respiratorio. Aunque varios medicamentos antivirales han demostrado cierta eficacia, aún se necesitan inhibidores seguros para combatir esta grave enfermedad. Los fitoquímicos naturales han despertado interés por sus propiedades curativas. En este contexto, la curcumina, un fitoquímico natural que se encuentra en la cúrcuma (*Curcuma longa*), ha llamado la atención como posible tratamiento de la COVID-19. Los derivados sintetizados en torno a la molécula curcumina ofrecen una mayor actividad bioquímica, los resultados de las investigaciones en curso son prometedores, lo que hace evidente la necesidad de investigarlos como potenciales inhibidores contra el virus SARS-CoV-2.

Palabras clave: curcumina, SARS-CoV-2, COVID-19.

Abstract

The new coronavirus SARS-CoV-2 (*severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*) is the cause of COVID-19, a highly infectious respiratory disease that affects the respiratory system. Although various antiviral drugs have shown some efficacy, safe inhibitors are still needed to combat this serious disease. Natural phytochemicals have aroused interest for their healing properties. In this context, curcumin, a naturally occurring phytochemical found in turmeric (*Curcuma longa*), has drawn attention as a possible treatment for COVID-19. The derivatives synthesized around the curcumin molecule offer a greater biochemical activity, the results of ongoing research are promising, which makes evident the need to investigate them as potential inhibitors against SARS-CoV-2 virus.

Keywords: curcumin, SARS-CoV-2, COVID-19.

Introducción

En noviembre de 2019, probablemente un nuevo coronavirus de tipo 2 causante del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-Cov-2, del inglés *severe acute respiratory syndrome coronavirus 2*), saltó de un reservorio animal a un humano provocando un brote internacional de una enfermedad respiratoria infecciosa designada como COVID-19. La transmisión de esta enfermedad es posible a través del contacto con superficies u objetos expuestas a gotitas

de saliva expulsadas al hablar o estornudar, así como recibir las secreciones de tos a una distancia menor a dos metros. El periodo de incubación de COVID-19 frecuentemente ocurre entre los 2 y los 14 días, con signos de infección como tos no productiva, fiebre y letargo, sin embargo, en pacientes específicos implicados en condiciones de salud crónicas y/o ancianos, ambos casos pueden empeorar hasta neumonía progresiva grave para los pulmones, lo que puede conllevar a una falla multiorgánica y por lo tanto a la muerte (Ortiz Prado et al., 2020).

Recientemente, la investigación sobre el uso de extractos de plantas como compuestos terapéuticos ha recibido mucho interés. La cúrcuma (*Cúrcuma longa*) es una especie nativa del sur y sudeste de Asia tropical con una variedad amplia de usos; desde la gastronomía, como tinte de telas y en la medicina tradicional. La curcumina, (1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona) (Figura 1), es el compuesto bioactivo natural mayoritario en la cúrcuma, y al que se le adjudican la mayor cantidad de las propiedades curativas o preventivas (González Albadalejo et al., 2015).

La curcumina es una molécula ampliamente estudiada desde una perspectiva farmacológica, la cual ha sugerido que actúa sobre una gran diversidad de moléculas diana en diferentes patologías (Sik Kim et al., 2023). Este fitoquímico se destaca principalmente por sus propiedades antiinflamatorias y antioxidantes. Además se encuentra documentado el comportamiento anticancerígeno de la curcumina al inducir la apoptosis de células malignas; y con respecto a enfermedades neurodegenerativas, la curcumina ha mostrado minimizar los síntomas de la enfermedad Alzheimer.

Adicionalmente, investigadores sugieren que esta valiosa molécula tiene un efecto inhibitorio sobre la reproducción del virus de la

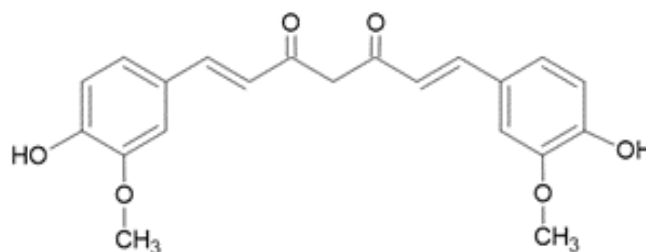


Figura 1. Estructura química 1,7-bis-(4-hidroxi-3-metoxifenil)-1,6-heptadieno-3,5-diona).
Fuente: Autoría propia

inmunodeficiencia humana (VIH) al impedir la replicación viral en las células (González Albadalejo *et al.*, 2015).

Con base en estas evidencias terapéuticas no es de extrañar el interés sobre esta molécula como punto de partida para el diseño de nuevos fármacos a fin de prevenir o tratar enfermedades crónicas como la COVID-19.

Proceso inflamatorio

La inflamación es una respuesta defensiva que se produce en un tejido después de la invasión de agentes extraños. Este proceso es un factor importante en la cura o reconstrucción del tejido dañado. Sin embargo, en numerosas enfermedades, incluidas la diabetes, el cáncer, el asma, la artritis y otras, el proceso inflamatorio establece el mecanismo patogénico (WVal *et al.*, 2019).

Existe una gran cantidad de sustancias químicas que intervienen en el proceso inflamatorio. Estos mediadores químicos pueden clasificarse en aminas vasoactivas (histamina y serotonina), metabolitos del ácido araquidónico (prostaglandinas y leucotrienos), óxido nítrico (NO), cinasas, citocinas y factores de transcripción (NF- κ B). Inmediatamente después de una lesión, estas sustancias en conjunto causan la aparición de eritema (rubor), edema (hinchazón), aumento de la temperatura, así como sensación de dolor en el tejido. (Mayoral *et al.*, 2014).

La cascada de señalización comienza con la movilización del ácido araquidónico (AA) desde los fosfolípidos de la membrana celular, catalizado por la enzima fosfolipasa A2 (PLA2) (Figura 2. A). El AA se metaboliza por diferentes vías, las prostaglandinas son el principal metabolito de la vía de la ciclooxigenasa (Figura 2. B) (Patil Kalpesh *et al.*, 2019).

En respuesta al daño tisular los mastocitos liberan histamina, serotonina y prostaglandinas principalmente, y las células endoteliales liberan NO sintetizado por la enzima NO-sintasa (NOS). En conjunto estos componentes permiten la vasodilatación que provoca el aumento del flujo sanguíneo causante del enrojecimiento y el alza de temperatura. Además, inducen al aumento de la permeabilidad vascular (salida de contenido de los vasos sanguíneos al tejido de lesión) y por lo tanto la aparición del edema inflamatorio (León Regal *et al.*, 2015).

Otro metabolito sintetizado a partir del ácido araquidónico es el leucotrieno, sintetizado mediante la vía de las lipoxigenasas. Estos incitan la llegada de los leucocitos a la región lesionada (Figura 2.B) (León Regal *et al.*, 2015).

El aporte de leucocitos (granulocitos y linfocitos) a la zona de lesión es una de las características más relevantes del proceso inflamatorio pues fagocitan los patógenos invasores y liberan mediadores inflamatorios solubles, entre ellas las proteínas inflamatorias de los macrófagos (MIP) 1α y 1β , quimiocinas (atraen macrófagos al tejido) que también contribuyen a la respuesta inflamatoria. Los macrófagos una vez activados secretan tres citocinas muy concidas que inducen a la respuesta inflamatoria y reparan los tejidos: IL-1, IL-6 y TNF- α (Figura 2.C) (Mayoral *et al.*, 2014).

Si el estímulo persiste se liberan cantidades pequeñas de citocinas para aumentar la respuesta local, esta situación se mantiene hasta reestablecer la homeostasis (inflamación aguda). Si esto no ocurre, las citocinas activan numerosas cascadas humorales lo que provoca lesión en diversos órganos (inflamación crónica) (León Regal *et al.*, 2015).

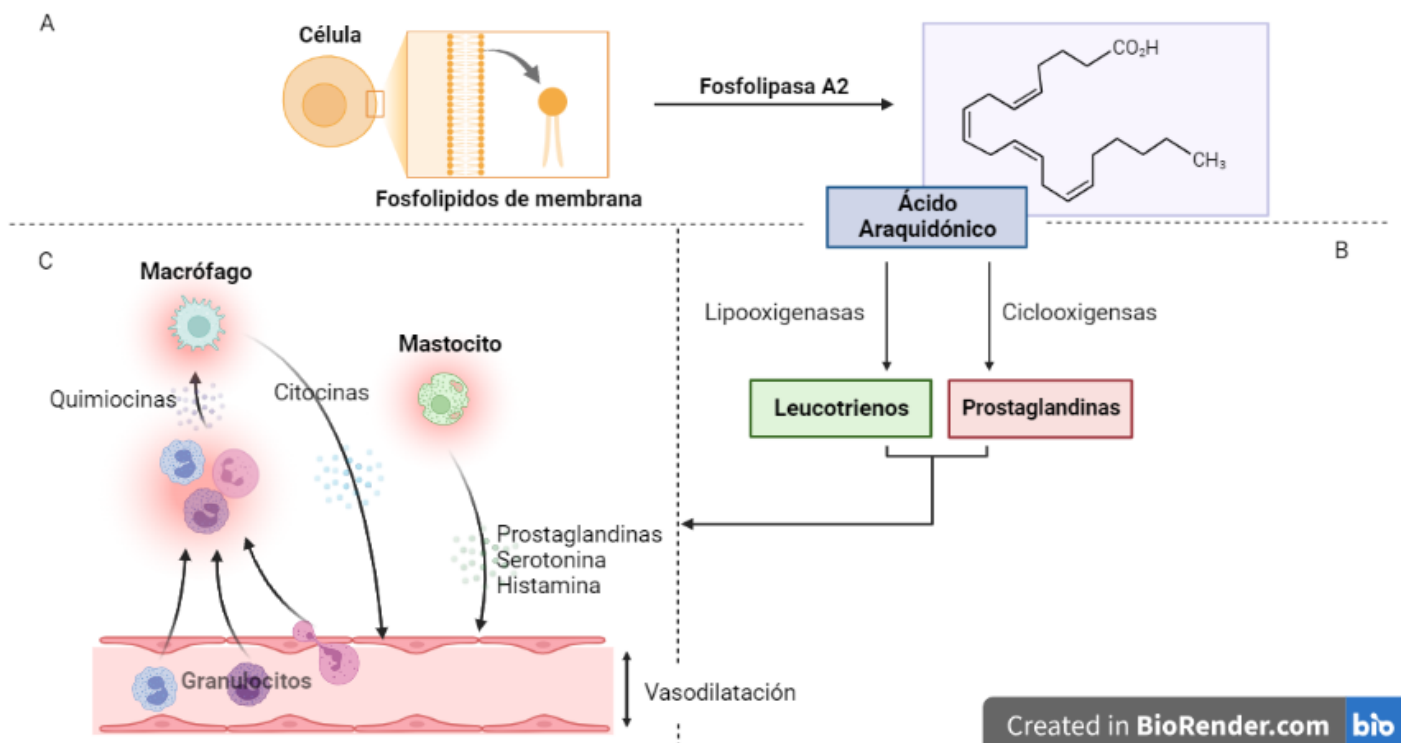


Figura 2. Proceso inflamatorio. Fuente: Autoría propia

Curcumina como alternativa antiviral frente al SARS-Cov-2

El brote pandémico de la enfermedad COVID-19 impulsó la realización de múltiples ensayos clínicos con la finalidad de proponer algún tratamiento efectivo. Hoy en día, sabemos que el daño severo que sufren los pulmones de pacientes afectados es el resultado de un trastorno inflamatorio causante de una liberación desmedida de citocinas, condición conocida como “tormenta de citocinas” (Parra Izquierdo *et al.*, 2020).

El virus SARS-CoV-2 ataca principalmente a las células alveolares, el contenido celular liberado por las células infectadas es reconocido por las células del sistema inmune lo que comienza el proceso inflamatorio. Sin embargo, la presencia del virus rompe el equilibrio de la respuesta inflamatoria, provocando la producción de más citocinas proinflamatorias. Este ascenso se ha relacionado con el deterioro y daño pulmonar (Parra Izquierdo *et al.*, 2020).

La IL-6 es una citocina fundamental para iniciar la desregulación de las citocinas. Estudios han demostrado que la curcumina inhibe la producción de esta citocina inducida por el virus influenza tipo A, por lo que es posible predecir la capacidad de la curcumina en la supresión de la tormenta de citocinas en pacientes enfermos con COVID-19 (Kumar Soni *et al.*, 2020).

Las células alveolares de tipo II (ATII) son las progenitoras del tipo celular más abundante e importante de la superficie alveolar, las células de tipo I (ATI), las cuales llevan a cabo el intercambio de gases durante la respiración. El SARS-Cov-2 prefiere invadir ATII, lo que resulta en una deficiencia de ATI. Un estudio realizado sobre un modelo murino (ratas macho) mediante la administración de benzopireno (compuesto carcinógeno) mostró cambios histopatológicos de tejido pulmonar inducido, a diferencia del grupo tratado adicionalmente con curcumina las células alveolares ATII no sufrieron necrosis. Asimismo, se observó que las células inflamatorias en el espacio alveolar y el nivel de citocinas inflamatorias en sangre se redujo (Almatroodi *et al.*, 2020). Lo anterior sugiere la posibilidad de protección de células alveolares frente al virus SARS-Cov-2 mediada por curcumina, lo cual podría mejorar la dificultad para respirar en los pacientes infectados, y adicionalmente detener la progresión de la enfermedad (Kumar Verma *et al.*, 2021).

Derivados de curcumina

Se ha observado que la formación de complejos metal-curcumina mejora la eficacia antiinflamatoria. Investigaciones recientes han reportado la síntesis y actividad antiinflamatoria de varios complejos metal-curcumina, utilizando modelos *in vitro* y modelos animales *in vivo*. Por ejemplo, en un estudio se sintetizó un complejo de Zn²⁺-curcumina. Se demostró que el complejo metal-curcumina disminuyó los niveles de citocinas proinflamatorias, entre ellas IL-6, citocina fundamental para iniciar la desregulación de las citocinas en reacciones inmunitarias graves como la COVID-19 (Prasad *et al.*, 2021).

Las investigaciones realizadas muestran que los complejos metal-curcumina ofrecen una mayor solubilidad, biodisponibilidad y actividades bioquímicas en la célula, esto en comparación con únicamente la curcumina (Prasad *et al.*, 2021).

En la búsqueda de alternativas más eficaces para impedir la unión del virus a los receptores de células humanas, se encuentran investigaciones en curso mediante el uso de programas computacionales sobre los potenciales de inhibición de varios derivados de curcumina (complejo de hierro (II)-curcumina, entre otros.) en diferentes sitios de enzimas víricas clave (Alici *et al.*, 2022). Además, debido a la facilidad de síntesis de compuestos imitadores de la curcumina, algunos investigadores indican el posible empleo de conjugados imitadores aspirina-curcumina (3,5-bis(arilideno)-4-piperidonas conjugados con ácido acetilsalicílico) como compuestos anti-SARS-CoV-2 (Srouf *et al.*, 2021). Lo anterior hace las bases para continuar investigaciones que permitan en un futuro realizar estudios preclínicos *in vitro* e *in vivo*.

Conclusiones

La curcumina es un excelente candidato como posible fitofármaco en su forma única o conjugada con otros elementos en el tratamiento de la COVID-19 pues, aunque la confirmación experimental directa de los efectos moduladores de la curcumina contra el virus SARS-CoV-2 aún es ausente, existen evidencias experimentales que señalan su actividad en ciertas enfermedades respiratorias, así como en diversos trastornos de índole inflamatorio. Además, estudios computacionales prometedores revelan la capacidad de unión de varios derivados de la curcumina con proteínas virales involucradas en el proceso infeccioso. La evidencia de las virtudes de la curcumina y sus derivados frente a esta reciente enfermedad motiva a continuar con su investigación como agente terapéutico en la de disminución de la morbilidad asociada a esta enfermedad.

Referencias

1. Ortiz Prado, E.; Simbaña Rivera, K.; Gómez Barreno, L.; Rubio Neira, M.; Guaman, L. P.; Kyriakidis, N. C.; Muslin, C.; Gómez Jaramillo, A. M.; Barba Ostria, C.; Cevallos Robalino, D.; Sanches SanMiguel, H.; Unigarro, L.; Zalakeviciute, R.; Gadian, N.; López Cortés, A. Clinical, molecular, and epidemiological characterization of the SARS-CoV-2 virus and the Coronavirus Disease 2019 (COVID-19), a comprehensive literature review. *Diagnostic Microbiology and Infectious Disease*. [Online] 2020, Volume 98, 1. <https://doi.org/10.1016/j.diagmicrobio.2020.115094>.
2. González Albadalejo, J. Sanz, D.; Claramunt, R. M.; Lavandera, J. L.; Alkorta, I.; Elguero, J. Curcumin and curcuminoids: chemistry, structural studies, and biological properties. *A Real Acad Farm*. [Online] 2015, Vol 81. (2015). https://www.researchgate.net/publication/298834950_Curcumin_and_curcuminoids_Chemistry_structural_studies_and_biological_properties
3. Sik Kim, W.; Jeong, S-H.; Shin, K-W.; Jin Lee, H.; Park, J-H.; Lee, I-C.; Jae Jeong, H.; Bae Ryu, Y.; Kwon, H-J.; Song Lee, H. Solubilized curcuminoid complex prevents extensive immunosuppression through immune restoration and antioxidant activity: Therapeutic potential against SARS-CoV-2 (COVID-19). *International Immunopharmacology*. [Online] 2023, Volume 115. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2022.109635>.

4. Wal, P.; Saraswat, N.; Saxena Pal, R.; Wal, A.; Chaubey, M. A. Detailed Insight of the Anti-inflammatory Effects of Curcumin with the Assessment of Parameters, Sources of ROS and Associated Mechanisms. *Open Medicine Journal*. [Online] **2019**, Volume 6. <https://openmedicinejournal.com/VOLUME/6/PAGE/64/FULLTEXT/>
5. Mayoral Valencia, P.; Serrano Bello, C. A. Inflamación y reparación tisular. *Patología*. Valencia Mayoral, P. F., Ancer Rodríguez, J., Eds.; McGraw Hill: 2014.
6. Patil, K. R., Patil, C. R., Unger, B. S., Goyal, S. N., Belemkar, S., Surana, S.J., Ojha, S., & Patil, C.R. Animal Models of Inflammation for Screening of Anti-inflammatory Drugs: Implications for the Discovery and Development of Phytopharmaceuticals. *International Journal of Molecular Sciences*. [Online] **2019**, Volume 20, 18. <https://doi.org/10.3390/ijms20184367>
7. León Regal, M.; Alvarado Borges, A.; de Armas García, J.; Miranda Alvarado, L.; Varens Cedeño, J.; Cuesta del Sol, J. Respuesta inflamatoria aguda. Consideraciones bioquímicas y celulares: cifras alarmantes. *Finlay*. [Online] **2015**. <https://revfinlay.sld.cu/index.php/finlay/article/view/329/1381>
8. Parra Izquierdo, V.; Flórez Sarmiento, C.; Romero Sánchez, C. Inducción de “tormenta de citocinas” en pacientes infectados con SARS- CoV-2 y desarrollo de COVID-19. ¿Tiene el tracto gastrointestinal alguna relación en la gravedad? *Revista Colombiana de Gastroenterología*. [Online] **2020**, Volumen 35. <https://revistagastrocol.com/index.php/rcg/article/view/539#:~:text=Recientemente%20se%20han%20publicado%20art%C3%ADculos, podr%C3%ADa%20impactar%20en%20esta%20hiperinflamaci%C3%B3n>.
9. Kumar Soni, V.; Mehta, A.; Kumar Ratre, Y.; Kumar Tiwari, A.; Amit, A.; Pratap Singh, R.; Chandra Sonkar, S.; Chaturvedi, N.; Shukla, D.; Kumar Vishvakarma, N. Curcumin, a traditional spice component, can hold the promise against COVID-19?, *European Journal of Pharmacology*. [Online] **2020**, Volume 886. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2020.173551>
10. Almatroodi, S. A.; Alrumaihi, F.; Alsahli, M.A.; Alhomrani, M. F.; Khan, A.; Rahmai, A. H. Curcumina, un componente activo de la especia de cúrcuma: implicación en la prevención de lesiones pulmonares inducidas por benzo(a) pireno (BaP) en ratas. *Int J Mol Sci*. [Online] **2020**, Volume 25, 3. [10.3390/mol%C3%A9culas25030724](https://doi.org/10.3390/mol%C3%A9culas25030724)
11. Kumar Verma, A.; Kumar, V.; Singh, S.; Goswami, B. C.; Camps, I.; Sekar, A.; Yoon, S.; Woo Lee, K. Repurposing potential of Ayurvedic medicinal plants derived active principles against SARS-CoV-2 associated target proteins revealed by molecular docking, molecular dynamics and MM-PBSA studies. *Biomedicine & Pharmacotherapy*. [Online] **2021**, Volume 137. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2021.111356>.
12. Prasad S.; DuBourdieu D.; Srivastava A.; Kumar P.; Lall R. Metal-Curcumin Complexes in Therapeutics: An Approach to Enhance Pharmacological Effects of Curcumin. *Int J Mol Sci*. [Online] **2021**, Volume 22, 13. [10.3390/ijms22137094](https://doi.org/10.3390/ijms22137094).
13. Alici, H.; Tahtaci, H.; Demir, K. Design and various in silico studies of the novel curcumin derivatives as potential candidates against COVID-19 -associated main enzymes. *Computational Biology and Chemistry*. [Online] **2022**, Volume 98. <https://doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2022.107657>.
14. Srour, A. M.; Panda, S.S.; Mostafa, A.; Fayad, W.; El-Manawaty, M. A.; Soliman, A. A. F.; Moatasim, Y.; Taweel, A. E.; Abdelhameed, A. F.; Bekheit, M. S.; Ali, M. A.; Girgis, A. S. Synthesis of aspirin-curcumin mimic conjugates of potential antitumor and anti-SARS-CoV-2 properties. *Bioorganic Chemistry*. [Online] **2021**, Volume 117. <https://doi.org/10.1016/j.bioorg.2021.105466>.