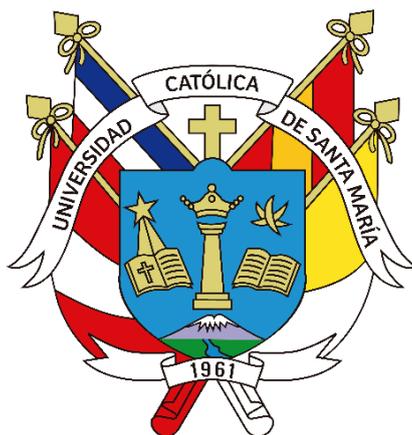


Universidad Católica de Santa María
Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y
Biotecnológicas
Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica



**MECANISMOS DE LA CURCUMINA CONTRA EL VIRUS
SARS-CoV-2: UNA REVISIÓN DEL EFECTO ANTIVIRAL
Y ANTIINFLAMATORIO**

Tesis presentada por el Bachiller:

Corzo Ortiz, Gabriel Andree

Para optar el Título Profesional
de Químico Farmacéutico

Asesora:

Mg. Nieto Montesinos Rita Milagros

Arequipa – Perú

2023

UCSM-ERP

UNIVERSIDAD CATÓLICA DE SANTA MARÍA
FARMACIA Y BIOQUIMICA
TITULACIÓN CON TESIS
DICTAMEN APROBACIÓN DE BORRADOR

Arequipa, 13 de Abril del 2023

Dictamen: 004237-C-EPFyB-2023

Visto el borrador del expediente 004237, presentado por:

2015700951 - CORZO ORTIZ GABRIEL ANDREE

Titulado:

**MECANISMOS DE LA CURCUMINA CONTRA EL VIRUS SARS-COV-2: UNA REVISIÓN DEL EFECTO
ANTIVIRAL Y ANTIINFLAMATORIO**

Nuestro dictamen es:

APROBADO

**29247630 - CORZO SALAS DE VALDIVIA ANGELICA MAGDALENA
DICTAMINADOR**



**42671615 - CARPIO CARPIO JOSE MIGUEL
DICTAMINADOR**



**41225109 - VERA LOPEZ KARIN JANNET
DICTAMINADOR**



DEDICATORIA

La presente Tesis está dedicada a Dios, gracias a él he logrado concluir mi carrera, a la Virgen María por siempre interceder antes mis plegarias, a mis padres, por su apoyo incondicional, a mi mamá mayor Albina, porque siempre estuvo brindándome su apoyo y consejos para hacer de mí una mejor persona y profesional, a mi hermana Jimena, a mi persona favorita Sarita, a mis primos, tíos, por sus palabras y compañía. A mi papá mayor Coquito, aunque no este físicamente con nosotros, estoy seguro que desde el cielo me cuida y guía, a mis amigos, compañeros y todas aquellas personas que de una u otra manera contribuyeron para el logro de mis objetivos.

AGRADECIMIENTO

Agradezco a mi Alma Mater “Universidad Católica de Santa María” por la formación íntegra, profesional y ética que me brindó a lo largo de mi carrera, a la Facultad de Ciencias Farmacéuticas, Bioquímicas y Biotecnológicas, en especial a la Escuela Profesional de Farmacia y Bioquímica por tener siempre la disponibilidad de atención a sus estudiantes, a mis docentes que con su amplia experiencia forman estudiantes con valores y conocimientos, a mi asesora Dra. Rita Nieto, que me apoyo constantemente en el desarrollo de mi Tesis, a mis padres que se esforzaron por brindarme siempre lo mejor, a mi mama grande Albina por estar siempre pendiente de mí, brindándome sabios consejos de mejora, a mi hermana Jimena por siempre sacarme una sonrisa en tiempos difíciles, a mi novia Sarita por estar pendiente de todo, apoyándome y alentándome incansablemente, a mi Tía Karina por sus constantes palabras de incentivo, a mis primos y demás familiares que de alguna u otra manera contribuyeron para el logro de mis objetivos.

RESUMEN

Las propiedades antivirales y antiinflamatorias que presenta la curcumina, los estudios que se realizaron a lo largo de los años en distintas enfermedades y la respuesta terapéutica eficaz. Nos brinda un enfoque entorno al virus SARS-CoV-2; proponiendo así este maravilloso producto como una probable alternativa terapéutica. El objetivo del presente estudio fue realizar un análisis crítico del efecto antiviral y antiinflamatorio de la curcumina frente al virus SARS-CoV-2 (COVID-19).

Métodos: Revisión Sistemática de artículos de investigación publicados entre 2005 al 2022 en Web of Science, Elsevier Scopus, Science Direct, Springer Link y Taylor & Francis. Las revisiones se evaluaron mediante el software de gestión de bibliografías “Mendeley”. Se realizó una síntesis aproximativa de la calidad de las evidencias encontradas.

Resultados: Se evaluaron 300 estudios. Que integran información cuantitativa, cualitativa, casos clínicos, ensayos clínicos que propongan evidencia científica básica acerca de los efectos antiviral y antiinflamatorio de la curcumina. La variabilidad de estos artículos conlleva a seleccionar aquellos de relevancia. Según estudios *in vivo*, *in silico* e *in vitro*, se realizaron comparaciones del mecanismo antiviral y antiinflamatorio de este pigmento de oro con medicamentos que cumplen una determinada función farmacológica, demostrando que en algunos casos la curcumina brindó el mismo efecto o inclusive mejor. A esto se le suma la recopilación de evidencia científica que demuestra que la curcumina es efectiva en distintas enfermedades como SIDA, Colitis, Artritis reumatoide y demás.

Conclusiones: La curcumina tiene eficacia en el efecto antiviral y antiinflamatorio en diversas enfermedades, inhibiendo la endocitosis de la célula huésped, inhibiendo enzimas virales que se encuentran en el ciclo de replicación como proteasas, replicasas y ARN polimerasa, regulando el pH endosomal, regulando las vías de señalización celular entre ellas AP-1, NLRP3, NF- κ B, iNOS, MAPK, JAK/STAT, TLRs y HMGB1; así como la regulación de la IL-6, TNF- α , Óxido Nítrico, RANTES, G-CSF, MCP-1, que tienen un rol fundamental en procesos inflamatorios. Este principio activo es una opción terapéutica con gran relevancia frente al virus SARS-CoV-2. La comparación que tiene la efectividad de la curcumina con algunos medicamentos antivirales (Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir y Tenofovir) y medicamentos antiinflamatorios (dexametasona) usados para el tratamiento de COVID-19, establecen mayor énfasis en realizar un estudio profundo de este principio activo presente en la *Cúrcuma Longa*.

Palabras clave: **antiviral, antiinflamatorio, curcumina, nanovectores, receptores ACE2, SARS-CoV-2.**



ABSTRACT

The antiviral and anti-inflammatory properties that curcumin presents, the studies that have been carried out over the years in different diseases and the effective therapeutic response. It gives us a focus on the SARS-CoV-2 virus; thus proposing this wonderful product as a probable therapeutic alternative. The objective of the present study was to carry out a critical analysis of the antiviral and anti-inflammatory effect of curcumin against the SARS-CoV-2 virus (COVID-19).

Methods: Systematic review of research articles published between 2005 and 2022 in Web of Science, Elsevier Scopus, Science Direct, Springer Link, and Taylor & Francis. The reviews were evaluated using the "Mendeley" bibliography management software. An approximate synthesis of the quality of the evidence found was made.

Results: 300 studies were evaluated. That integrate quantitative, qualitative information, clinical cases, clinical trials that propose basic scientific evidence about the antiviral and anti-inflammatory effects of curcumin. The variability of these articles leads to selecting those of relevance. Based on in vivo, in silico and in vitro studies, comparisons of the antiviral and anti-inflammatory mechanism of this gold pigment were made with drugs that fulfill a certain pharmacological function, demonstrating that in some cases curcumin provided the same or even better effect. To this is added the compilation of scientific evidence that shows that curcumin is effective in different diseases such as AIDS, Colitis, Rheumatoid Arthritis and others.

Conclusions: Curcumin has efficacy in the antiviral and anti-inflammatory effect in various diseases, inhibiting endocytosis of the host cell, inhibiting viral enzymes found in the replication cycle such as proteases, replicases and RNA polymerase, regulating endosomal pH, regulating the cell signaling pathways including AP-1, NLRP3, NF- κ B, iNOS, MAPK, JAK/STAT, TLRs, and HMGB1; as well as the regulation of IL-6, TNF- α , Nitric Oxide, RANTES, G-CSF, MCP-1, which have a fundamental role in inflammatory processes. This active principle is a highly relevant therapeutic option against the SARS-CoV-2 virus. The comparison of the effectiveness of curcumin with some antiviral drugs (Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir and Tenofovir) and anti-inflammatory drugs (dexamethasone) used for the treatment of COVID-19, establish greater emphasis on carrying out an in-depth study of this principle. active ingredient present in *Curcuma Longa*.

Keywords: antiviral, anti-inflammatory, curcumin, nanovectors, ACE2 receptors,
SARS-CoV-2.



INDICE

DEDICATORIA

AGRADECIMIENTO

RESUMEN

ABSTRACT

1. INTRODUCCION.....	1
2. METODOLOGIA.....	5
3. CUERPO DE LA REVISION.....	6
4. PERSPECTIVAS FUTURAS.....	60
5. CONCLUSIONES.....	61
6. REFERENCIAS BIBLIOGRAFICAS.....	62

INDICE DE TABLAS

Tabla 1. Vinculo de la enzima ACE-2 en órganos, tejidos y daño que provoca	11
Tabla 2. Actividad antiviral de la curcumina	34
Tabla 3. Actividad Antiinflamatoria de la Curcumina	50
Tabla 4. Estudios de la disminución de mediadores proinflamatorios.	54

INDICE DE FIGURAS

FIGURA 1. Representación gráfica cronológica de los acontecimientos desde la aparición de un grupo de casos de Neumonía de origen desconocidos reportados a la Comisión Nacional de Salud – China el 30 de diciembre del 2019	2
FIGURA 2. Fármacos Antivirales aprobados por la FDA	2
FIGURA 3. El Siglo XXI es el origen de la propagación del Virus de los CoV, en noviembre del 2002 con el SARS-CoV, en junio del 2012 con el MERS-CoV y la ultimo impacto y el que más infectados e indudablemente más decesos ocasiono fue el SARS-CoV-2 que inicio en diciembre del 2019	7
FIGURA 4. La Variante Ómicron.....	8
FIGURA 5. Impacto económico generado por SARS-CoV-2	9
FIGURA 6. Los receptores ACE-2 se encuentran en distintos órganos como los pulmones, el hígado, páncreas, sistema gastrointestinal, bazo, riñón, tejido endotelial, corazón, cerebro	10
FIGURA 7. El mayor grado de infectividad en varones puede estar dado por el gen que codifica ACE-2 (49). 12	12
FIGURA 8. Protocolo Farmacológico administrado durante la Pandemia por SARS-CoV-2.....	13
FIGURA 9. El mecanismo de acción del Remdesivir es la inhibición de la replicación viral, en consecuencia, impide la transcripción de ARN su genómico rompiendo el ciclo de replicación viral	14
FIGURA 10. Las reacciones adversas más relevantes ocasionadas por el Remdesivir es la cefalea, incremento de las transaminasas (TGO-TGP), náuseas y el incremento del tiempo de Protrombina	14
FIGURA 11. El mecanismo de acción del Oseltamivir es la inhibición selectiva de la neuroaminidasa, impidiendo que las células infectadas liberen partículas virales	16
FIGURA 12. Las reacciones adversas más relevantes ocasionadas por el Oseltamivir es la dispepsia, insomnio, tos y debido a que deprime el sistema inmunológico genera distintas infecciones como Herpes, Infecciones del tracto respiratorio.....	16
FIGURA 13. El mecanismo de acción del Favipiravir es la inhibición de la ARN polimerasa (RdRp), esto origina la ralentización de la tasa de replicación viral.....	18
FIGURA 14. Las reacciones adversas más relevantes ocasionadas por Favipiravir son Teratogenicidad (daño fetal), incremento del ácido úrico (Hiperuricemia) y Problemas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas.....	18
FIGURA 15. El mecanismo de acción de Lopinavir/Ritonavir es la inhibiendo la actividad de la proteasa dando lugar a la producción de un virus inmaduro no infeccioso, mientras que ritonavir aumenta la vida media de lopinavir.....	20
FIGURA 16. Las reacciones adversas provocadas por Lopinavir/Ritonavir son diarrea, niveles elevados de Triglicéridos (Hipertrigliceridemia), niveles elevados de colesterol (Hipercolesterolemia) y vómitos	21
FIGURA 17. El mecanismo de la Hidroxicloroquina es el incrementar el pH endosomal que se requiere para la fusión de virus-huésped generando la interferencia en el proceso de replicación	23
FIGURA 18. Las reacciones adversas provocadas por la Hidroxicloroquina son depresión, agitación, problemas hepáticos y alucinaciones	24
FIGURA 19. Partes del SARS-CoV-2.	28
FIGURA 20. FASE I Mecanismo de acción SARS-CoV-2	30
FIGURA 21. Ciclo que cumplen las células hematopoyéticas desde su origen en el hemacitoblasto hasta las células menores como son los eritrocitos, leucocitos, linfocitos, trombocitos	30
FIGURA 22. FASE II Mecanismo de acción SARS-CoV-2.....	32
FIGURA 23. FASE III Mecanismo de acción SARS-CoV-2	33
FIGURA 24. Anclaje bolsillo Mpro con la curcumina	41
FIGURA 25. Puntajes de acoplamiento de fármacos y controles (N3 (-7.1 kcal/mol) y O6K (-7.4 kcal/mol y curcumina (-7.1 kcal/mol)), se evidencia la similitud del valor docking entre la curcumina y los ligandos específicos.....	42

FIGURA 26. La Vía Inflamatoria requiere de inductores que pueden ser virus o bacterias causantes de una infección o un daño tisular lo que genera la activación de sensores que son las células T (células dendríticas y macrófagos) y mediadores de la inflamación que desencadenan una cascada de procesos en tejidos objetivos....43

FIGURA 27. El mecanismo patogénico del SARS-CoV-2 es el conjunto de procesos en los que el organismo actúa para eliminar el agente patógeno a través de mediadores y vías de señalización.....44

FIGURA 28. Vías de Señalización Celular que conducen a un proceso inflamatorio44

FIGURA 29. La respuesta hiperinflamatoria genera una Tormenta de Citoquinas.....45

FIGURA 30. Los receptores TLRs (Toll-like receptor) tienen un mecanismo que inicia diversas vías de señalización es por ello de su importancia en la inflamación.....46

FIGURA 31. Estructuras que conforman el inflasoma NLRP₃.47

FIGURA 32. Inflasoma NLRP₃48

FIGURA 33. Mediadores Proinflamatorios disminuidos por la curcumina54

FIGURA 34. Planta y rizomas de la Cúrcuma Longa58

FIGURA 35. Estructura química de los curcuminoides. Estructura química de la curcumina (A), demetoxicurcumina (B) y bisdemetoxicurcumina (C)59

FIGURA 36. Nanovectores utilizados en el ámbito Farmacéutico60

FIGURA 37. Productos de Cúrcuma Longa en nanopartículas poliméricas (Theracumin, Nanocur).....61

FIGURA 38. Productos de Cúrcuma Longa en liposomas (Lipocur) y nanomicelas (Nanofy)61



LA CURCUMINA CONTRA EL VIRUS SARS-CoV-2: UNA REVISIÓN DEL EFECTO ANTIVIRAL Y ANTIINFLAMATORIO

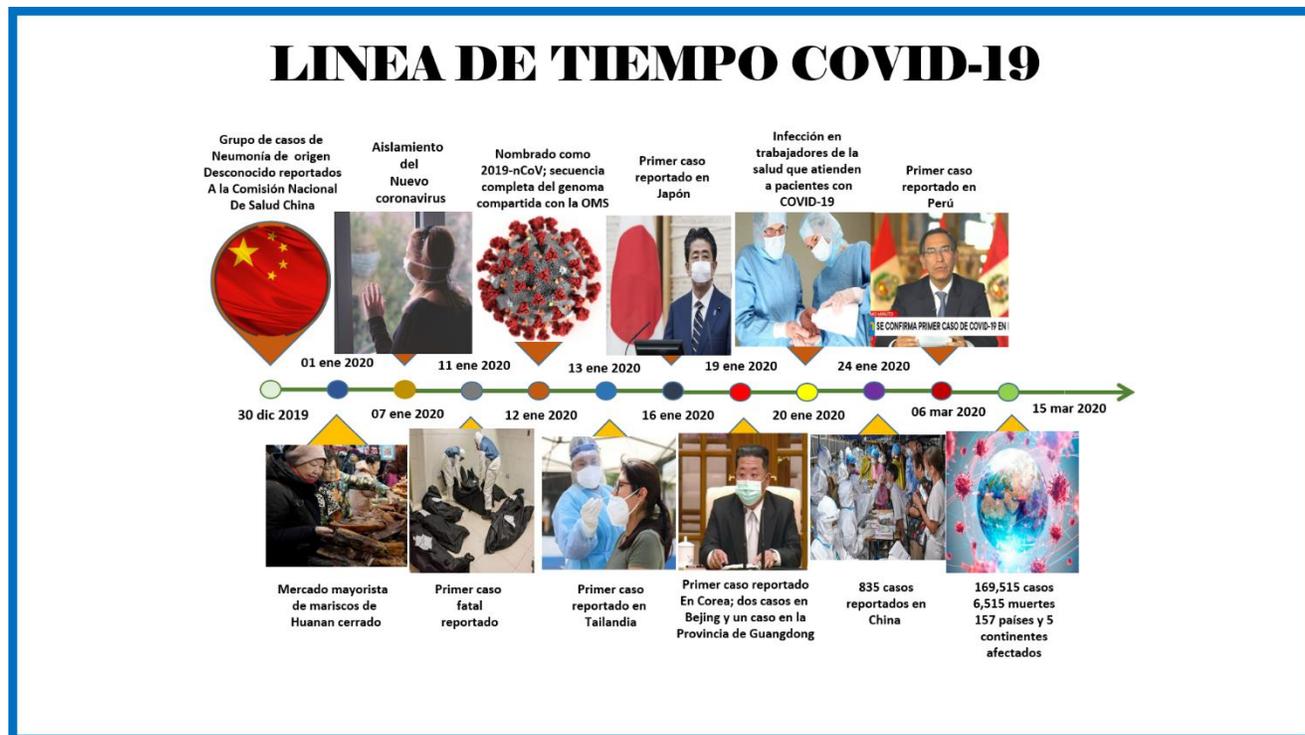
1. INTRODUCCIÓN

La continua propagación del virus SARS-CoV-2 es motivo de preocupación a nivel mundial. La Organización Mundial de la Salud (OMS) definió esta patología formalmente con el nombre de “COVID-19” y el Comité Internacional de Taxonomía lo llamó “Síndrome Respiratorio Agudo Severo Coronavirus-2 (SARS-CoV-2)”, que apareció por primera vez en Wuhan, China, en diciembre del 2019 (Figura.1). El SARS-CoV-2 se parece mucho al coronavirus asociado al SARS (SARS-CoV) que se originó en el año 2003. La pandemia ha sido causante de un gran impacto en la humanidad, poniendo a prueba los distintos sistemas de salud, las economías y los gobiernos. En una de las respuestas a la pandemia, se ha realizado un gran esfuerzo global para recopilar, analizar y poner los datos a disposición del público. El contagio es lo más difícil de controlar por la rápida expansión de este virus, la transmisión aérea es la principal ruta de ingreso del SARS-CoV-2, causando así síntomas como tos, cefalea, dolor muscular, deficiencia respiratoria, enfermedad respiratoria aguda grave (SARS), colapso de órganos y finalmente la muerte. Los principales factores de riesgo asociados con una mayor gravedad y mortalidad causada por COVID-19 incluyen hipertensión, diabetes mellitus, enfermedad cardiovascular (ECV), edad avanzada y obesidad. Actualmente, no existe una forma efectiva de controlarlo, salvo el distanciamiento social, el uso de mascarilla y la actividad higiénica (1–4).

Ante esta situación, se han utilizado fármacos antivirales conocidos y aprobados por la FDA, entre ellos, Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir y Tenofovir (Figura. 2), otros fármacos como hidroxiclороquina, azitromicina, interferonas, inhibidores de interleucina (tocilizumab, sarilizumab), antiparasitarios (nifuroxazida), antiinflamatorios (dexametasona, prednisona) y el tratamiento con plasma de convalecencia, entre otros. Sin embargo, ninguna de esas alternativas terapéuticas ha mostrado aún tener un efecto validado frente a SARS-CoV-2. En tal sentido, resulta fundamental dilucidar las vías biológicas del COVID-19 e identificar la

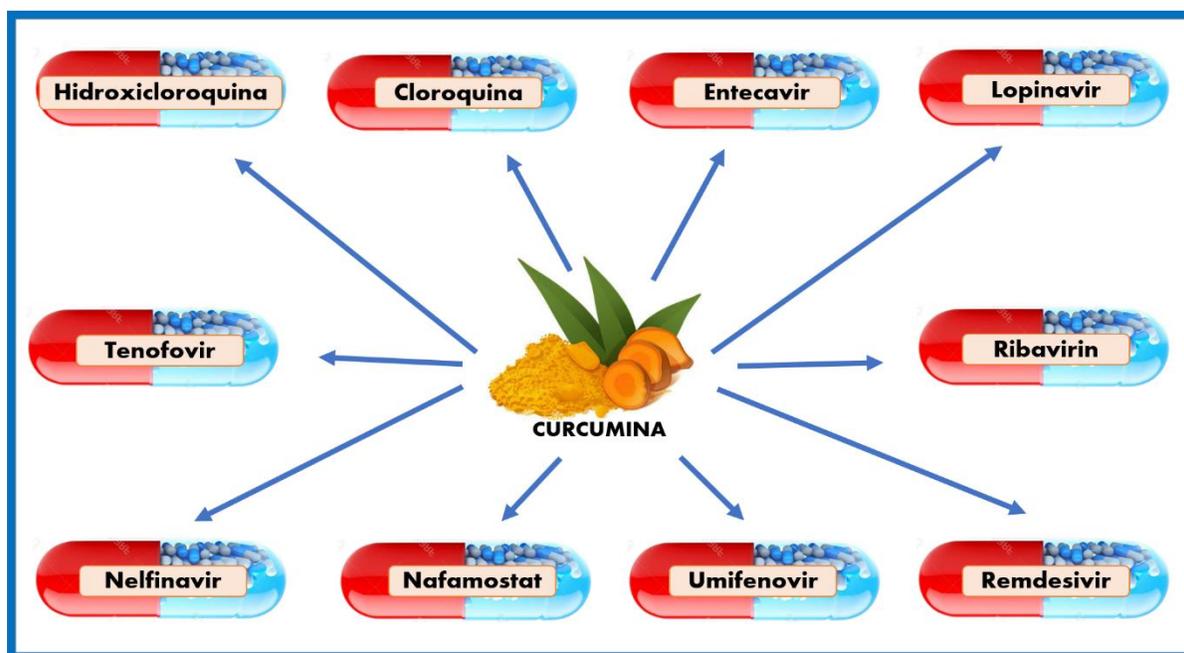
diana del SARS-CoV-2 con el fin de proporcionar una alternativa específica y, por consiguiente, más eficaz para tratar la enfermedad (5).

FIGURA 1.



Representación gráfica cronológica de los acontecimientos desde la aparición de un grupo de casos de Neumonía de origen desconocidos reportados a la Comisión Nacional de Salud – China el 30 de diciembre del 2019 continuando con el cierre de mercados y un aislamiento para evitar el contagio masivo. A pesar de las acciones tomadas se tuvo un primer deceso por este aún desconocido virus el 11 de enero del 2020, estudios de la secuencia completa del genoma que se desarrollaban por la OMS denominaron este Virus como: 2019-nCoV. Es así como este virus se fue expandiendo por Tailandia, Japón, Corea y diversos continentes a nivel mundial. El 6 de marzo del 2020 se dio a conocer el primer caso en el Perú. El 15 de marzo del 2020 el índice de contagios fue de 169,515 personas; 6,515 fallecidos en 157 países presentes en los 5 continentes (Elaboración Propia).

FIGURA 2.



Fármacos antivirales aprobados por la FDA (Elaboración Propia)

De hecho, existen enfoques terapéuticos respaldados por la similitud entre el SARS-CoV-2 y otros virus de la misma familia, entre ellos tenemos al *coronavirus humano 229E*, *SARS-Cov-1*, *deltacoronavirus* y *gammacoronavirus*. Estos virus anteriormente mencionados, han tenido un periodo de infección en la población y se ha logrado determinar las causas, el mecanismo y las consecuencias que ocasionaban. En algunos casos, los síntomas que estas infecciones generaban apuntaban a que probablemente eran causantes del resfriado común en adultos sanos; sin embargo, todavía no hay evidencia terapéutica sólida para COVID-19. En este contexto, junto con la utilización de medicamentos aprobados, los científicos están buscando activamente productos naturales seguros, con actividad farmacológica antiviral y antiinflamatoria como posibles terapias profilácticas. Es así, como algunos estudios han demostrado el potencial de principios activos, como la curcumina, contra el SARS-CoV-2 (6–11).

La curcumina es un curcuminoide polifenólico amarillo de *Cúrcuma longa* (cúrcuma) que ha revelado un amplio espectro de bioactividades, que incluyen propiedades antioxidantes, antiinflamatorias, antitumorales y antivirales. La curcumina, debido a su rico interés medicinal convencional, ha sido sometida a exhaustivas pruebas *in silico*, *in vitro* e *in vivo*. Es así, que se le ha asociado con más de 100 dianas celulares, incluidas citocinas, proteínas, factores de

transcripción y receptores. Estudios anteriores han demostrado el potencial y la seguridad de la curcumina en el tratamiento contra un amplio número de virus, como el Virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH), el Virus de la Hepatitis C (VHC), el Citomegalovirus Humano (HCMV), el Virus de Epstein-Barr (EBV), el Herpes virus Bovino 1 (BHV 1), Virus de Chikungunya, el Virus del Ébola, Enterovirus 71 (EV71), Virus de la fiebre de Rift Valley (RVFV), Human norovirus (HuNoV), Virus respiratorio sincitial (VRS), Fish Virus de la septicemia hemorrágica viral (VHSV), y el virus de influenza A (IAV) (12–23).

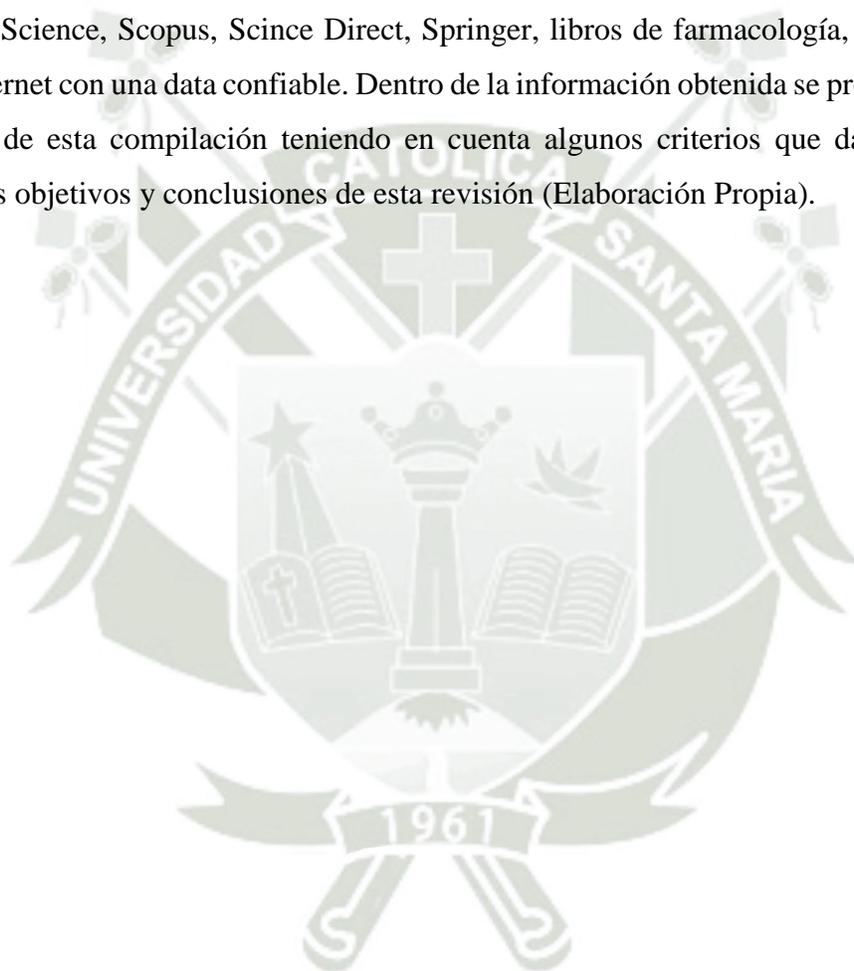
Se ha demostrado que, en los distintos mecanismos de acción, la curcumina interactúa frente a virus anteriormente mencionados, basándose en la interferencia con pasos vitales en los ciclos de replicación, como la unión viral (virus – receptor), la replicación del genoma, así como la modulación de eventos celulares y la inflamación. La curcumina no solo tiene probable respuesta terapéutica como antiviral, sino que según estudios demuestran que produce un efecto antiinflamatorio de aspecto notable. La inflamación, es un proceso fisiológico y patológico complicado; suele ser una respuesta adaptativa provocada por estímulos y condiciones nocivas (como infección y daño tisular) para mantener la homeostasis del cuerpo (24,25).

La inflamación se divide en inflamación aguda e inflamación crónica. Se le denomina inflamación aguda a aquella que tiene una corta duración y predominantemente es beneficiosa para el huésped. Cuando la inflamación es duradera al transcurrir el tiempo se vuelve crónica y puede generar diversas enfermedades, como obesidad, diabetes, artritis, pancreatitis, enfermedades cardiovasculares, neurodegenerativas, metabólicas y algunos tipos de cáncer. Una respuesta inflamatoria típica consta de cuatro componentes: los inductores inflamatorios, los sensores que los detectan, los mediadores inflamatorios inducidos por los sensores y los tejidos diana que se ven afectados por los mediadores inflamatorios (26,27).

La considerable actividad antiinflamatoria de la curcumina, ha generado el rédito de un gran número de investigadores y se conceptúa como uno de los compuestos naturales con mayor potencial en el tratamiento de diversas enfermedades. El mecanismo antiinflamatorio, antiviral y el efecto terapéutico de la curcumina son los puntos críticos de investigación. (28–33).

En esta revisión se evaluarán los estudios actuales sobre el posible mecanismo antiinflamatorio y antiviral de la curcumina frente a COVID-19 en comparación al efecto de algunos medicamentos, y se analizarán los estudios relevantes sobre la mejora de la farmacocinética, con el fin de brindar sugerencias para futuras investigaciones y aplicaciones de curcumina en el efecto antiviral y antiinflamatorio (34).

En efecto, para esta revisión se realizó una búsqueda bibliográfica en diferentes bases de datos como Web of Science, Scopus, Scince Direct, Springer, libros de farmacología, enciclopedias y Páginas de Internet con una data confiable. Dentro de la información obtenida se procedió a realizar una selección de esta compilación teniendo en cuenta algunos criterios que darán una mayor viabilidad a los objetivos y conclusiones de esta revisión (Elaboración Propia).



2. METODOLOGIA

Se realizó una revisión sistemática de la literatura científica internacional sobre el uso de la *curcumina* y su efecto antiviral y antiinflamatorio frente al virus SARS–COV-2 (COVID-19) en bases de datos como Web of Science, Elsevier Scopus, Science Direct, Springer Link y Taylor & Francis durante los meses de julio a diciembre del 2022. No se emplearon filtros de fecha ni restricciones de formato del documento en la búsqueda para recopilar bibliografía que brinde soporte a esta investigación.

Se efectuó la selección de un total de 300 artículos científicos publicados entre los años 2005 al 2022 utilizando el Programa de gestión bibliográfica Mendeley. Es de suma importancia dilucidar el motivo por el cual en esta revisión se están tomando en cuenta artículos de años pasados (2005-2018), debido a que se necesita tener una base científica concreta sobre el efecto que tiene la curcumina en distintas enfermedades virales comprobadas por estudios *in vivo*, demostrando una excelente eficacia y así tener el punto de inicio a partir de estas investigaciones para elaborar esta revisión sistemática. Se realizará en función de los siguientes criterios de inclusión: Estudios con metodología cuantitativa, revisiones bibliográficas selectivas, detalladas y críticas, así como también casos clínicos. Se excluirán los estudios con metodología cualitativa (debido a que en esta revisión se analizarán cuantitativamente los distintos probables efectos antivirales y antiinflamatorios de la *curcumina* frente a COVID-19).

Las palabras clave utilizadas fueron:

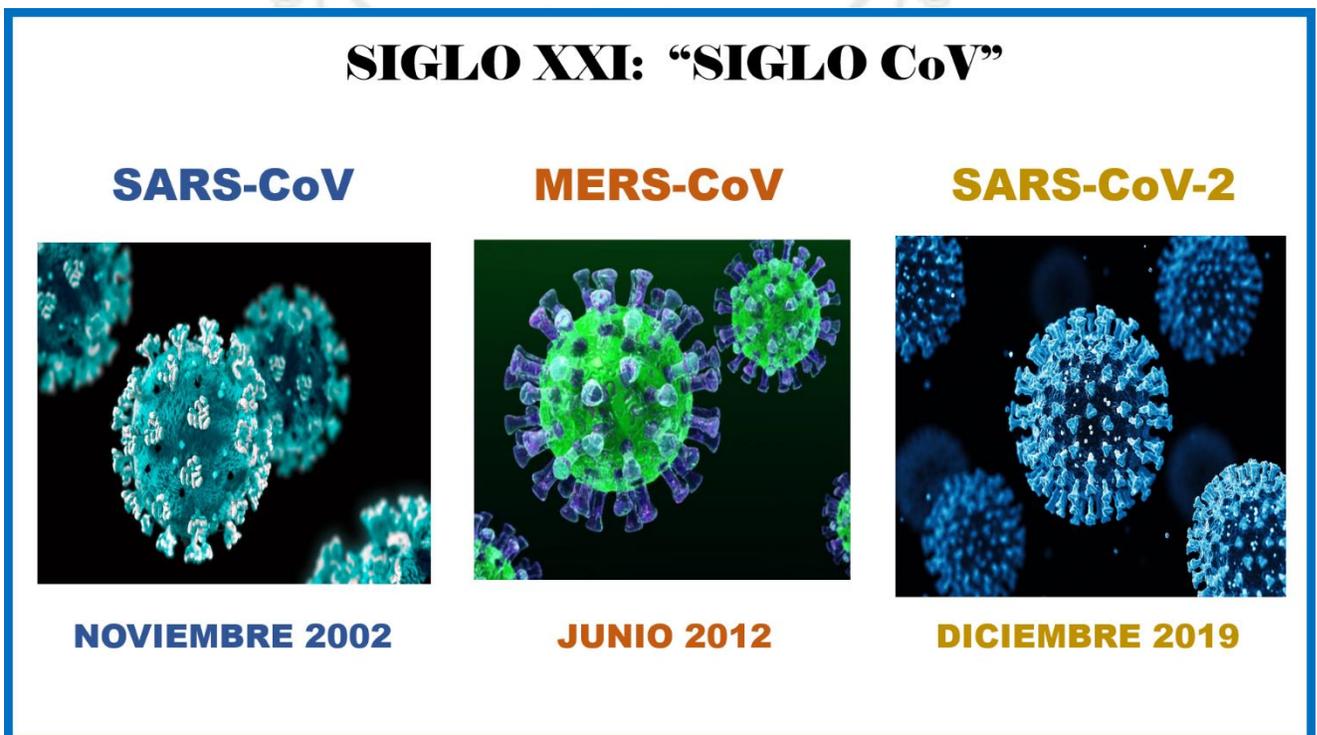
Turmeric longa, curcumin, ACE2 inhibitors, COVID-19, SARS-CoV-2, nanovectors, antiretrovirals, anti-inflammatories, RNA polymerase, molecular limitation, spike glycoprotein.

La estructuración de la búsqueda bibliográfica se fundamentó en la obtención de la documentación que aporte información del efecto antiviral y antiinflamatorio de la *curcumina* frente al virus SARS- CoV-2 (COVID-19).

3. CUERPO DE LA REVISION

En tiempos de globalización y cambio climático, las enfermedades infecciosas se están propagando más rápidamente y siguen apareciendo otras nuevas; el Siglo XXI o Siglo de los Coronavirus se denominó por la presencia del SARS-CoV en noviembre del 2002, MERS-CoV en junio del 2012 y la actual pandemia SARS-CoV-2 que se inició en diciembre del 2019, estas son una carga para la salud mundial (Figura.3) (35).

FIGURA 3.

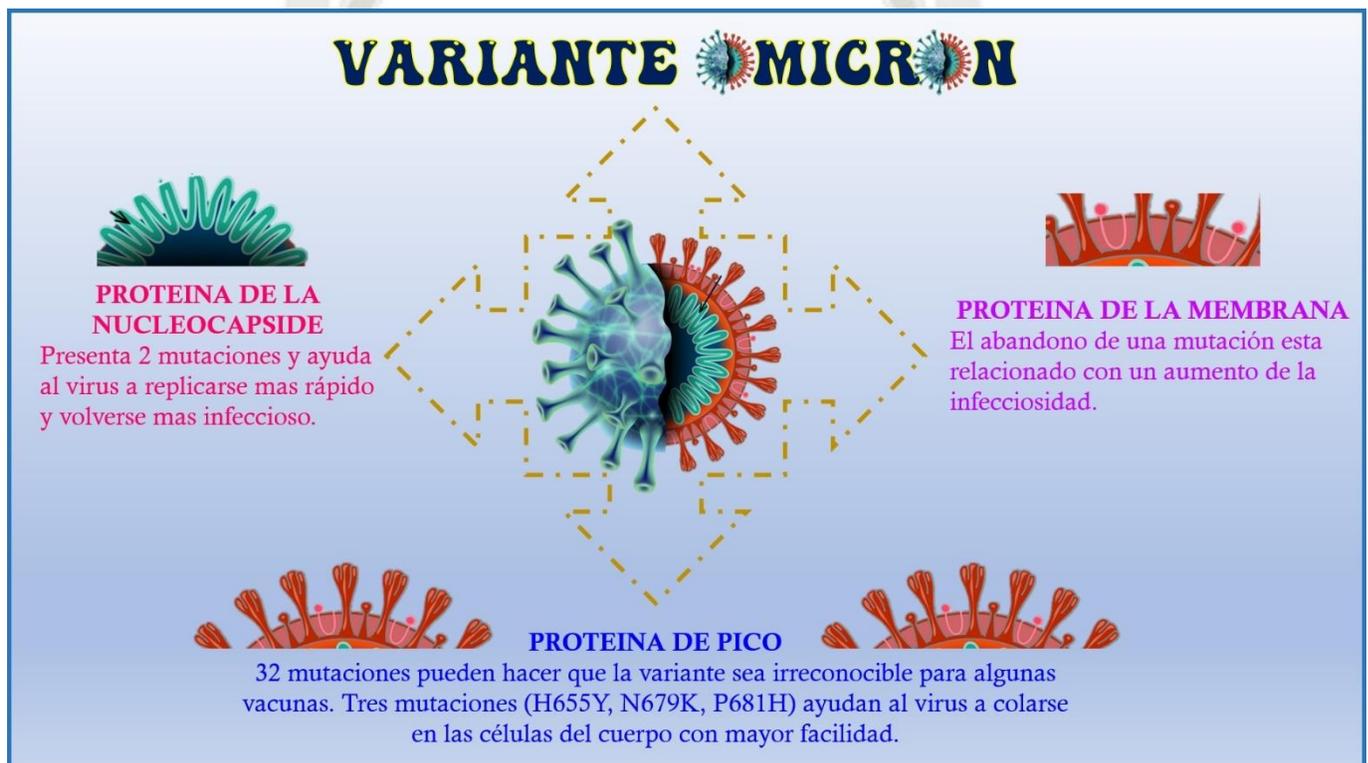


El Siglo XXI es el origen de la propagación del Virus de los CoV, en noviembre del 2002 con el SARS-CoV, en junio del 2012 con el MERS-CoV y la ultimo impacto y el que más infectados e indudablemente más decesos ocasiono fue el SARS-CoV-2 que inicio en diciembre del 2019 (35).

Desde el inicio de la Pandemia distintos estudios fueron empleados para poder elegir que fármacos demostraban una probable eficacia para combatir este virus, es así como inició la gran competencia entre los laboratorios en crear algún antídoto o inmunización para erradicar al COVID-19. Hasta el mes de abril del 2023 se reportó un total de casos confirmados acumulados de 4.500.066 personas y 220.085 fallecidos en el Perú. COVID-19 presenta mutaciones como la ómicron (Figura.4), dando como resultado el aumento de contagios, aunque una reducción

notable de la mortalidad de personas. En su gran mayoría la población opta por la automedicación o simplemente deja pasar la enfermedad sin ningún tipo de medicación. Entre los pacientes infectados por SARS-CoV-2 que fallecieron con una mediana de edad de 80 años, el 69% de ellos eran hipertensos, el 31% tenía diabetes tipo 2, el 27% padecía cardiopatía isquémica, el 21% de fibrilación auricular, y el 16% de insuficiencia cardíaca, con el 82% de ellos mostrando 2 o más comorbilidades (36,37).

FIGURA 4.



La Variante Ómicron es la más temida del Virus SARS-CoV-2, tiene mutaciones en 3 partes fundamentales en la replicación y unión a la célula del huésped; estas son la Proteína de la Nucleocápside en la que presenta 2 mutaciones (R203K y G204R), la proteína de la Membrana y la Proteína de Pico, Spike o Espiga presenta 3 mutaciones (H655Y, N679K y P681H) que se une a los receptores ACE2 e inician el proceso de replicación viral (36).

Cabe resaltar, que existen impactos en la economía de la población peruana y de todo el mundo, a consecuencia del aislamiento social para controlar los efectos del SARS-CoV-2. (Figura.5) La caída de la demanda y precio de productos, generó pérdida de empleos y empeoró las condiciones de pobreza de la población. En el Perú, se evidenció más de 2 millones de infectados y una fuerte recesión expresada en un -12% en su crecimiento de tasa económica. En conclusión, la pandemia generó la caída de la demanda de productos hasta -13%, y los precios hasta -40%; disminuyendo el empleo hasta -10% y aumento de la pobreza hasta más de 10%.

Las aproximaciones al año 2026 indican, que la situación empeoraría si no se toma acciones urgentes, y los mecanismos implementados para aumentar la demanda y el precio de los productos, no tendrían resultados esperados en la recuperación de la economía del país (38).

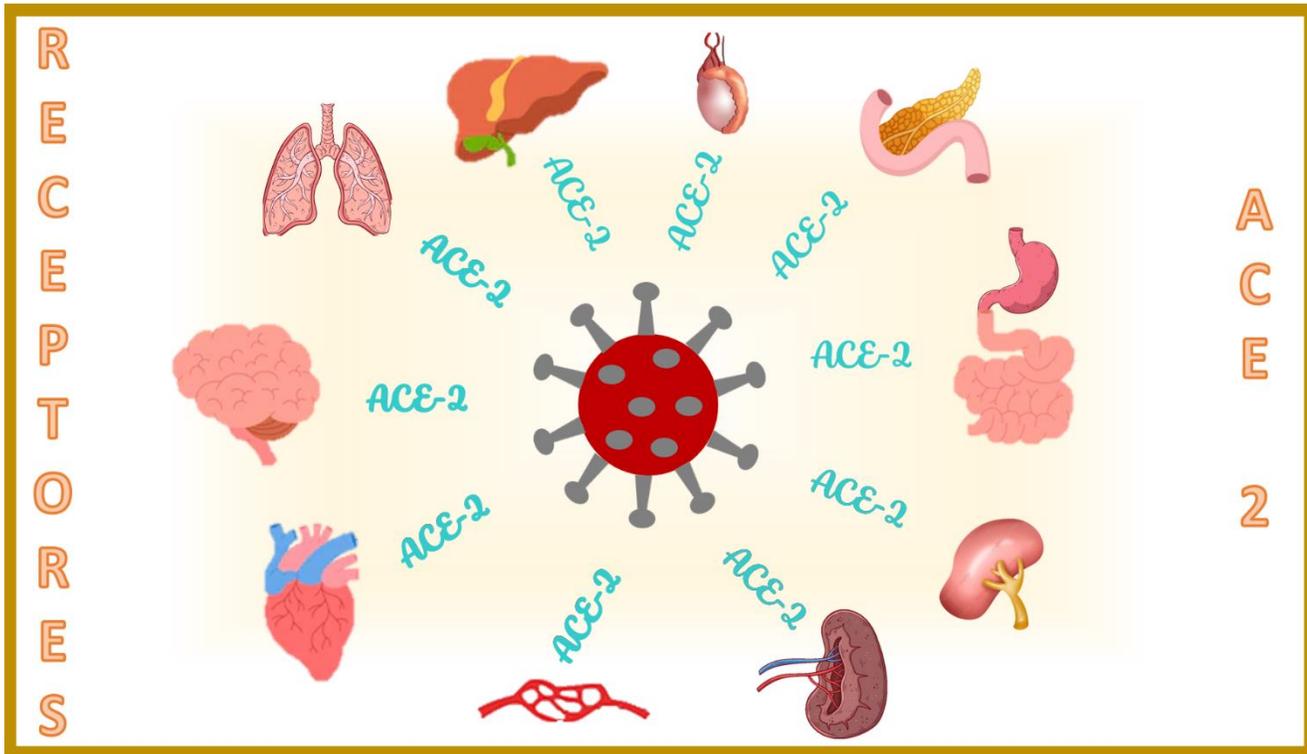
FIGURA 5.



Impacto económico generado por SARS-CoV-2 (38).

La fisiopatología que tiene el SARS-CoV-2 aún se encuentra en investigación profunda debido a que los receptores ACE 2 (Figura.6) que son la llave de la replicación viral se encuentran en varios órganos originando cuadros graves de la enfermedad, un mayor índice de mortalidad, secuelas posteriores y sobre todo un tiempo prolongado de estudio. Se ha demostrado la expresión de ACE-2 en células endoteliales de vasos venosos y arteriales y existe evidencia clara de que las células endoteliales son propensas a contraer la infección por SARS-CoV-2, con el desarrollo posterior de endotelitis, vasculitis sistémica, infección de células endoteliales daño y coagulación intravascular diseminada (CID) (39,40).

FIGURA 6.



Los receptores ACE-2 se encuentran en distintos órganos como los pulmones, el hígado, páncreas, sistema gastrointestinal, bazo, riñón, tejido endotelial, corazón, cerebro (41).

Se ha justificado que la enzima ACE-2 humana es un regulador negativo del sistema renina-angiotensina-aldosterona (RAAS), lo que proporciona un vínculo crucial entre la inflamación, inmunidad, la enfermedad cardiovascular y el aumento de la coagulopatía, sirviendo, así como un mecanismo protector frente a la enfermedad miocárdica, infarto, la insuficiencia cardíaca, permeabilidad vascular, hipertensión, enfermedad pulmonar y diabetes (Tabla 1). En consecuencia, la regulación del incremento de la ACE-2 humana inducida por antagonistas de RAAS en pacientes infectados con SARS-CoV-2 podría ser clínicamente útil, debido a la protección cardiovascular provocada por el aumento de la actividad de la angiotensina, atenuando así efectos de la angiotensina II sobre la vasoconstricción y la retención de sodio (42–45).

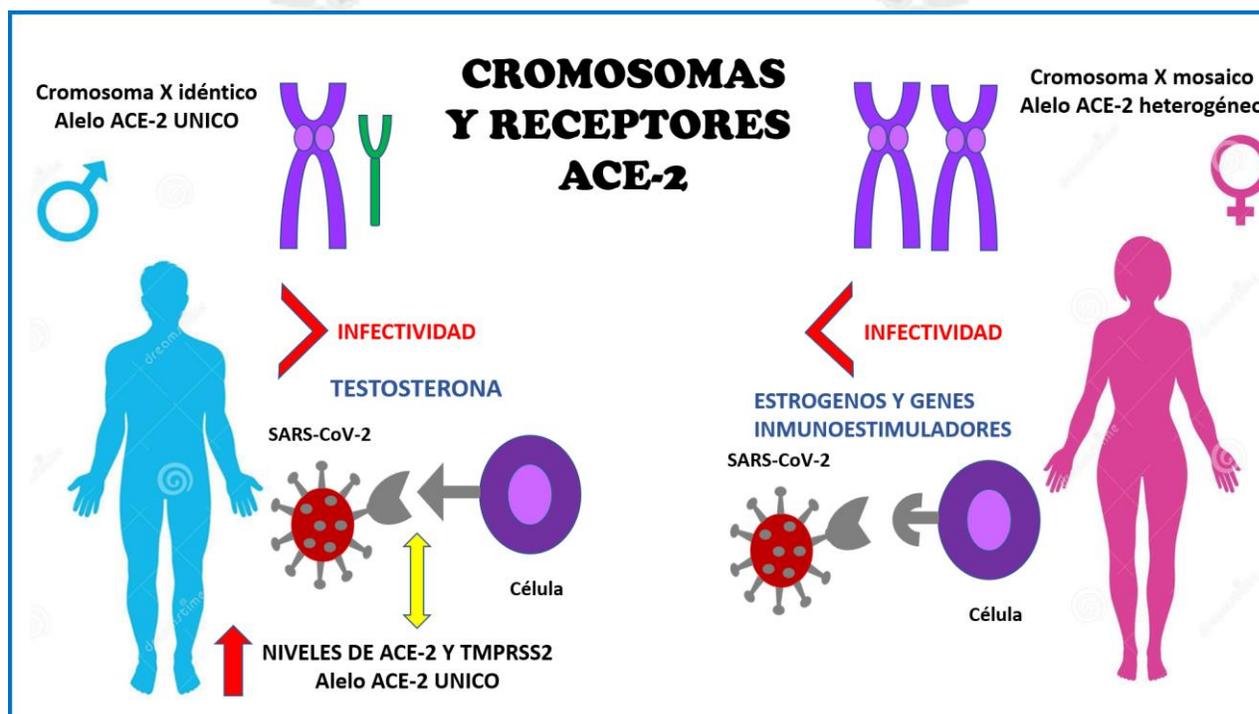
Tabla 1. **Vinculo de la enzima ACE-2 en órganos, tejidos y daño que provoca (41)**

VINCULO DE LA ENZIMA ACE-2 EN ÓRGANOS Y TEJIDOS	
ÓRGANO / TEJIDO	DAÑO PROVOCADO
PULMONES	Disnea
	Dolor de Pecho
	Tos
PANCREAS	Lesión pancreática
	Pancreatitis
RIÑON	Insuficiencia Renal
	Lesión renal aguda
TRACTO GASTROINTESTINAL	Diarrea
	Nauseas
	Dolor de garganta
VASOS SANGUINEOS	Microangiopatía
	Inflamación
	Coagulopatía
HIGADO	Daño hepático
	(+) aspartato aminotransferasa
	(+) alanino aminotransferasa
BASO	(-) Lynfocitos B y T
	Atrofia de los folículos linfoides
CEREBRO	Delirio
	Fatiga
	Trastornos del sueño
	Depresión
	Ansiedad
TESTICULOS	(-) Motilidad espermática
	(-) Producción de Testosterona

Así mismo, el sexo parece desempeñar un rol en la patogénesis de la infección por COVID-19, debido a que la mayoría de las muertes asociadas a SARS-CoV-2 se registraron en pacientes

varones. Esto se presume por el gen que codifica la ACE-2 esté ubicado en el cromosoma X y podría ser un punto relevante en ese sentido. Otro factor de confusión es el humo, ya que fumar cigarrillos aumenta la expresión de ACE-2 no solo en modelos experimentales sino también en humanos a pesar de los efectos inmunomoduladores bien establecidos de la nicotina. La inflamación del tracto respiratorio puede ampliar la disponibilidad del receptor ACE-2 para la infección de las células respiratorias por el SARS-CoV-2 (46–49).

FIGURA 7.

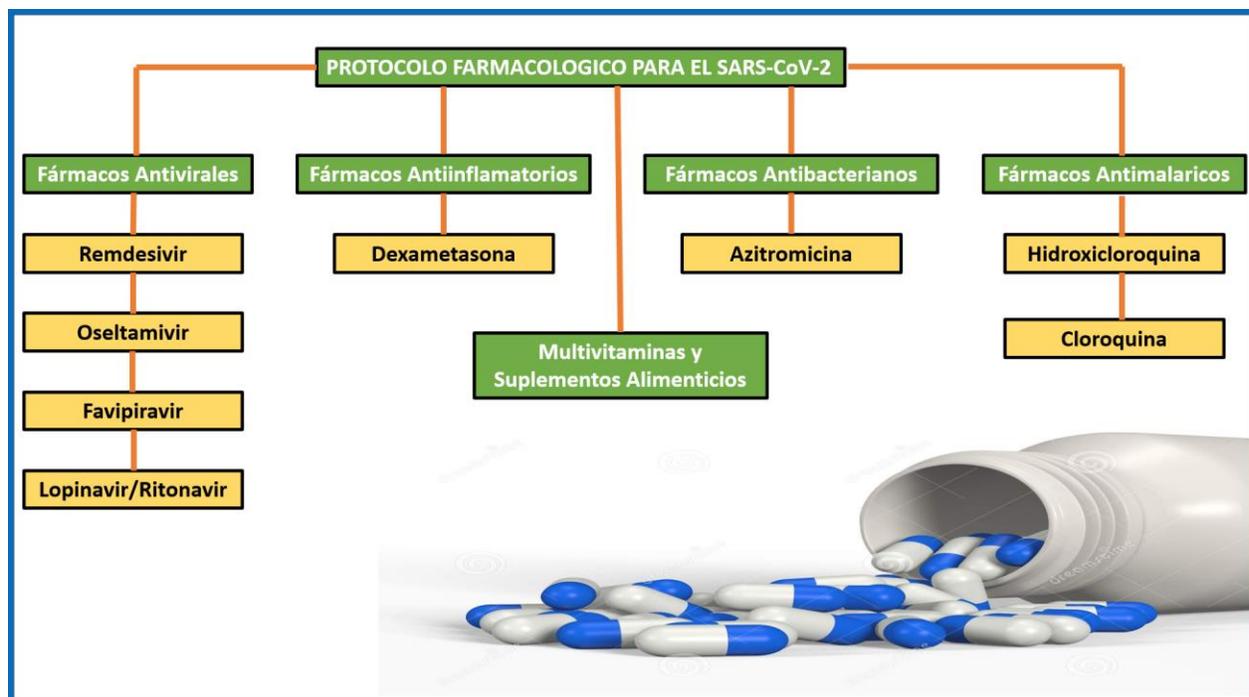


El mayor grado de infectividad en varones puede estar dado por el gen que codifica ACE-2 (49).

Cabe resaltar, que a lo largo de la pandemia se aplicaron distintos protocolos farmacológicos (Fármacos antivirales, Fármacos antiinflamatorios, Fármacos antibacterianos) que podrían demostrar mejora en el desarrollo de la enfermedad, algunos evidenciaron un buen efecto. Sin embargo, otros no presentaban mejora. En efecto, revisaremos los mecanismos de acción de estos medicamentos y posteriormente haremos una comparación con los mecanismos de la curcumina.

MEDICAMENTOS USADOS EN EL TRATAMIENTO DEL SARS-CoV-2

FIGURA 8.

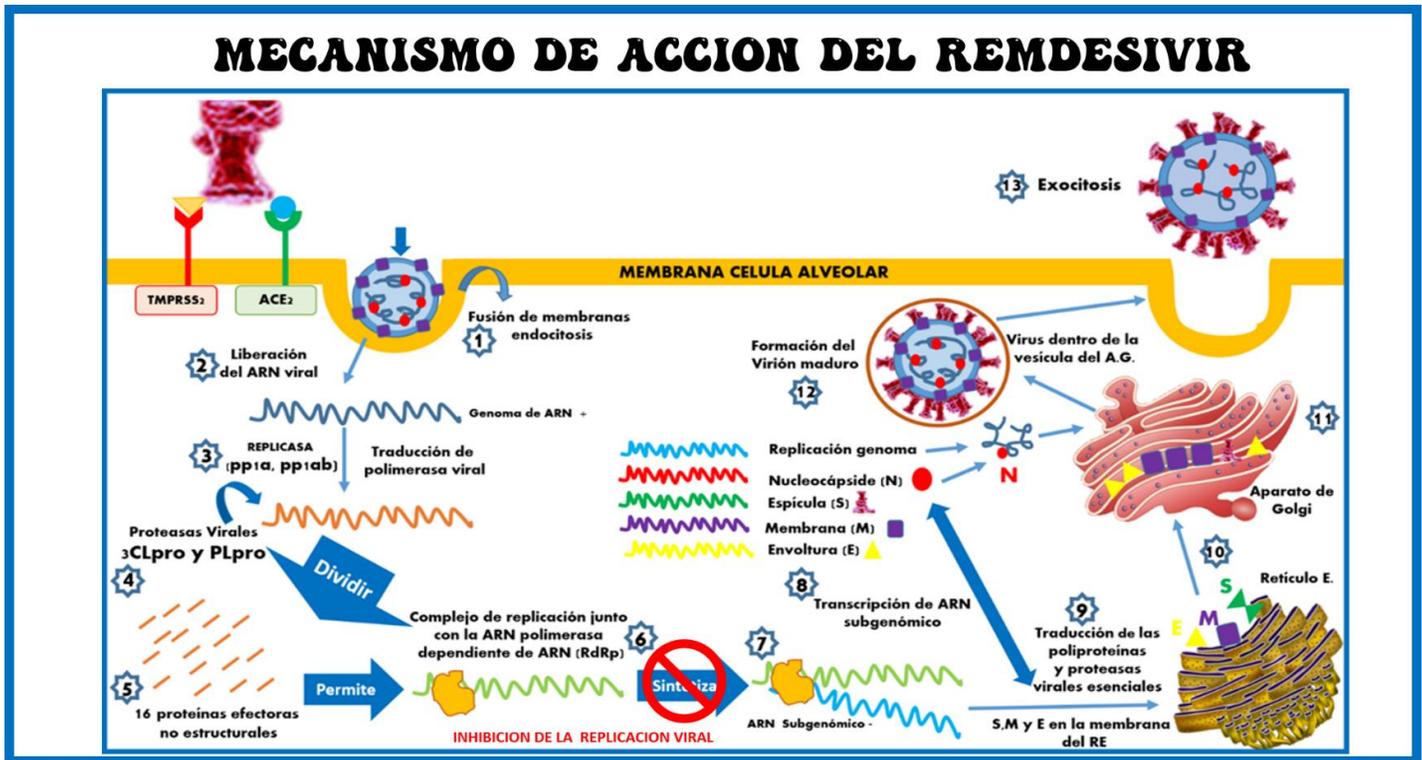


Protocolo Farmacológico administrado durante la Pandemia por SARS-CoV-2 (Elaboración Propia).

Fármacos Antivirales

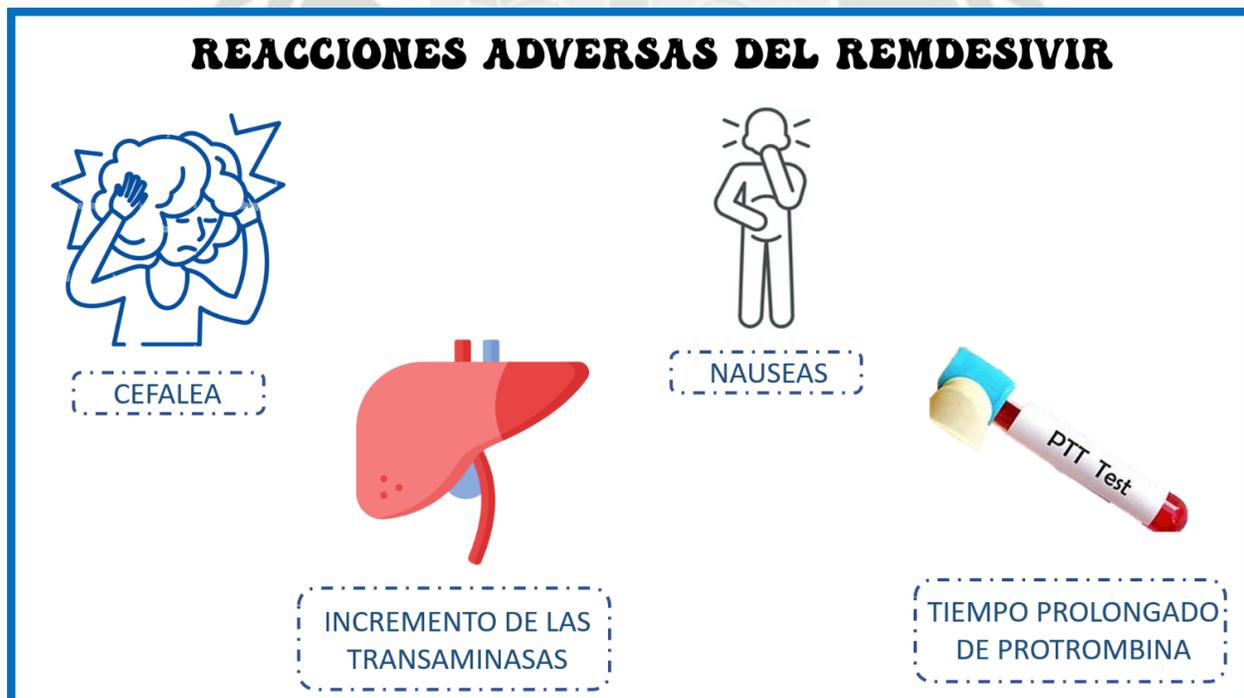
Remdesivir es un fármaco de elección aprobado por la FDA, este fármaco se usa para el tratamiento del Virus del Ébola. Las recomendaciones de la administración de este medicamento se basaron en ensayos clínicos aleatorizados que demostraron su eficacia frente a esta enfermedad. El mecanismo de acción del Remdesivir es la terminación retardada de la cadena durante la replicación del ARN viral (Figura.9). La eficacia de remdesivir llamo la atención para que sea aplicado frente a SARS-CoV- 2 con algunas restricciones como poblaciones menores de 12 años y personas que pesen menos de 40 kg. El uso del Remdesivir se dio únicamente a pacientes de entorno hospitalario puro, debido a que Remdesivir necesita obligatoriamente una supervisión cuidadosa de un profesional de la salud durante y después de su administración por las reacciones adversas que provoca (Figura.10) (50,51).

FIGURA 9.



El mecanismo de acción del Remdesivir es la inhibición de la replicación viral, en consecuencia, impide la transcripción de ARN su genómico rompiendo el ciclo de replicación viral (52).

FIGURA 10.



Las reacciones adversas más relevantes ocasionadas por el Remdesivir es la cefalea, incremento de las transaminasas (TGO-TGP), náuseas y el incremento del tiempo de Protrombina (52).

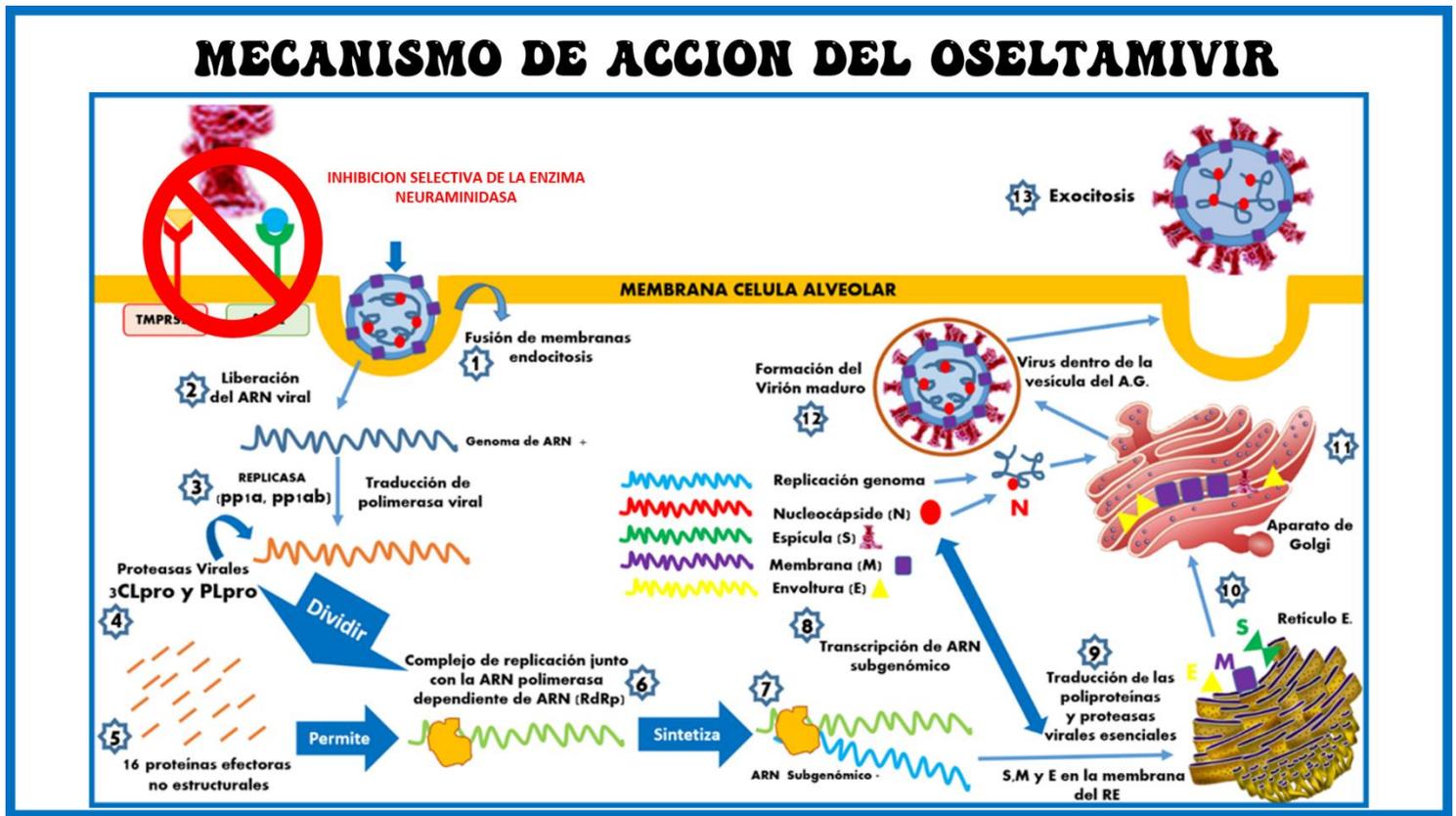
Una investigación aleatorizada que se realizó en el Instituto Nacional de Alergias y Enfermedades Infecciosas en un total de 1062 pacientes, se aplicó Remdesivir a 541 pacientes, placebo a 521 y atención estandarizada a 14. Se evidenció reducción en los días de duración de la infección en pacientes que usaron Remdesivir fue de 10 días mientras que en los que usaron placebo fue de 15 días. Las mejoras pasadas los 15 días fueron igualmente mayores para los pacientes tratados con Remdesivir (53).

Un ensayo aleatorizado multicéntrico realizado en 60 países de ensayo entre ellos Estados Unidos, Dinamarca, Reino Unido, Grecia, Alemania, Corea, México, España, Japón y Singapur. Se indicó que Remdesivir fue aplicado en el día 5 de la enfermedad y tuvo mayores mejoras y tasas de recuperación en el día 11 de la infección que aquellos que recibieron atención estandarizada (54).

A pesar del valor establecido y la mejora en el manejo del tratamiento del SARS-CoV-2, Remdesivir presenta efectos secundarios que incluyen hinchazón alrededor de los ojos, labios y piel, reacciones alérgicas que ocasionan cambios en la presión arterial, efectos del ritmo cardiaco y sospecha de lesión en el hígado (55,56).

Oseltamivir es un fármaco retroviral que demostró eficacia en el manejo y unión con cepas familiares de coronavirus, es por ese motivo que se le toma especial consideración en el tratamiento de COVID-19. Son ensayos clínicos y estudios los que manifiestan la eficacia e integridad de este medicamento en el manejo del SARS-CoV-2. El mecanismo de acción del Oseltamivir es la inhibición selectiva de las neuraminidasas de la influenza A (Figura.11). Un ensayo realizó un modelo simulado que utiliza el modelo suizo donde se construyó el dominio de unión al ARN N-terminal (NRBD) de la proteasa similar a la papaína (PLpro) de la nucleoproteína (NC) y la ARN-polimerasa dirigida por ARN (RdRp) de COVID-19. Las proteínas se alinean para evaluar la capacidad del medicamento para unirse al virus. Los resultados indicaron que RdRp y PLpro eran estructuralmente similares a la neuraminidasa de influenza A con puntajes aceptables. Oseltamivir presenta reacciones adversas como tos, cefalea, problemas psiquiátricos, deficiencia del sistema inmunológico, dispepsia (Figura.12) (57-59).

FIGURA 11.



El mecanismo de acción del Oseltamivir es la inhibición selectiva de la neuroaminidasa, impidiendo que las células infectadas liberen partículas virales (59).

FIGURA 12.



Las reacciones adversas más relevantes ocasionadas por el Oseltamivir es la dispepsia, insomnio, tos y debido a que deprime el sistema inmunológico genera distintas infecciones como Herpes, Infecciones del tracto respiratorio (58).

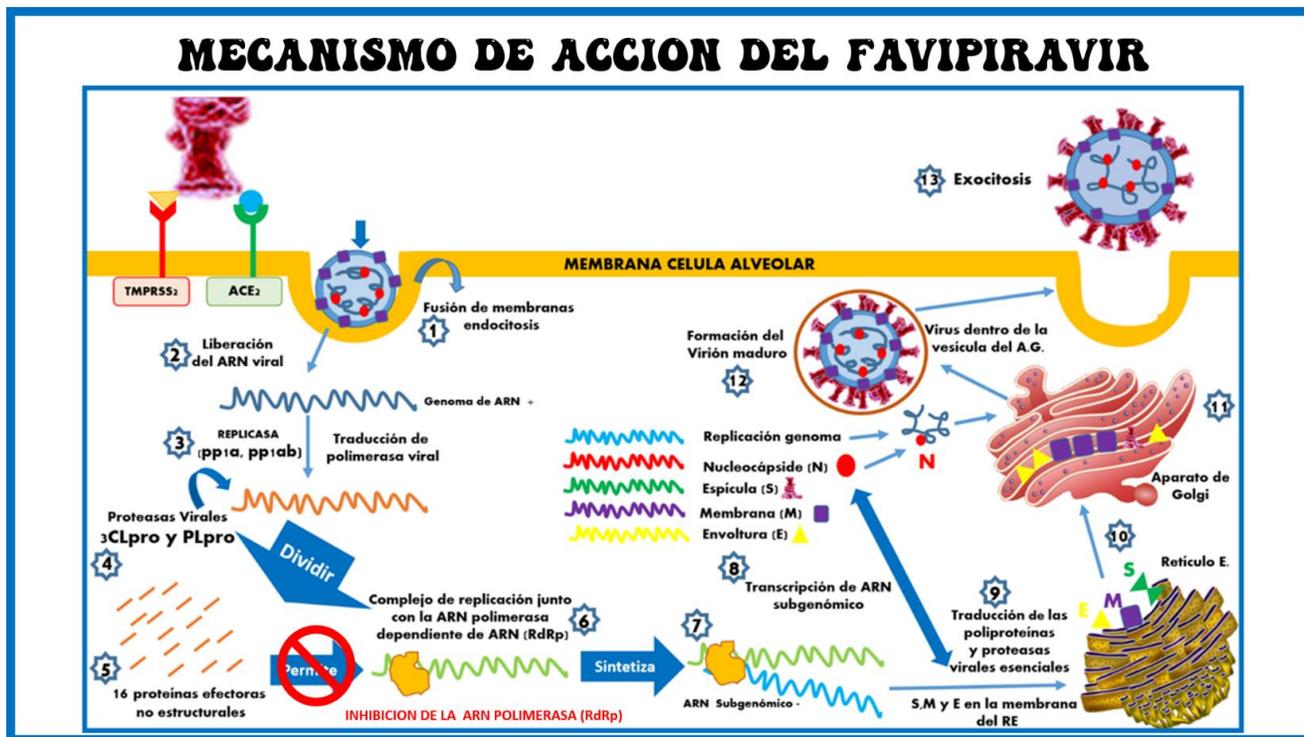
Además, los centros activos de CLpro y de la neuraminidasa de influenza A eran similares. Sin embargo, su efecto inhibitorio fue mínimo en comparación con los grupos control. No solo se realizaron investigaciones sino ensayos clínicos aleatorizados que examinaron el impacto y la efectividad real en pacientes infectados con COVID-19. Los estudios con Oseltamivir indicaron una correlación en el tratamiento temprano y la mitigación de los síntomas. Un estudio aleatorizado ilustró que el uso de este fármaco en el tratamiento temprano iniciado dentro de las 24 horas disminuye la duración febril en 1 o 2 días en comparación con los pacientes que se les administro el medicamento en tratamiento tardío (60).

Otros estudios demuestran una eficacia similar en el tratamiento temprano, se examinó los efectos de los medicamentos probados, incluido el sulfato/fosfato de hidroxiclороquina frente a Oseltamivir, así como la azitromicina, cada uno solo y en uso concomitante en 7 grupos de control. La respuesta se midió al día 7 a través de una métrica de recuperación clínica. Una vez más los hallazgos indicaron la eficacia de Oseltamivir cuando se usa en el tratamiento temprano dando “mejoras clínicas significativas”, incluida la reducción de la fiebre en comparación con los otros grupos. No obstante, sus efectos como tratamiento después de la primera etapa se descartaron como menos efectivo. Existe una relación mínima del uso del Oseltamivir y una disminución del tiempo de estadía de los pacientes de 3 a 5 días en el hospital, así como el impacto en la necesidad de ventilación invasiva. Se desprende que, Oseltamivir demostró una eficacia en el control de síntomas y fiebre en la primera etapa de infección, pero no brindo una respuesta satisfactoria para ofrecer tratamiento en condiciones graves o avanzadas en pacientes COVID-19 (60).

El Favipiravir es una droga antiviral aprobada en Japón para ser usada como un fármaco de respaldo para la infección de influenza resistente. El mecanismo de acción de Favipiravir es la inhibición de la ARN polimerasa (RdRp) (Figura.13), esto origina la ralentización de la tasa de replicación viral. Se estima que se puede dar una detención del ciclo de replicación de virus si los inhibidores funcionan a plena capacidad para todos los virus. Esto permite que el organismo tenga un tiempo considerable para originar anticuerpos que permitan combatir con el virus lo que ayuda a la recuperación de los pacientes. Los efectos adversos de Favipiravir son

teratogenicidad, hiperuricemia, problemas gastrointestinales, cardiotoxicidad (Figura.14) (61–63).

FIGURA 13.



El mecanismo de acción del Favipiravir es la inhibición de la ARN polimerasa (RdRp), esto origina la ralentización de la tasa de replicación viral (63).

FIGURA 14.



Las reacciones adversas más relevantes ocasionadas por Favipiravir son Teratogenicidad (daño fetal), incremento del ácido úrico (Hiperuricemia) y Problemas gastrointestinales como náuseas, vómitos, diarreas (63).

Un ensayo clínico aleatorizado sobre el Favipiravir estableció una muestra de 150 pacientes a los cuales se les administro 3600 mg al día uno (1800mg, dos veces al día) y otro 1600 mg (800 mg, dos veces al día) durante 14 días consecutivos. Los resultados fueron la mejoría del tiempo de curación clínica al llevarla a cabo de forma rápida con una mediana de 2,5 días de reducción del tiempo habitual de recuperación y retraso la necesidad de oxigenoterapia por más de una semana para los pacientes infectados (64,65).

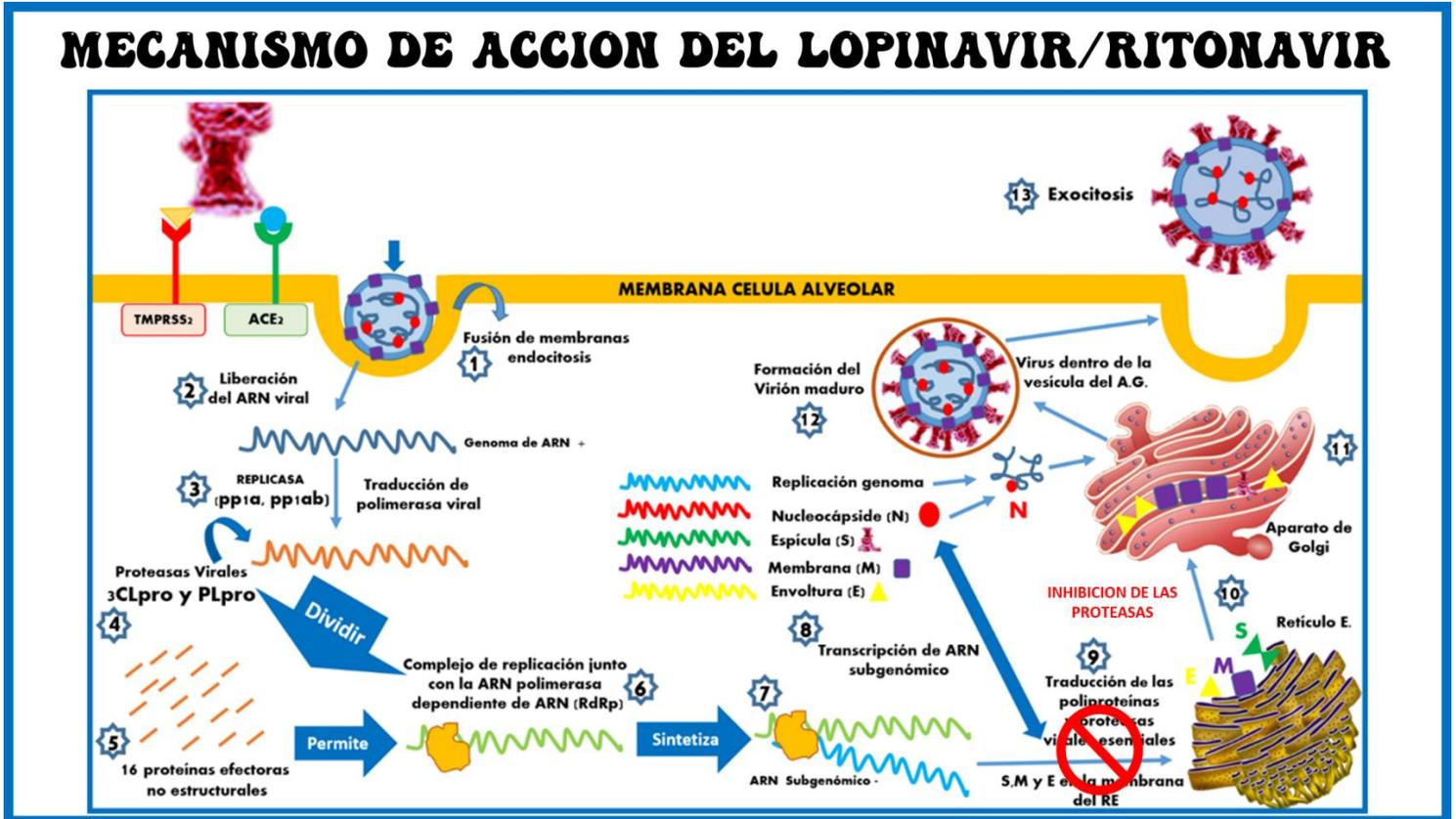
Los estudios clínicos acerca de Favipiravir se realizaron a nivel mundial en países como Japón, Rusia, India, China, todos mostrando resultados prometedores. Esto conllevó a despertar el interés de realizar más investigaciones en E.E.U.U. y el Reino Unido. El resultado general que obtuvieron estos países fue que este fármaco antiviral tiene una relación directa entre el uso de la droga y la reducción de la carga viral. Por consiguiente, una reducción de la eliminación del virus frente a un tratamiento estándar. Sin embargo, los resultados también afirman que su eficacia es mayor cuando se realiza la administración del fármaco al inicio de la replicación viral en comparación con los pacientes que se les administro el fármaco en una etapa tardía (66,67).

Lopinavir/Ritonavir es una asociación de antivirales para el VIH, estos fármacos mostraron actividad *in vitro* en SARS-CoV y MERS-CoV en consecuencia, se postuló su administración como parte del tratamiento de SARS-CoV-2. El mecanismo de acción donde Lopinavir cumple la función de agente activo inhibiendo la actividad de la proteasa dando lugar a la producción de un virus inmaduro no infeccioso, mientras que Ritonavir aumenta la vida media de Lopinavir (Figura.15). Los efectos adversos de Lopinavir/Ritonavir son problemas gastrointestinales, hipertrigliceridemia, hipercolesterolemia (Figura.16) (68,69).

Un ensayo clínico aleatorizado tuvo como muestra 199 pacientes hospitalizados con infección grave que fueron divididos en 2 grupos: 99 pacientes recibieron Lopinavir/Ritonavir (400mg/100mg) por vía oral durante 12 días y 100 pacientes recibieron atención estándar durante 14 días. En el resultado obtenido no fueron encontradas diferencias entre los grupos siendo estadísticamente no significativo, así mismo en 14% de pacientes fue suspendida la

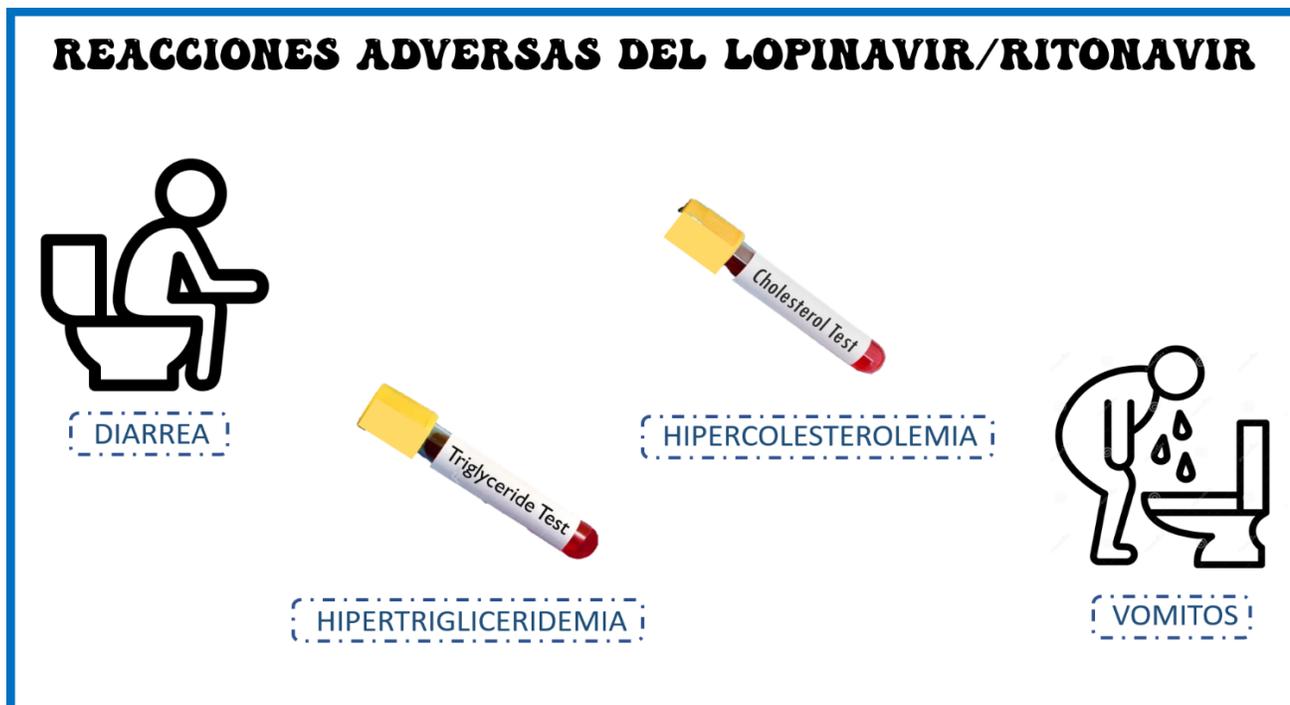
medicación debido a efectos adversos como anomalías de laboratorio e intolerancia gastrointestinal (70).

FIGURA 15.



El mecanismo de acción de Lopinavir/Ritonavir es la inhibiendo la actividad de la proteasa dando lugar a la producción de un virus inmaduro no infeccioso, mientras que ritonavir aumenta la vida media de lopinavir (69).

FIGURA 16.



Las reacciones adversas provocadas por Lopinavir/Ritonavir son diarrea, niveles elevados de Triglicéridos (Hipertrigliceridemia), niveles elevados de colesterol (Hipercolesterolemia) y vómitos (69).

Un estudio RECOVERY tuvo como muestra 4972 pacientes hospitalizados que fueron divididos en 2 grupos: 1596 pacientes se les administro Lopinavir/Ritonavir y 3376 pacientes fueron asignados con tratamiento de sostén. Los hallazgos muestran que el uso de lopinavir /ritonavir no tiene eficacia en la progresión de pacientes infectados con SARS-CoV-2, además no mostro beneficio en la necesidad de ventilación mecánica ni sobre la duración de la estancia hospitalaria (71).

Los efectos adversos que ocasionan Lopinavir/Ritonavir son diarrea, náuseas, vómitos, dislipidemia, disglucemia, prolongación del intervalo QT, y tiene el potencial de interacción con una gran cantidad de medicamentos (Figura.16) (72,73).

Es imperativo entender que la enfermedad producida por SARS-CoV-2 es viral. Es por ello, que pensar en un tratamiento con el uso de fármacos antibacteriano quedaría descartado. De acuerdo con los protocolos emitidos por la OMS, estos medicamentos solo demuestran eficacia para combatir y mitigar las infecciones bacterianas. Sin embargo, medicamentos como macrólidos,

fluoroquinolonas han sido administrados para el tratamiento de pacientes con COVID-19. El manejo de estos fármacos se ha basado en una supresión del sistema inmunológico de los pacientes originado por la infección viral de SARS-CoV-2 (74,75).

Este cuadro los expone al riesgo de coinfección por agentes bacterianos, uno de los medicamentos antibacterianos que se utilizó para el tratamiento de la coinfección pertenece a la familia de los macrólidos, la azitromicina. Esta droga tiene propiedades inmunomoduladoras y antivirales; a menudo existen síntomas de inflamación que resultan de la respuesta inmunitaria hiperactiva del organismo en casos moderados y graves de COVID-19. El uso de este medicamento comprende un efecto en la disminución de la gravedad de los síntomas de inflamación en los pacientes. Infecciones virales como el zika y el ébola demostraron la eficacia de la azitromicina en experimentos controlados. Así pues, la azitromicina se convierte en un medicamento comprometedor para el tratamiento de COVID-19 (76–78).

Estudios *in vitro* han demostrado la capacidad de la azitromicina para reducir la producción de citoquinas proinflamatorias como IL-8, IL-6, TNF alfa, reducir el estrés oxidativo y modular las funciones de T-helper. Además, un ensayo clínico no aleatorizado francés señaló que la administración de la azitromicina y la hidroxicloroquina disminuyó la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, reduciendo la hospitalización debido a la eliminación de la coinfección bacteriana y redujo la portación viral. El uso concomitante de estos fármacos genera el aumento de la eficacia de la hidroxicloroquina para salvaguardar las infecciones cobacterianas pero debido a que no fue un estudio aleatorizado y fue un ensayo clínico pequeño, los resultados finales serían un desafío (74,76,77).

Fármacos Antimaláricos

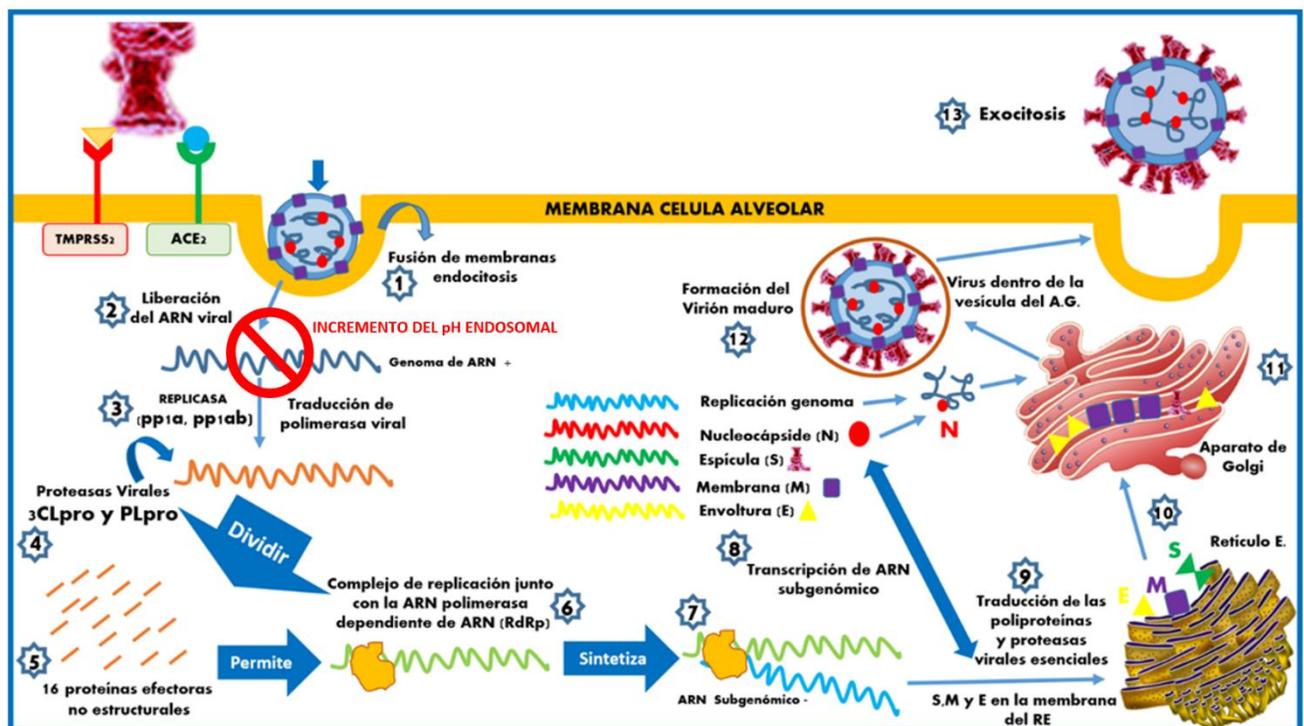
La Cloroquina (CQ), un fármaco muy utilizado como antipalúdico y en enfermedades autoinmunes como el lupus eritematoso sistémico y la artritis reumatoide, recientemente ha sido reportado como un potencial agente antiviral de amplio espectro. El mecanismo de acción de CQ es el bloqueo de la infección viral incrementando el pH endosomal requerido para la fusión virus/célula, al igual que interfiere con la glicosilación de los receptores celulares SARS-CoV

(Figura.17). La hidroxiclороquina (HCQ) (un análogo de la cloroquina) presenta actividad *in vitro* anti-SARS-CoV. Las reacciones adversas de la Hidroxiclороquina son depresión, agitación, problemas hepáticos, alucinaciones, prolongación del intervalo QT (Figura.18) (79,80).

Estudios revelan que la actividad antiviral más potente sería la realizada por la HCQ, la Comisión Nacional de Salud de China basándose en estos estudios *in vitro* fue la pionera a incluir el uso de CQ en su protocolo de tratamiento. Los hallazgos en un estudio RECOVERY es el que aporta mayor evidencia donde la mortalidad en los pacientes infectados con SARS-CoV-2 no obtuvo mejora, ni diferencia al administrarles la HCQ. Hasta el momento la evidencia de los ensayos clínicos no mostró beneficios, ya sea como profilaxis o como tratamiento (81–83).

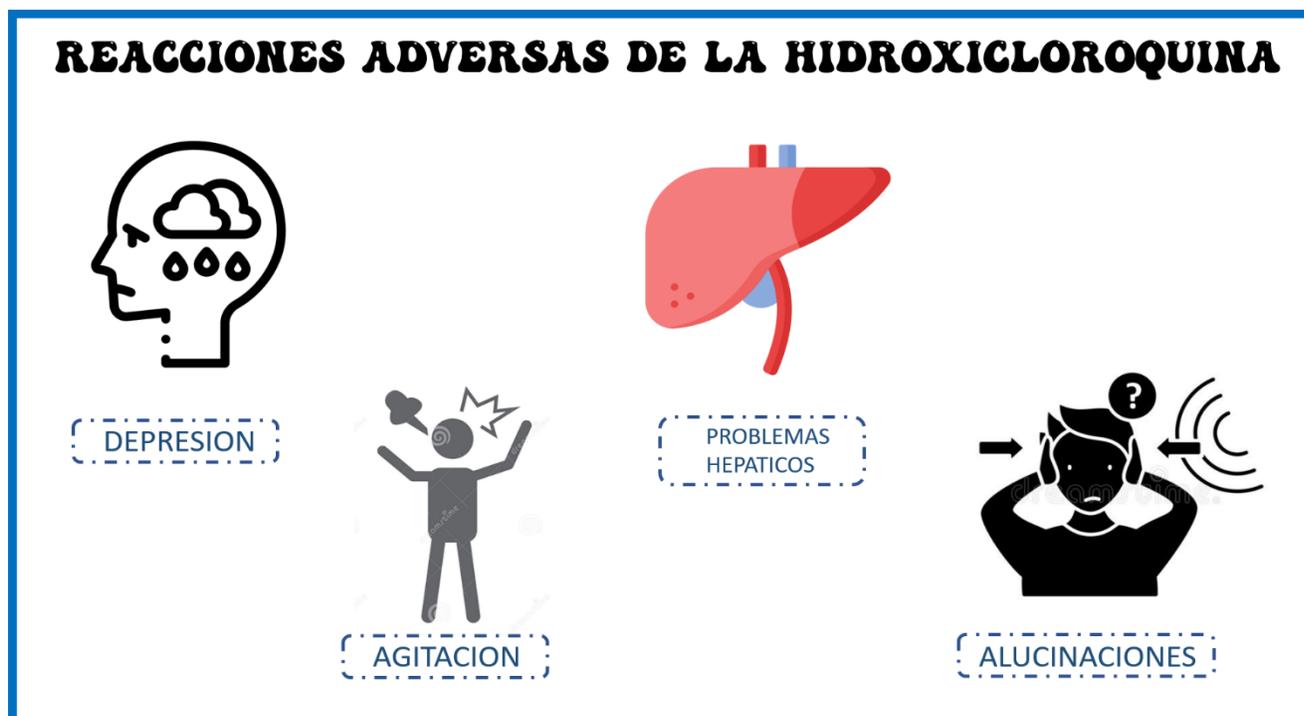
FIGURA 17.

MECANISMO DE ACCION DE LA HIDROXICLOROQUINA



El mecanismo de la Hidroxiclороquina es el incrementar el pH endosomal que se requiere para la fusión de virus-huésped generando la interferencia en el proceso de replicación (79).

FIGURA 18.



Las reacciones adversas provocadas por la Hidroxicloroquina son depresión, agitación, problemas hepáticos y alucinaciones (80).

Una evidencia notoria fue la aparición de eventos adversos que ocurrieron con el uso de CQ e HCQ asociándose con efectos adversos cardiacos en especial la prolongación del intervalo QT, esta descripción la relatan varios estudios clínicos y observacionales. Cabe destacar, que no es el único evento adverso sino el que tiene más relevancia. Existe un riesgo mayor cuando HCQ se administra en dosis elevadas o cuando se administra concomitantemente con algún otro medicamento que comparten este posible riesgo como la azitromicina (84,85).

Fármacos Antiinflamatorios

En la década de 1940, se descubrieron los corticosteroides y se convirtieron en uno de los tratamientos ampliamente usados para afecciones inflamatorias y trastornos autoinmunes demostrando una buena eficacia, de igual forma se utilizan de forma rutinaria en el tratamiento de enfermedades respiratorias graves entre ellas la enfermedad pulmonar obstructiva crónica (EPOC) y el asma no controlada. Un corticosteroide sintético con un potencial inmunosupresor de amplio espectro es la dexametasona, un mimético sintético de la hormona natural cortisol.

Este fármaco es el primer corticosteroide reutilizado que demuestra eficacia en pacientes con COVID-19. El mecanismo de acción es la regulación del alza de la transcripción de genes antiinflamatorios (transactivación), mientras que también regula a la baja (transrepresión) la transcripción de genes inflamatorios responsables de desencadenar muchas quimiocinas y citocinas proinflamatorias, muchas enzimas críticas y moléculas de adhesión celular como parte de una respuesta inmune robusta (86,87).

Un estudio a gran escala en el Reino Unido conocido como ensayo controlado aleatorizado de tratamiento con COVID-19, tomo como muestra a 2104 pacientes con COVID-19 a los que se les administro 6 mg de dexametasona al día por un plazo máximo de 10 días. Posteriormente se realizó una comparación frente a un grupo de 4321 pacientes que recibieron atención estandarizada. La incidencia de la mortalidad en el grupo de dexametasona se redujo en un 35% en comparación al grupo de atención estándar (88,89).

Sin embargo, un estudio RECOVERY muestra en sus resultados preliminares que, en 2105 pacientes hospitalizados en estado crítico, la dexametasona presento una reducción en 1/3 en pacientes ventilados y en 1/5 en otros pacientes que recibieron oxigenoterapia. No se encontraron hallazgos de beneficio en pacientes hospitalizados. Este estudio controlado aleatorizado multicéntrico español concluyeron que la administración temprana de dexametasona podría reducir el tiempo de la ventilación mecánica y la mortalidad general en pacientes con Síndrome Respiratorio Agudo (SDRA). En conclusión, el uso de la dexametasona en conjunto con el beneficio que proporciona en pacientes COVID-19 sumando los graves efectos adversos como inflamación del rostro y extremidades inferiores, sarpullido, hiperglicemia, deja a este fármaco a una evaluación exhaustiva de la administración en pacientes infectados con SARS-CoV-2 (88,90–93).

Multivitaminas y Suplementos Alimenticios

Los profesionales de la salud discuten una tercera categoría en el tratamiento y manejo de COVID-19 que es el uso de multivitaminas y suplementos. Esta alternativa basada en la inclusión de vitaminas y minerales en el tratamiento de pacientes infectados engloba los efectos antioxidantes

y antiinflamatorios inherentes. Mas del 60% de pacientes graves con SARS-CoV-2 requieren de ventilación mecánica o ventilación invasiva para afianzar el nivel adecuado de oxidación. El uso de vitaminas presenta un rol importante en la promoción de la antioxidación, lo que minimiza el riesgo y probable necesidad de ventilación invasiva en los pacientes infectados (94).

Estudios ponen en evidencia la reducción del proceso inflamatorio que tienen las vitaminas y minerales, lo que disminuye los síntomas relacionados con la inflamación general y en especial la inflamación pulmonar. Las vitaminas C y D tienen la propiedad de incrementar la inmunidad del organismo. Ensayos relacionan el nivel de gravedad de la infección con el aumento de carga viral y el proceso de contagio. El uso de vitaminas y suplementos permite un refuerzo de la inmunidad lo que genera una disminución de la gravedad en pacientes infectados, en consecuencia, disminuye la tasa de mortalidad. Desafortunadamente, la mayoría de los ensayos están en progreso según un análisis de los ensayos clínicos existentes, es decir falta un modelo definitivo, científico y basado en evidencia para relacionar el uso de vitaminas, minerales y suplementos en la gravedad de la infección por SARS-CoV-2, sintomatología y tasas de mortalidad (95).

En consecuencia, la preocupación de las autoridades sanitarias y de investigadores por encontrar una solución para combatir esta enfermedad aumentó, lo que conllevó a realizar un análisis de relación con enfermedades que se desarrollaron años anteriores, encontrando información de productos naturales que demostraron tener un mecanismo de acción eficaz frente a las enfermedades virales. Nuestro país cuenta con una variedad inmensa de productos naturales, entre ellos se encuentra la *curcumina* que está demostrando probables propiedades antivirales y antiinflamatorias frente a COVID-19. Para poder indagar acerca del mecanismo de infección de este virus se necesita tener una ilustración de la conformación del virus de esta manera buscar puntos de inhibición, reprimir vías de replicación o restringir la unión huésped-receptor. A lo largo de la redacción nos enfocaremos en los probables mecanismos de actividad antiviral de amplio espectro y la actividad antiinflamatoria de la curcumina contra el SARS-CoV-2 frente a medicamentos aprobados por la FDA (Elaboración propia).

ESTRUCTURA DEL VIRUS SARS-COV-2

El SARS-CoV-2 está compuesto por cuatro proteínas estructurales (PE): la proteína de espiga (S), la proteína de unión al ARN denominada proteína de la nucleocápside (N), la proteína de la envoltura (E) que recubre toda la estructura del virus siendo está altamente hidrofóbica y la proteína de membrana (M) (Figura.19). Es importante el reconocimiento y la función que tiene cada proteína que conforma la estructura del SARS-CoV-2 para poder entender el mecanismo viral (96).

Proteína Espiga (S) [proteína S].

La proteína espiga (S) o [proteína S] es una proteína transmembrana multifuncional de clase I. Esta se localiza en la parte superior del virión como una recortadora, lo que le da al virión un aspecto exterior de 'corona' o similar a una corona. Operacionalmente, es necesaria la interacción con receptores celulares de varios tipos para la entrada de componentes de viriones infecciosos dentro de la célula. En particular, la proteína S es un sistema inmunitario vital dominante de los coronavirus que provoca la respuesta inmunitaria del huésped. La proteína S de todos los coronavirus se divide en dos dominios. Inicialmente, S1 facilita la unión de los receptores mientras que el otro, S2, es responsable de la fusión (97).

Nucleocápside (N) [proteína N].

La proteína N del coronavirus es multifuncional. Favorece la formación del complejo con el genoma del virus, permite la interacción de la proteína M a través del virión ensamblaje, además de incrementar la eficiencia de transcripción del virus. Hay tres dominios extremadamente distintos y conservados, a saber, una región enlazadora (LKR), una región N-terminal (NTD) y un dominio C-terminal (CTD). El LKR cargado es rico en arginina y serina y también se reconoce como dominio SR (Serina y Arginina). La región LKR es responsable de la señalización celular y también es capaz de interactuar directamente con el ARN *in vitro*. El NTD se une con el extremo 3' del genoma viral, probablemente por su gran separación en la secuencia, la longitud y las interacciones electrostáticas (97).

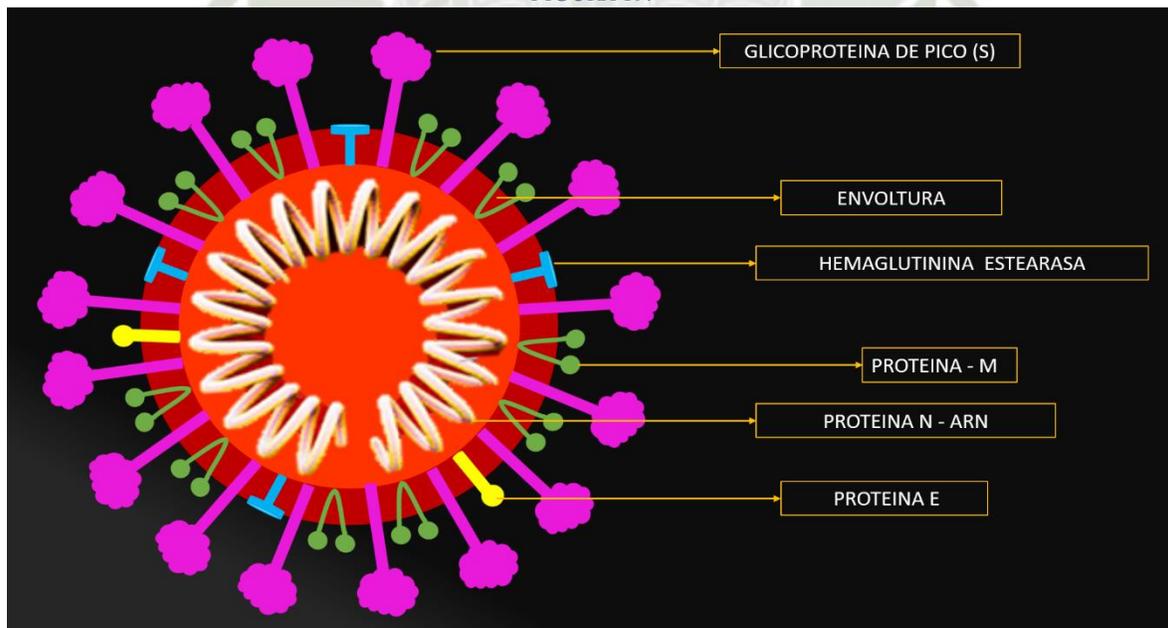
Envoltura (E) [proteína E].

El papel de la proteína E en la patogénesis y liberación del virus es multipropósito. Es lo más misterioso y bajo entre las principales proteínas estructurales. Es una pequeña membrana polipeptídica integral que funciona como un canal iónico. La proteína E contiene tres dominios: un excelente dominio C terminal, un dominio transmembrana hidrofóbico grande y un dominio corto dominio hidrofílico amino-terminal. La proteína E de COVID-19 expone un aminoácido de similar composición sin ningún cambio (97).

Membrana (M) [proteína M].

La Membrana (M) (proteína M) es muy variada en cuanto a contenido de aminoácidos. Esta es la proteína viral más abundante presente en la estructura del virión, dando a la envoltura viral una forma distinta. Se une a la nucleocápside y actúa como organizador central del ensamblaje del coronavirus. La proteína M tiene tres dominios transmembrana, flanqueados por un terminal carboxilo largo dentro del virión amino-terminal corto fuera del virión. En general, el marco viral se conserva por interacción M-M. En el estudio realizado por Wu et al., la proteína M del COVID-19 no tiene ninguna sustitución de aminoácidos en comparación con el SARS-CoV (97).

FIGURA 19.



Partes del SARS-CoV-2 (97).

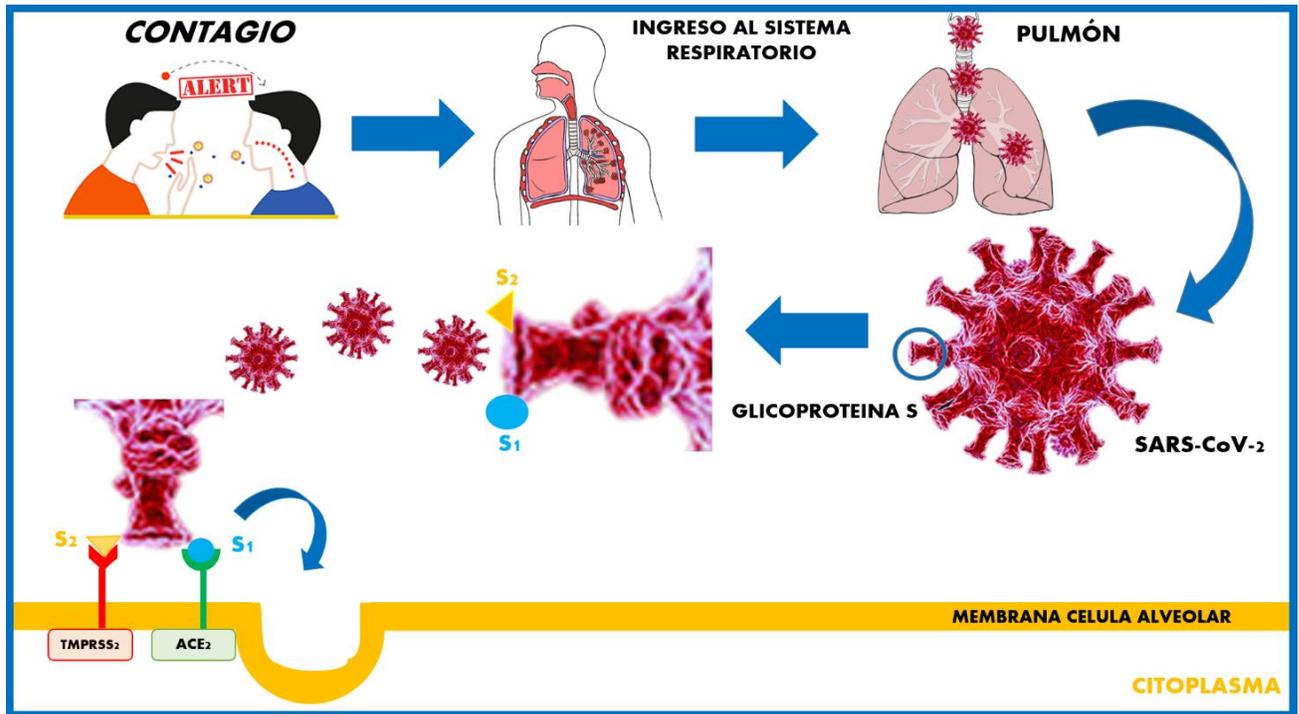
La patogénesis del Ciclo Replicativo de COVID-19 implica una cascada de procesos que permiten el desarrollo del virus en el organismo, debido a eso se planteó un panorama más estratégico y objetivo dividiendo este mecanismo de infección en 3 fases. La primera fase es el ingreso del virus al huésped a través de la unión clave que desempeña la proteína espiga, la segunda fase es la inserción del ARN viral a la célula huésped y la tercera fase es el proceso de la replicación viral y posterior exocitosis (Elaboración propia).

FASE I

Este virus se dirige al sistema respiratorio específicamente a los pulmones donde a través de la glicoproteína espiga (S) que comprende de una subunidad S1 y una subunidad S2 en cada monómero de espiga. La subunidad S1 es responsable de la unión huésped-receptor, mientras que la subunidad S2 contiene la maquinaria de fusión de membranas. Por tanto, la subunidad S1 contiene el dominio de unión al receptor (RBD), ubicado en la región C-terminal. Este dominio se utiliza como biomarcador para el diagnóstico de COVID. En SARS-CoV-2, la activación de la proteína S y la escisión están gobernadas por TMPRSS2 una proteasa intracelular para generar formas catalizadas desbloqueadas por fusión en la superficie celular. Esto favorece la entrada temprana del virus (Figura.20) (98,99).

A pesar de ciertas diferencias en las secuencias de aminoácidos de la proteína SARS-CoV y SARS-CoV-2, la región del dominio de unión al receptor de la subunidad S1 es muy parecida y ambas interactúan con el mismo receptor celular, la enzima convertidora de angiotensina II (ACE-2) con la finalidad de ingresar a punto objetivo y serina transmembrana receptores de proteasa-2 (TMPRSS-2) que activa a S2 (100–105).

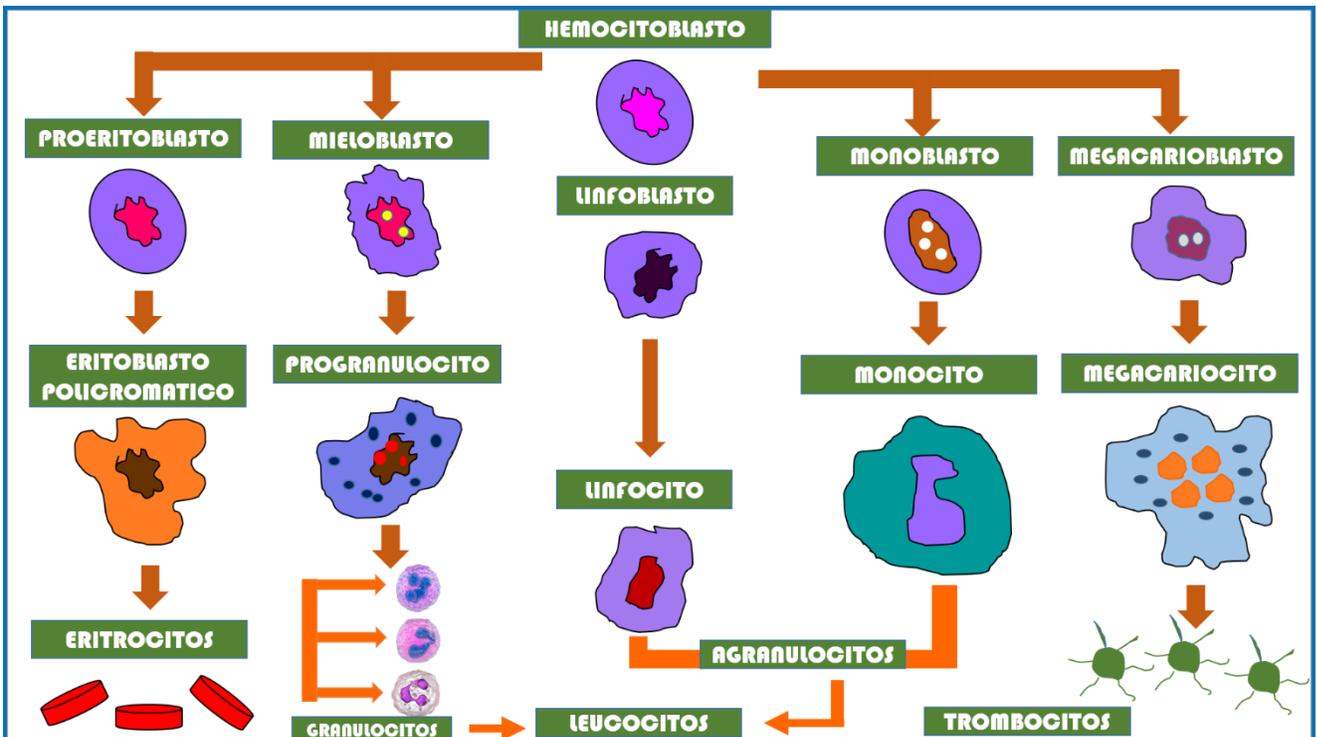
FIGURA 20.



FASE I Mecanismo de acción SARS-CoV-2 (Elaboración Propia)

La expresión de ACE-2 no solo se limita al sistema respiratorio, sino que también está muy representada en otros tejidos como el corazón, el intestino, el riñón y las células endoteliales venosas y arteriales en todos los órganos estudiados. Al igual que el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH), los receptores y correceptores también se expresan en células de origen hematopoyético (Figura.21), el SARS-CoV-2 es capaz de infectar y causar daño a los linfocitos, a pesar de sus niveles de expresión muy bajos de ACE-2, lo que argumenta a favor de un receptor alternativo que permita la entrada viral en estas células, donde el virus no puede parar de replicarse (41).

FIGURA 21.



Ciclo que cumplen las células hematopoyéticas desde su origen en el hemacitoblasto hasta las células menores como son los eritrocitos, leucocitos, linfocitos, trombocitos (Elaboración Propia).

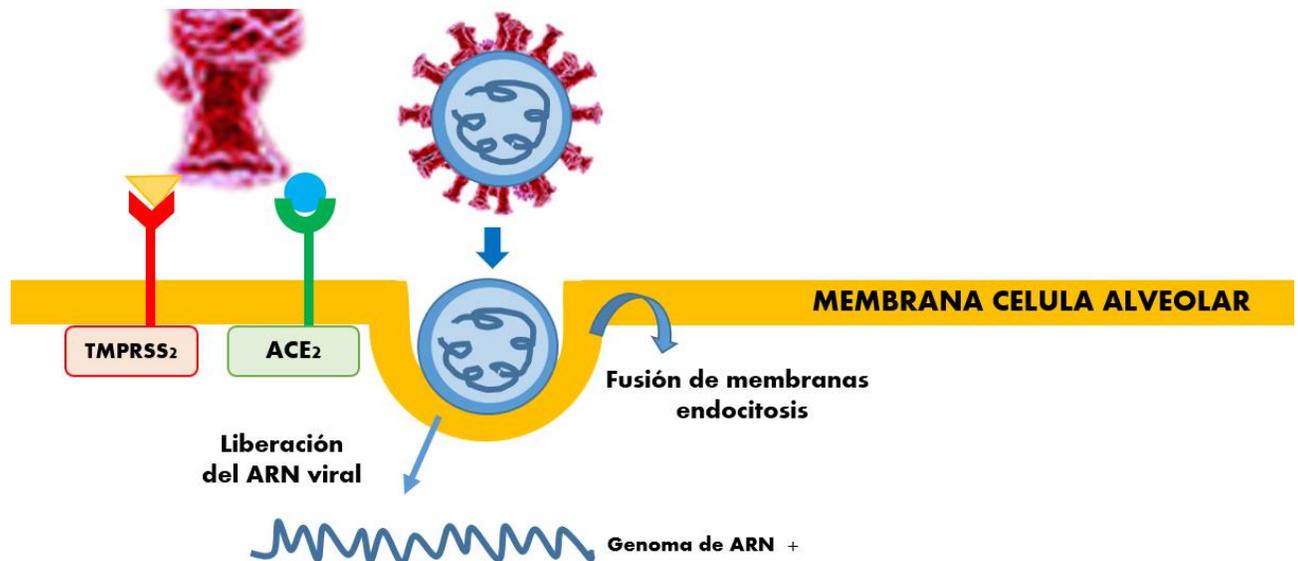
FASE II

Los receptores de la ACE-2 y TMPRSS-2 favorecen su ingreso a las células alveolares del pulmón; en donde desencadena una cascada de eventos que conduce a la fusión de la membrana viral y genoma de ARN, estos dos procesos juntos dan como resultado la liberación del ARN en el citoplasma de la célula. A este proceso se le denomina secuestro celular (Figura.22) (103,104).

El receptor S_1 establece afinidad por ACE-2 de longitud completa que puede unirse en conformación cerrada o abierta a SARS-CoV-2. La ACE-2 y el complejo RBD del pico sugiere además que la capacidad de unión de la proteína SARS-CoV-2 y SARS-CoV con ACE-2 evidencia la unión significativamente mayor de SARS-CoV-2 lo que le confiere una mayor infectividad (106).

Investigaciones previas de microscopía electrónica criogénica de la proteína espiga del SARS-CoV-2 y su interacción con el receptor celular ACE-2 han evidenciado que la unión del receptor induce la disociación de S1 con ACE-2, lo que provoca que S2 pase de una prefusión metaestable a un estado de posfusión estable -que es esencial para la fusión de membranas. Además, la subunidad S2 contiene un péptido de fusión, un dominio citoplasmático y un dominio transmembrana y está altamente conservada. En particular, la repetición hepeptídica 1 (HR1) y la repetición hepeptídica 2 (HR2) en la subunidad S2 cumplen roles importantes en la regulación de la fusión entre el virus y la membrana de la célula huésped. El HR1 y el HR2 interactúan para formar un haz de seis hélices, originando que el virus y la membrana celular se acerquen y fusionen (100,107,108).

FIGURA 22.

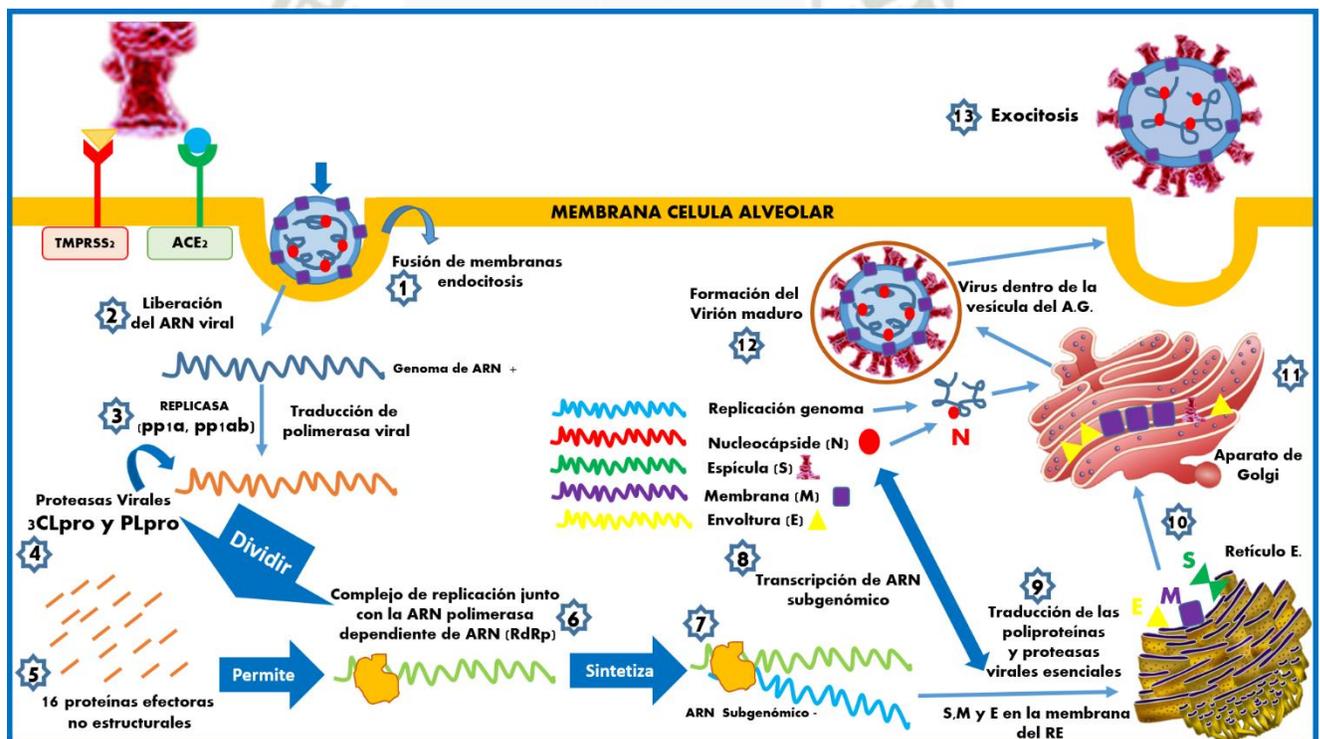


FASE II Mecanismo de acción SARS-CoV-2 (Elaboración Propia)

FASE III

De inmediato se inicia la traducción de las proteasas virales esenciales (3CLpro y PLpro) y poliproteínas, la replicasa (pp1a y pp1ab) se divide con la acción de la proteasa 3CLpro y PLpro dando como resultado la formación de 16 proteínas efectoras no estructurales. Esto conlleva a la formación del Complejo de replicación junto con la ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp), este complejo origina la síntesis de una plantilla de ARN-. Estas plantillas se utilizan para replicar el genoma completo de ARN y producen plantillas individuales de mRNA subgenómico necesarias para la traducción de las proteínas estructurales (PE) y accesorias virales (AV). Al producirse las PE y AV son transferidas del retículo endoplasmático al aparato de Golgi para dar origen al ensamblaje de nuevos viriones, estos viriones maduros de SARS-CoV-2 se excitan fuera de la célula huésped para repetir el ciclo de infección (Figura. 23) (98,109–113).

FIGURA 23.



FASE III Mecanismo de acción SARS-CoV-2 (Elaboración Propia)

A lo largo de los años hasta la actualidad la curcumina ha demostrado tener potencial al inhibir diversas vías metabólicas, enzimas y formación de complejos de patologías virales que dieron como respuesta la mejoría del desarrollo de la enfermedad sin tener complicaciones. Se realizó una recopilación de investigaciones que demuestran experimentalmente el mecanismo antiviral de la curcumina (Elaboración Propia).

En general, el hallazgo de otros grupos de investigación sugirió que la curcumina ejerce actividad antiviral a través de múltiples mecanismos en diferentes virus. Estos mecanismos implican una inhibición directa de la maquinaria de replicación viral o la supresión de una vía de señalización celular esencial para la replicación viral, estos vectores son esenciales para analizar la acción de la curcumina comparándola frente a los distintos procesos de selección de una variedad de medicamentos que se tienen dentro de un petitorio general con el objetivo que estos compuestos farmacológicos cumplan la función de inhibir la interacción del virus – huésped y así disminuir la mortalidad en la población (Elaboración Propia).

La evidencia científica entorno a la actividad antiviral de la curcumina frente a diversas enfermedades mencionadas en la TABLA 2, brinda una expectativa alentadora que este pigmento dorado presente eficacia frente a distintas vías y enzimas que regulan el mecanismo de infección del virus SARS-Cov-2 (Elaboración Propia).

Tabla 2. *Actividad antiviral de la curcumina*

ACTIVIDAD ANTIVIRAL DE LA CURCUMINA			
AÑO	PATOLOGIA	MECANISMO	REFERENCIA
1993	Virus de Inmuno Deficiencia Humana Adquirida (SIDA)	Inhibición de las proteasas VIH-1 y VIH-2 Inhibe la transactivación Tat del genoma HIV1-LTR	(114)

1995	SIDA	Inhibición de la integrasa VIH-1	(115)
2003	Mieloma múltiple Humano	Suprime la fosforilación constitutiva de IκBα a través de la inhibición de la actividad de IKK.L , ciclina D1 e interleucina-6. Suprime el complejo NF-κB por el péptido del dominio de unión al modulador esencial IKKγ/NF-κB	(116)
2007	Virus de la Gripe	Bloquea la activación de NF-kappaB	(117)
2007	Virus Cocksackie	Inhibe potentemente la replicación del virus coxsackie a través de la desregulación del UPS. Inhibe proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), la caseína quinasa II (CKII) y el señalosoma COP9 (CSN)	(118)
2007	Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS CoV)	Inhibir la proteasa SARS-CoV 3CL	(119)

2008	Cáncer	Afecta el reclutamiento mediado por VP16 de la ARN polimerasa II	(120)
2009	Encefalitis Japonesa	Inhibición del sistema ubiquitina-proteasoma , disminuye las moléculas de señalización proapoptóticas	(121)
2010	Hepatitis C	Inhibición del factor de transcripción <u>SREBP-1</u>	(122)
2010	Hepatitis A	Inhibición de la proteína PGC-1alfa	(123)
2010	Influenza H1N1	Inhibición de la hemaglutinación	(124)
2012	Virus de la fiebre del valle del Rift (RVFV)	Inhibe la actividad quinasa del complejo IKK-β Inhibe la replicación de RVFV al interferir con la fosforilación mediada por IKK-β2 de las NS de proteínas virales	(125)

2013	Virus Sincitial respiratorio	Inhibe la replicación viral y la brotación	(126)
2013	Enfermedad de Newcastle (NDV)	Anula la actividad HA de los subtipos H1N1 y H6N1	(127)
2015	SIDA	Inhibe moléculas inflamatorias (interleucinas, TNF-α, NF-κB, COX-2) Inhibe la tirosina quinasa, PAK1, MAPK, PKC, cdk y otras.	(128)
2017	Virus Zika y chikungunya	Inhibición Virus – Receptor al alterar la membrana viral, cambios en la fluidez de la membrana pueden alterar la conformación de las glicoproteínas virales , que son esenciales para que los virus interactúen con las células que infectarán.	(129)
2018	Virus de la Gripe A	Interrumpe la envoltura del virus; Inhibe la actividad de la	(130)

		hemaglutinina; Anula la señalización de NF-κB	
2019	Virus del herpes asociado al sarcoma de Kaposi	Inhibe la función redox de APE1	(131)
2020	Virus del Dengue	Interrumpir la envoltura viral	(132)

POSIBLES MECANISMOS DE ACCION DE LA CURCUMINA FRENTE A RECEPTORES

El primer proceso de selección de fármacos ofrece medicamentos antivirales de amplio espectro, anteriormente utilizados para tratar infecciones virales mediante ensayos típicos. Los efectos de estos fármacos sobre los pseudo coronavirus, la producción citopática y la formación de placas de células vivas se pueden medir en estos enfoques. La evidencia documentada de la actividad antiviral de la curcumina frente a virus envueltos describe un ensayo de los efectos citopáticos del SARS-CoV en células Vero 6, donde la curcumina mostro una actividad significativa contra el SARS-CoV. El mismo estudio detalla que la actividad de la proteasa SARS-CoV 3CL que tiene vital participación en la replicación viral es inhibida por la curcumina. El segundo proceso engloba el avance de fármacos interesantes creados sobre la comprensión biofísica y genómica de los pacientes con el virus COVID-19. El método incluye un inhibidor del virus de la endocitosis de la célula huésped, inhibidores dirigidos a enzimas virales que se encuentran en un ciclo de replicación viral, inhibidores de la enzima proteasa de la célula huésped, dirigidos a anticuerpos monoclonales humanizados o derivados de humanos (mAb) S1 RBD, y péptido antiviral dirigido a S2. La glicoproteína S del SARS-CoV-2 es fundamental para iniciar la interacción entre el virus y la célula huésped, suscitando la fusión e incorporación del virus teniendo como mediador al receptor ACE2. En efecto, la glicoproteína S como la ACE2 son objetivos potenciales para el tratamiento de COVID-19 (133–135).

Se realizó un estudio *in silico* en donde se evaluó el acoplamiento molecular de diversas plantas naturales entre ellas la curcumina entorno a la glicoproteína S, usando el Nafamostat e Hidroxicloroquina como control, así mismo se evaluó el acoplamiento molecular de estas mismas plantas frente a la ACE2 usando como control al captopril (inhibidor de ACE2). Los resultados obtenidos demostraron que la curcumina tiene una alta afinidad de interacción con la glicoproteína S a través de seis enlaces de hidrogeno demostrando así una alta afinidad por esta glicoproteína con puntajes más altos que los compuestos de control. Además, la curcumina demostró afinidad por ACE2 interactuando en el sitio activo de la proteína formando dos enlaces de hidrógeno evidenciando una mejor afinidad frente al fármaco control. En conclusión, la curcumina se considera un potente inhibidor de la glucoproteína espiga o de punta y la enzima convertidora de angiotensina-2, respectivamente por su alta afinidad de acoplamiento (135).

Un agonista farmacológico del factor de transcripción NRF2 es el 4-octil-itaconato el cual inhibe la replicación del COVID-19 a través de un mecanismo de interferón independiente en las células pulmonares. Esto conlleva a tener en mente que los agonistas de NRF2 son potenciales candidatos a fármacos por su función inhibitoria. Otro estudio informo que la curcumina es un agonista NRF2 prometedor debido a que activa esta vía en los pulmones de los ratones A/J. Por lo tanto, se podría afirmar que un mecanismo de actividad antiviral de la curcumina es activando la vía NRF2 (136–138).

La detección de todo el genoma utilizando CRISPR-Cas9 mostró que la proteína nuclear no histona HMGB1 es un factor de huésped proviral importante para determinar la infección por COVID-19, esta proteína se une al ADN y regula la transcripción. Cabe resaltar que, en condiciones de estrés, como una infección viral, la expresión intracelular de HMGB1 aumenta notablemente y también se secreta al medio extracelular. La función extracelular de HMGB1 como un patrón molecular asociado con el peligro aumenta aún más las respuestas inflamatorias al unirse a los receptores tipo Toll y/o activar el complejo del inflamasoma. Se notó además que en células Vero-E6 incrementaba los niveles extracelulares e intracelulares de HMGB1 tras la infección por SARS-COV-2. Al interrumpir la cadena genética de HMGB1, la curcumina reprimió la replicación del COVID-19 en células Vero. Una función de HMGB1 es que regula a la baja la expresión transcripcional de ACE2, es decir que un antagonista de HMGB1 es una

alternativa más para proteger contra la susceptibilidad al SARS-CoV-2, y este antagonista es la curcumina que inhibe la replicación de la proteína por consiguiente protege potencialmente de la infección por COVID-19 al regular la baja expresión de ACE 2 (139–142).

Otro de los mecanismos que tiene la curcumina es la inhibición de la glicoproteína de membrana homotrimérica denominada hemaglutinina IAV con la unión a los receptores de la célula huésped (143).

La actividad de la proteína transmembrana serina proteasa 2 (TMPRSS2) es esencial para la propagación viral y la patogénesis en el huésped infectado, mientras que la actividad de CatB/L es prescindible. Investigaciones *in silico* centradas en TMPRSS2 demostraron que la curcumina forma un enlace de hidrógeno y cuatro interacciones hidrofóbicas con TMPRSS2. En otro trabajo realizado *in vitro* analizaron la regulación negativa de TMPRSS2 como respuesta ante un tratamiento con curcumina en células de cáncer de próstata, lo que conlleva a pensar que estos datos nos ofrecen una alternativa de que la curcumina tiene un efecto sobre la proteína TMPRSS2 (144–146).

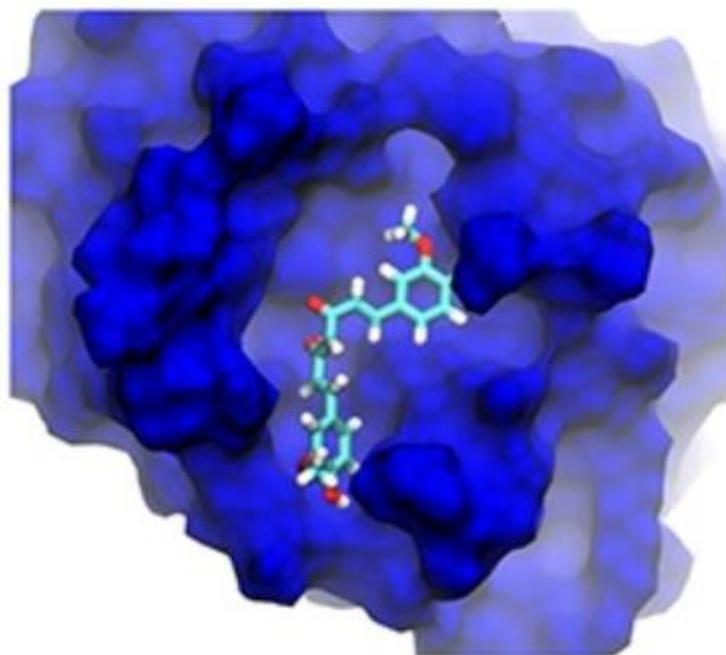
El ingreso del SARS-CoV-2 a través del endosoma necesita un entorno endosómico con un pH ácido que es promovido por las proteasas endosómicas, la catepsina B y L y los canales iónicos, en particular la bomba vacuolar ATPasa (V-ATPasa), que es importante en la regulación del pH endosomal. La curcumina es un agente potencial regulador del pH endosomal reduciendo la expresión de V-ATPasa, en consecuencia, provoca un aumento de pH en células tumorales (147–149).

Un objetivo indispensable para la maduración y la replicación viral es la proteasa principal (Mpro) del SARS-CoV-2 siendo este prometedor en el tratamiento del SARS-CoV-2. Un trabajo *in silico* exploró el mecanismo molecular de fármacos para una posible inhibición de la proteasa principal del SARS-CoV-2, los fármacos usados fueron Cloroquina, Entecavir, Hidroxicloroquina, Remdesivir, Loroquina, Bromhexina, Favipiravir, Dipyridamol, Ambroxol,

Montelukast, Cinaserina, GS-441524, Kaempferol, Lopinavir, Umifenovir, Quercetina, Nelfinavir, curcumina y N3, respectivamente (150).

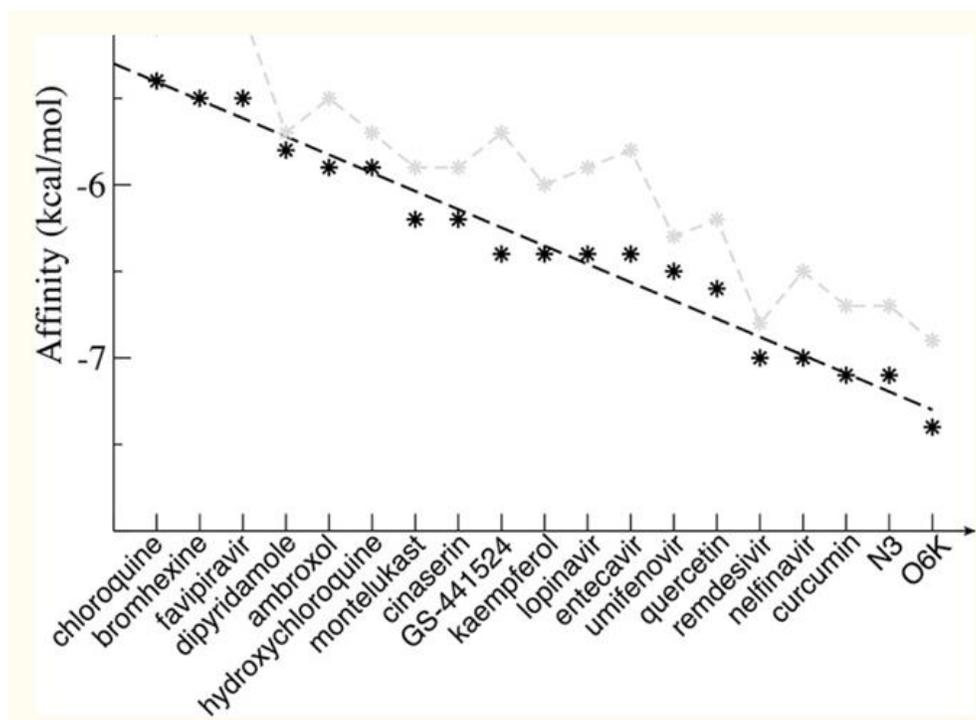
Se utilizó la curcumina por su supuesto efecto frente a esta proteasa. En este estudio se tuvieron como controles dos compuestos con alta afinidad de anclaje de bolsillo por Mpro: N3 y O6K, estos inhibidores irreversibles son eficaces y se ha demostrado que inhiben el virus SARS-CoV-2 en modelos de proliferación viral *in vitro* con una eficacia moderada (Figura.24). Los resultados fueron sorprendentes, la curcumina formó el complejo más estable con Mpro entre los medicamentos probados, su puntuación de afinidad es tan buena como la del control N3 (Figura.25) (151).

FIGURA 24.



Anclaje bolsillo Mpro con la curcumina (151).

FIGURA 25.

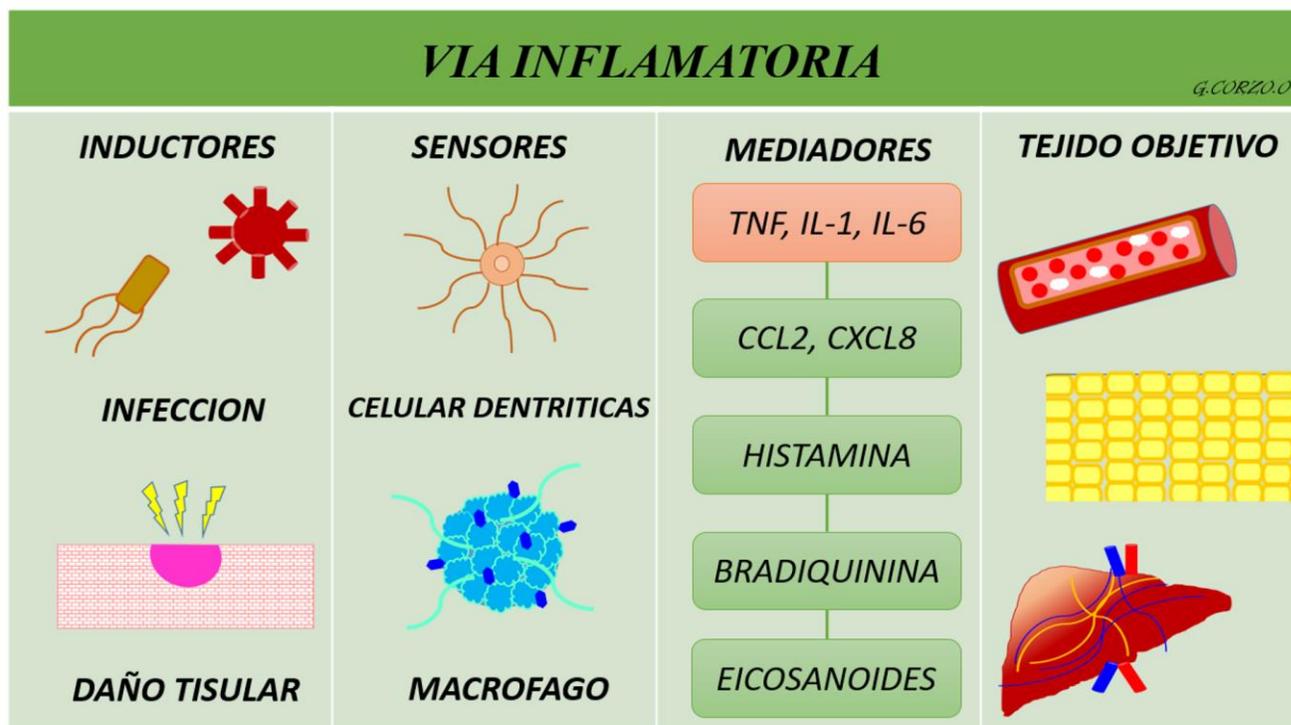


Puntajes de acoplamiento de fármacos y controles (N3 (-7.1 kcal/mol) y O6K (-7.4 kcal/mol y curcumina (-7.1 kcal/mol)), se evidencia la similitud del valor docking entre la curcumina y los ligandos específicos (151).

Los mecanismos y vías que se buscan inhibir dentro del proceso de COVID-19 es la replicación viral y de esta manera evitar que SARS-CoV-2 actúe de manera sistemática, dañando órganos, tejidos, partes blandas dando resultados irreversibles. Un punto primordial y el que más mortalidad ocasionó hasta la actualidad es la inflamación, proceso que a través de un mecanismo patogénico el virus o inductor activa las células T o sensores ocasionando en el huésped, permitiendo así la liberación de citoquinas y otros moduladores de la inflamación (Figura.26) (Figura.27). La inflamación sistémica, como lo indican los niveles plasmáticos de múltiples interleucinas, incluidas IL2, IL7, IL6, IL10, GCSF, IP10, MCP1, MIP1A y TNF α , fue elevada en pacientes con COVID-19 en comparación con sujetos sanos, que aumentó aún más en la UCI pacientes admitidos. Esta producción de respuestas inmunitarias se lleva a cabo mediante vías de señalización que nuestro organismo genera como alerta ante un huésped detectado por las células hematopoyéticas (Figura.28). Esta investigación evalúa el efecto antiviral y antiinflamatorio de la curcumina frente al virus SARS-CoV-2 estableciendo el origen de un estudio futuro más profundo acerca de este principio bioactivo frente a COVID-19. Es así como se detallará de qué modo se origina el proceso inflamatorio teniendo en consideración un mecanismo patogénico y

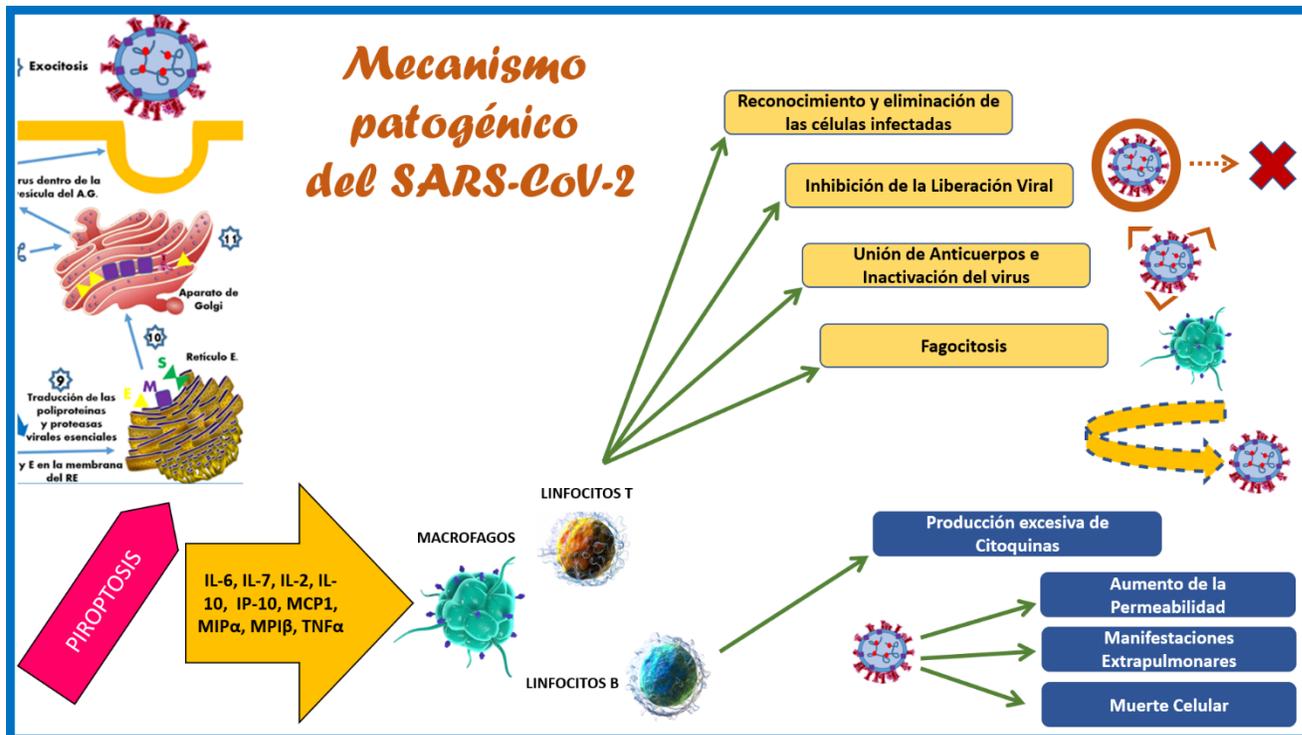
cuáles serían las posibles dianas de acción de la curcumina frente a esta respuesta fisiológica (152,153).

FIGURA 26.



La Vía Inflamatoria requiere de inductores que pueden ser virus o bacterias causantes de una infección o un daño tisular lo que genera la activación de sensores que son las células T (células dendríticas y macrófagos) y mediadores de la inflamación que desencadenan una cascada de procesos en tejidos objetivos (152).

FIGURA 27.



El mecanismo patogénico del SARS-CoV-2 es el conjunto de procesos en los que el organismo actúa para eliminar el agente patógeno a través de mediadores y vías de señalización (154).

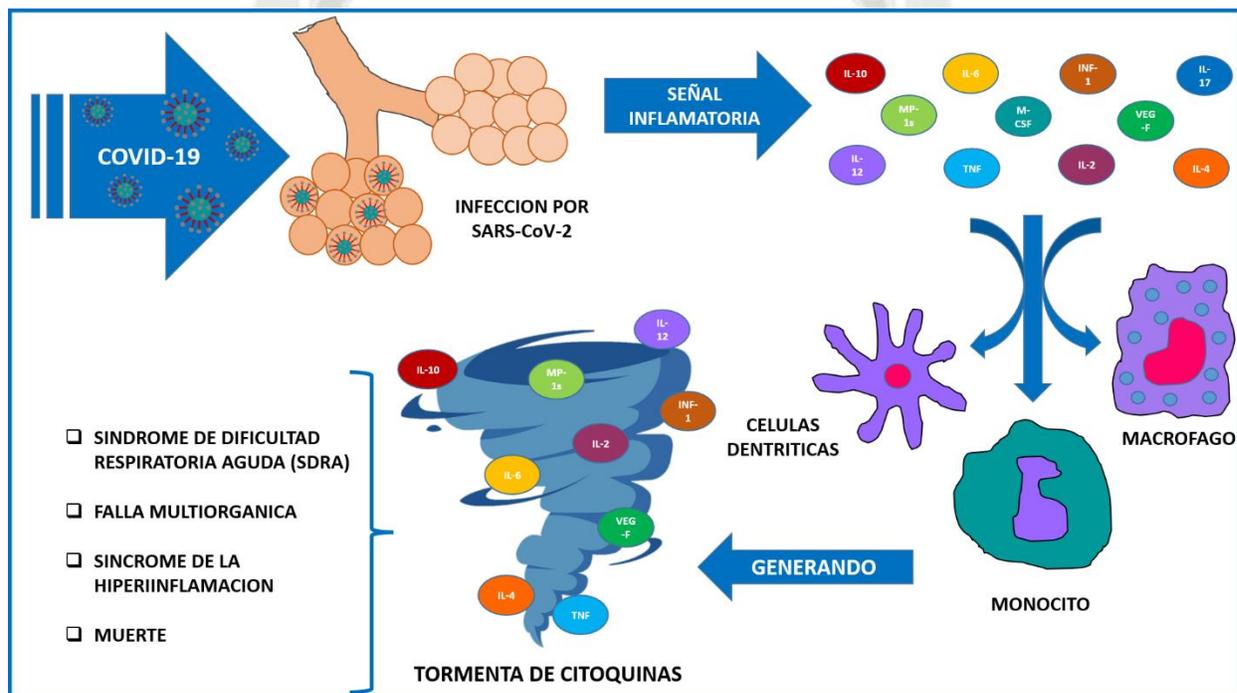
FIGURA 28.



Vías de Señalización Celular que conducen a un proceso inflamatorio (152).

El desarrollo inflamatorio de la COVID-19 es complejo y tiene una variedad de factores asociados. En los pacientes que presentan un cuadro grave, se les puede asociar con una condición hiperinflamatoria denominada Tormenta de citoquinas, lo que requiere un tratamiento antiinflamatorio de urgencia para evitar una falla multiorgánica (Figura.29). Existe información copiosa que reconoce los efectos antiinflamatorios de la curcumina en el sistema inmunológico (155,156).

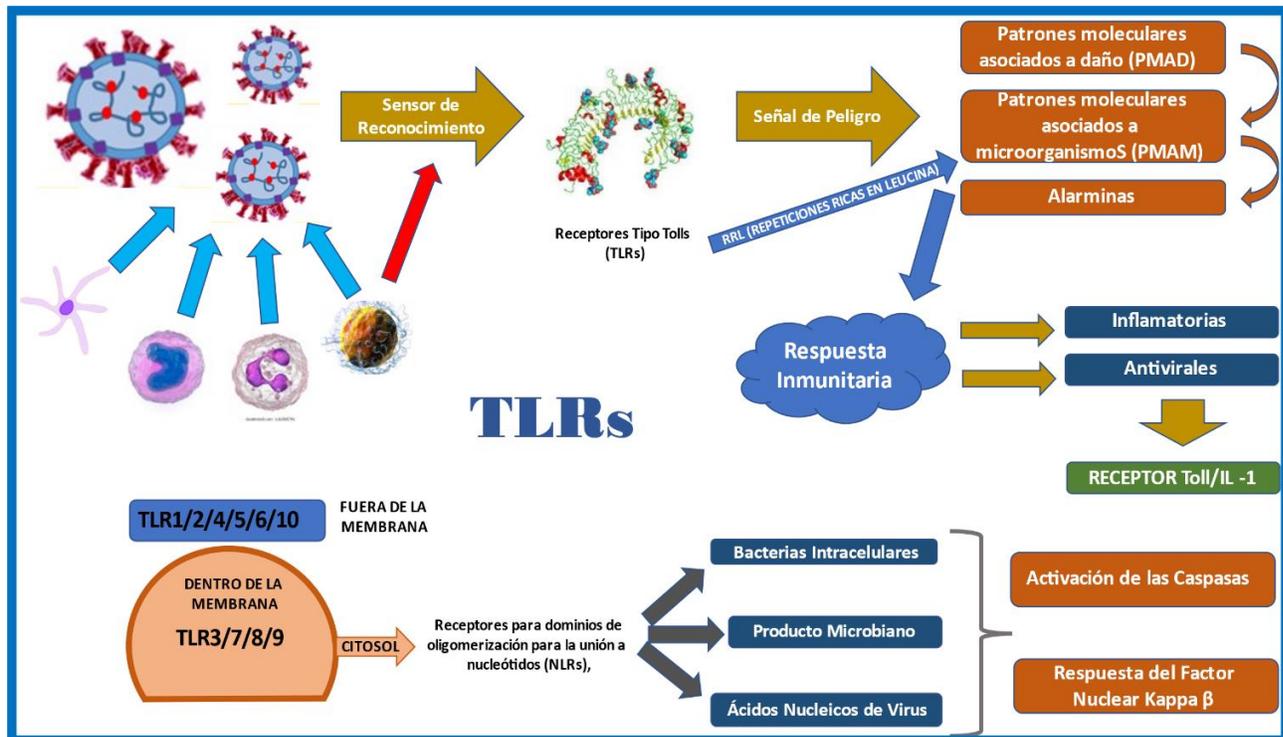
FIGURA 29.



La respuesta hiperinflamatoria genera una Tormenta de Citoquinas (154).

El mecanismo antiinflamatorio que desempeña la curcumina es la unión a receptores, ligandos y complejos que regulan la vía de señalización del proceso inflamatorio que tiene como objetivo regular los mediadores inflamatorios y tratar enfermedades inflamatorias inhibiendo o reduciendo el mecanismo y proliferación de las moléculas de señalización involucradas en estas vías (Figura.27) Señalización). Los receptores a los que se une son a los tipos Toll (TLR) (Figura.30), a proteínas quinasas activadas por mitógenos (MAPK), la proteína activadora 1 (AP-1), reduce la producción del factor nuclear kappa-B (NF-kB) y otras vías de señalización (157, 158)

FIGURA 30.



Los receptores TLRs (Toll-like receptor) tienen un mecanismo que inicia diversas vías de señalización es por ello de su importancia en la inflamación (159).

Un ensayo clínico recientemente finalizado demostró que la dexametasona, un fármaco inmunomodulador ampliamente utilizado, mejoró de manera efectiva la supervivencia de los pacientes enfermos que se encontraban hospitalizados en estado grave con SARS-CoV-2, en comparación con el placebo. Esta propuesta ha llamado el interés por buscar terapias inmunomoduladoras que sean seguras y eficaces para el tratamiento de COVID-19 (160).

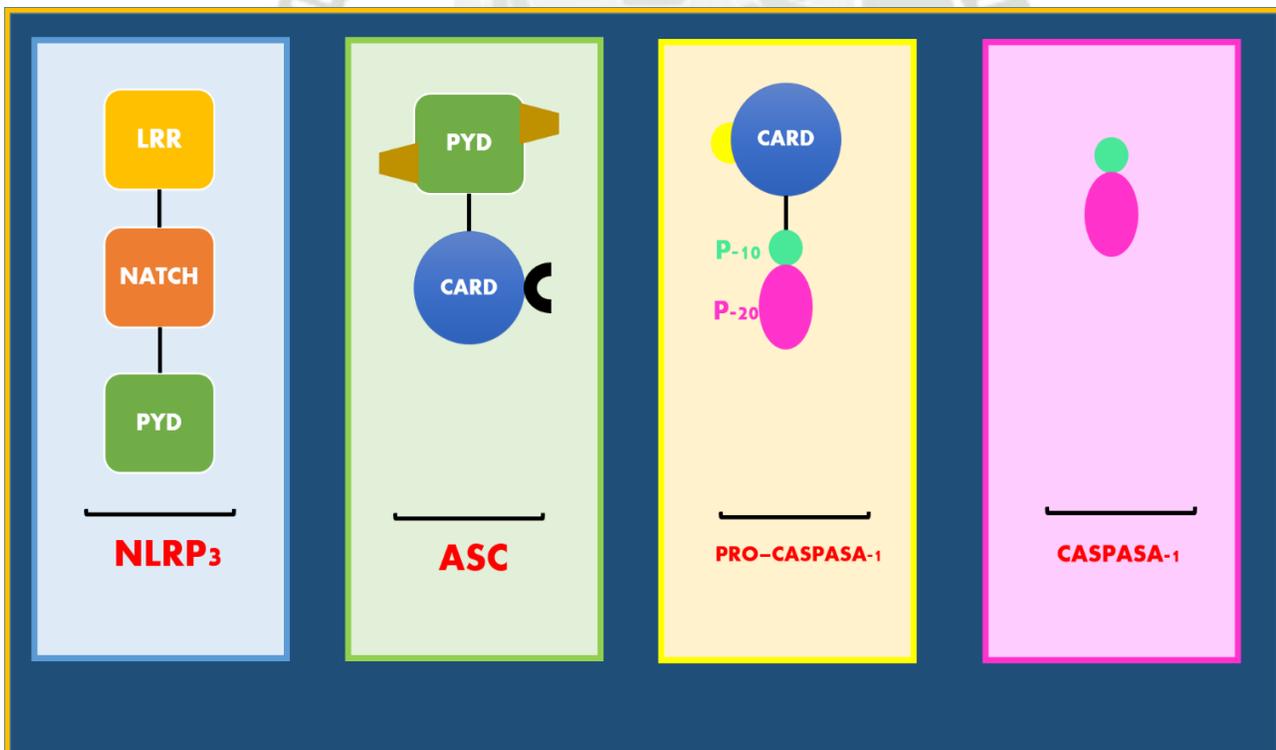
La curcumina al interactuar sobre el receptor gamma activado por el proliferador de peroxisomas (PPAR γ) puede regular a la baja el NF-kB. Del mismo modo, la curcumina podría regular la vía de señalización de la quinasa Janus/transductor de señales y activador de la transcripción (JAK/STAT) (157,161–163).

La estructura de la proteína NLRP3 contiene 3 dominios, un dominio de pirina N-terminal (PYD), en el carboxilo-terminal se encuentra un dominio que posee repeticiones ricas en leucina (dominio LRR), y una zona central que se conoce como dominio NACHT (*nucleotide binding and*

oligomerization domain). El dominio pro-caspasa está estructurada por los 2 elementos activos de la caspasa-1, que se comprenden como p10 y p20, estos elementos están vinculados al dominio CARD. La Figura 31 y 32 es una ilustración de cómo se da la formación del inflasoma con sus 3 elementos básicos, se unen entre sí para formar un dímero y posteriormente el tetrámero que es la forma activa del inflamosoma. La liberación de p10/p20 se debe a la acción de una caspasa-14 que se encuentra en el citoplasma de las células y es parte de la familia de las caspasas inductoras. La activación del NLRP3 ocasiona la secreción de citoquinas inflamatorias en consecuencia, tiene un papel crítico en distintas enfermedades inflamatorias. La curcumina podría ceñir directamente la unión de NLRP3 o inhibir la activación de este mediante la vía NF-kB (29,164).

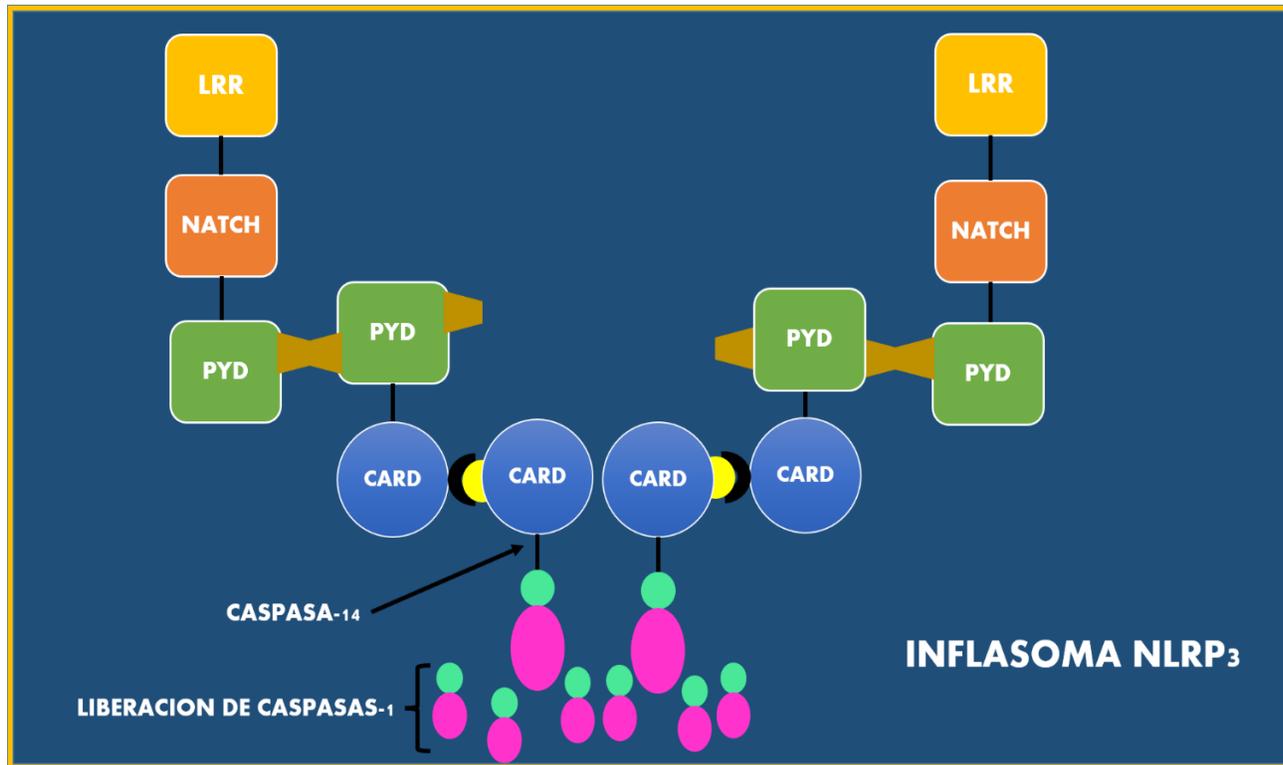
Diversas investigaciones señalan que la IL6 predice la gravedad de la enfermedad y la mortalidad cuando se encuentra en niveles altos en torrente sanguíneo de pacientes con COVID-19, para ello, es aconsejable que se reprima la señalización de IL6 por los inhibidores JAK con la finalidad de mitigar el progreso a SDRA en paciente infectados con SARS-CoV-2 (165).

FIGURA 31.



Estructuras que conforman el inflasoma NLRP₃ (164).

FIGURA 32.



Inflasoma NLRP₃ (164).

Es contradictorio mencionar que, la IL6 sirva para activar la respuestas inmunitarias propias de la defensa del organismo, pero al ser su actividad exacerbada en consecuencia de la infección por COVID-19, se vuelve letal para el organismo, ocasionando una hiperactivación inmunológica y una disfunción vascular que conlleva a provocar fallas multiorgánicas, respuestas fibróticas por mecanismos de señalización trans, en los que el complejo de IL6 con el receptor de IL6 soluble (SIL-6R) promueve la expresión de citocinas proinflamatorias en células T colaboradoras (Th)1, monocitos y células del estroma (fibroblastos y células endoteliales) a través de la activación de la Señalización JAK/STAT3 (166,167) .

Así mismo, utilizando modelos murinos con sepsis polimicrobiana donde se demuestra que el bloqueo selectivo de la vía de transeñalización de IL6 en los macrófagos regulo la producción de citoquinas inflamatorias (166).

Una de las causas de la tormenta de citoquinas es la interacción directa que tienen con la lesión endotelial. En consecuencia, incrementa el riesgo de la coagulopatía en pacientes infectados con SARS-CoV-2, lo que pone en declive la situación del paciente. Se evidenció que los niveles elevados del inhibidor del activador del plasminógeno-1 (PAI-1) están asociados a los pacientes hospitalizados con COVID-19. Esto quiere decir que la transeñalización de la IL6 tiene un rol importante en la disfunción endotelial durante el proceso de infección que resulta en la secreción de PAI-1, lo que genera un cuadro de trombosis (168).

Los investigadores que encontraron estos mecanismos mediados por la transeñalización de IL6 decidieron bloquear este proceso con el Tocilizumab y concluyeron en una disminución de la disfunción endotelial y los niveles circulatorios de PAI-1 en pacientes con COVID-19, es así como se reprimió el avance de la enfermedad inflamatoria (169–171).

La relación de las enfermedades graves en pacientes con SARS-CoV-2 y los niveles circulatorios de HMGB1 tienen un vínculo positivo. Esta proteína no histona extracelular funciona como una citoquina inflamatoria y desempeña un rol crucial en la patología de SDRA y lesión pulmonar aguda al ser un regulador de la inflamación (172,173).

En un ensayo *in vivo* con ratones se reguló negativamente la expresión de HMGB1 con la administración de curcumina atenuando la lesión pulmonar aguda inducida por LPS (174).

La curcumina no solo reprime las señales proinflamatorias, sino que incrementa las respuestas antiinflamatorias. En una investigación se indujo la lesión pulmonar aguda en una ligadura cecal y se administró curcumina emitiendo como respuesta un alivio en este daño y fue acompañado por un incremento de células T reguladoras (FOXP3 + T-reg) y macrófagos M2. Se sabe que una de las funciones de los macrófagos T-reg y M2 es suprimir las células inmunitarias activadas (células TCD4+, CD8+) mediante la secreción de TGF- β e IL10 y facilitan la resolución de la inflamación. Es así que se reveló que la diferenciación de las células T-reg y la polarización de los macrófagos M2 tuvieron mejora por la administración de curcumina (175).

Estas evidencias nos llevan a pensar que la administración de la curcumina plantea una mejora en la resolución de la inflamación pulmonar y la reparación de los tejidos al incrementar los macrófagos T-reg y M2 que desempeñan un papel crucial. Según informes médicos los pacientes que se encuentran en las últimas etapas de Covid-19, es decir gravemente enfermos desarrollan mielosupresión que se caracteriza por una disminución en la cantidad de neutrófilos y monocitos en el torrente sanguíneo lo que aumenta el riesgo de contraer infecciones secundarias. Otra particularidad de la curcumina demostrada en un ensayo *in vivo* usando modelos de ratones machos adultos endogámicos libres de patógenos de la cepa BALB/c (H-2^d) a las 8–12 semanas de edad es que potencia la mielopoyesis (176,177).

Son pocos, pero se han realizado los ensayos de la actividad inmunomoduladora de la curcumina al interactuar con otros objetivos moleculares como la NADPH oxidasa y NRF2. Además, que la curcumina posee un efecto antioxidante directo, esta amortigua la generación de especies reactivas de oxígeno (ROS) al inhibir la actividad de la NADPH oxidasa. La sobreactivación de la respuesta inmunitaria innata, la inflamación, la lesión tisular y la muerte durante la sepsis son concebidas por las ROS que genera la actividad de la NADPH oxidasa. De igual manera, un regulador maestro de las defensas antioxidantes celulares es el factor de transcripción NRF2 que es activado por la curcumina, algunos ensayos demuestran que la activación de este factor mitiga la lesión tisular oxidativa en los pulmones, reprime la inflamación pulmonar, protege de una lesión aguda, ARDS y sepsis (178–189).

Tabla 3. *Actividad Antiinflamatoria de la Curcumina*

Actividad Antiinflamatoria de la curcumina			
AÑO	PATOLOGÍA	MECANISMO	REFERENCIA
2009	Úlcera Gástrica	Inhibición de la inflamación mediada por iNOS	(190)
2013			(32)

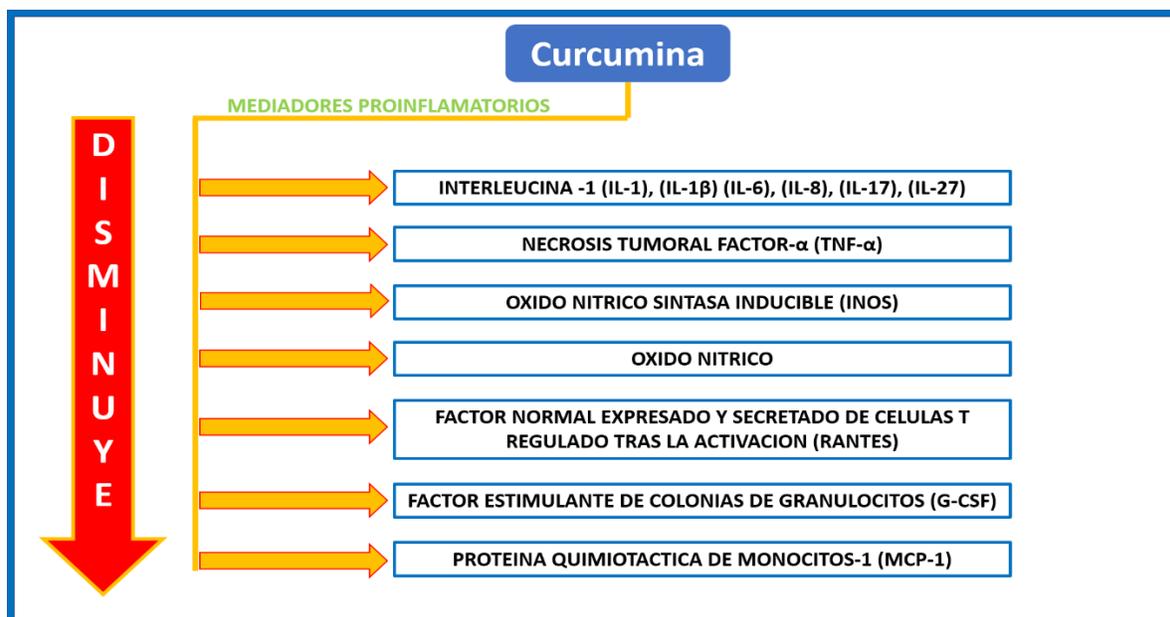
	Enfermedades Cardiacas	Inhibición de las vías TLR4-MAPK/NF-B	
2016	Osteoartritis	Inhibición de la expresión del ARNm de los mediadores proinflamatorios IL-1 beta y TNF-alfa, las MMP 1, 3 y 13 y la agrecanasa ADAMTS5	(191)
2016	Psoriasis	Inhibición la proliferación de células diferenciadas inducidas por Células IMQ HaCaT (células de tipo psoriásico) mediante la regulación a la baja de citocinas proinflamatorias, interleucina-17, factor de necrosis tumoral alfa, interferón-gamma e interleucina-6	(192)
2017	Psoriasis	Inhibición la proliferación de células diferenciadas inducidas por Células IMQ HaCaT (células de tipo psoriásico) mediante la regulación a la baja de citocinas proinflamatorias, interleucina-17, factor de necrosis tumoral alfa, interferón-gamma e interleucina-6	(193)
2018	Trastornos neurocognitivos asociados al VIH	Inhibición de la fosforilación de p-PI3K, p-AKT y p-IKK	(194)
			(195)

2018	Depresión	Inhibición de la señalización de NF-kappa B	
2018	Aterosclerosis	Inhibición de la activación de NF-kappa B Inhibición de la expresión de TLR4	(196)
2019	Trastornos Neuroinflamatorios	Inhibición de la neuro inflamación inducida por LPS al promover la polarización microglial M2 a través de las vías TREM2/ TLR4/ NF-kappaB en células BV2	(152)
2019	Hemorragia Subaracnoidea	Inhibición de la vía de señalización del eje TLR4	(197)
2019	Enfermedad pulmonar obstructiva crónica	Inhibición de NF-kappa B	(198)
2019	Artritis Reumatoide	Inhibición de la degradación de I κ B α y reducción de la producción de COX-2	(199)
2019	Endometriosis	Inhibición de la activación de quimiocinas y citocinas, y las vías de señalización IKK alfa/beta, NF-kappa B, STAT3 y JNK	(31)

2019	Artritis Gotosa	Mediación del inflammasoma NLRP3 mediante la inhibición de la señalización de NF-kappa B	(200)
2020	Psoriasis	Inhibición la proliferación de células diferenciadas inducidas por Células IMQ HaCaT (células de tipo psoriásico) mediante la regulación a la baja de citocinas proinflamatorias, interleucina-17, factor de necrosis tumoral alfa, interferón-gamma e interleucina-6	(201)
2020	Edema Inducido	Inhibición de la actividad MAPK (ERK1/2, JNK y p38)	(202)
2021	Colitis Ulcerosa	Mecanismo regulador relacionado con la vía IL-23/Th17	(203)
2021	Osteoartritis	Inhibición de la expresión del ARNm de los mediadores proinflamatorios IL-1 beta y TNF-alfa, las MMP 1, 3 y 13 y la agrecanasa ADAMTS5	(204) (205)
2021	Artritis Gotosa	Mediación del inflammasoma NLRP3 mediante la inhibición de la señalización de NF-kappa B	(206)

Se realizó una recopilación de estudios en células inflamatorias que tienen como resultado la disminución de los mediadores proinflamatorios (Figura.33) por acción de la curcumina Tabla.4

FIGURA 33.



Mediadores Proinflamatorios disminuidos por la curcumina (Elaboración Propia)

Tabla 4. Estudios de la disminución de mediadores proinflamatorios.

ESTUDIOS DE LA DISMINUCION DE MEDIADORES PROINFLAMATORIOS			
AÑO	Estudio	Mediadores Proinflamatorios	Referencia
2014	Respuestas inflamatorias al suprimir la vía de señalización de NF-kappaB mediada por TLR4 en la mastitis	↓ TNF-α IL-6 IL-1B	(207)
2018	Inflamación microglial inducida por gp120 al inhibir la autofagia	↓ MCP-1 IL-17	(30)
2018	Inflamación inducida por palmitato en las células del músculo esquelético	↓ TNF-α ROS IL-6	(208)

<p>2019</p>	<p>Factores proangiogénicos y proinflamatorios en las células estromales endometriales eutópicas humanas</p>	<p>IL-6 IL-8 IP-10 G-CSF MCP-1 RANTES</p>	<p>(31)</p>
<p>2019</p>	<p>Inhibición de la inflamación inducida por LPS en células BV2.</p>	<p>MCP-1 TNF-α iNOS NO ROS</p>	<p>(209)</p>
<p>2020</p>	<p>Información molecular sobre los efectos antiinflamatorios del profármaco de éster de curcumina ácido diglutárico de curcumina <i>in vitro</i> e <i>in vivo</i>.</p>	<p>NO IL-6 TNF-α iNOS</p>	<p>(202)</p>

Las propiedades de la curcumina actualmente no sólo se demuestran en investigaciones realizadas *in vivo*, *in vitro* o *in silico*, sino que el mercado ya cuenta con un producto patentado y expuesto para el consumo de la población habiendo pasado una serie de estudios de biodisponibilidad y controles de calidad. Se puede utilizar para evidenciar el mecanismo de acción de la curcumina en distintas enfermedades, para efectos de esta investigación nos enfocaremos en el efecto antiviral y antiinflamatorio demostrando su eficacia en los siguientes casos clínicos. Teniendo en cuenta que la curcumina no solo se administra a personas sanas, sino que también tiene un buen efecto en personas que padecen de alguna enfermedad crónica. Además, los hallazgos de modelos animales sugieren que la suplementación con curcumina interviene en varias enfermedades respiratorias, en

particular, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), lesión pulmonar aguda, neumonía, fibrosis pulmonar y sepsis al modular la inflamación y el estrés oxidativo (210,211).

Se realizó un ensayo controlado aleatorizado de acuerdo con los criterios definidos por las pautas del Panel III de Tratamiento de Adultos del Programa Nacional de Educación sobre el Colesterol, teniendo por muestras a 117 personas entre damas y varones con síndrome metabólico, se procedió a dividirlos

entre grupo control ($n=58$) y grupo muestra ($n=59$) a los cuales se les indicó el consumo de 1g/día de curcumina y al control se le indicó un placebo equivalente por un periodo de 8 semanas. Los resultados obtenidos en suero sugirieron que la suplementación con curcumina disminuye significativamente las concentraciones de TNF- α , IL-6 y MCP-1 en sujetos con Síndrome Metabólico. En el grupo placebo, los niveles séricos de TGF- β se redujeron ($p = 0,003$) pero los de IL-6 ($p = 0,735$), TNF- α ($p = 0,138$) y MCP-1 ($p = 0,832$) permaneció inalterado al final del estudio (212).

Una investigación despierta el interés de la curcumina frente a problemas de infertilidad, en un ensayo clínico aleatorizado, doble ciego tuvo como muestras 60 hombres infértiles. Se trabajó con un grupo control ($n=30$) y un grupo de intervención ($n=30$) a los que se les indicó la administración oral de 80mg de nanomicelas de curcumina diariamente y al grupo control el consumo de placebo por 10 semanas. Los resultados obtenidos entre varios parámetros tuvieron resultados óptimos. En efecto de esta revisión nos centraremos en el resultado de los factores inflamatorios; se evidenció una mejora “estadísticamente significativa” en los niveles plasmáticos de Proteína C reactiva y factor de necrosis tumoral (213).

La curcumina tiene un potente efecto en distintas enfermedades que tengan como efecto la inflamación entre ellas está la osteoartritis. Un ensayo evaluó los efectos de la curcumina sobre las respuestas inmunitarias en pacientes con osteoartritis. Se trabajó con un grupo de 30 pacientes con osteoartritis divididos en dos grupos, un grupo tratamiento ($n=15$) y un grupo control ($n=15$). Al grupo tratamiento se les indicó el consumo de 80mg/día de Sinacurcumin[®] y al grupo control el consumo de placebo por

un plazo de 3 meses. En los resultados obtenidos se observó una disminución de la Proteína C reactiva (PCR), células T CD4 (+), y CD8 (+), frecuencia de células Th17 y células B (214).

Una revisión acerca del mecanismo que podría desarrollar la curcumina en el Lupus Eritematoso (LES) basada en investigaciones y ensayos realizadas que demuestran el poderoso efecto de la curcumina frente a una variedad de moléculas inflamatorias dan impulso a los objetivos de esta revisión que es enfocarse en los efectos de la curcumina como agente terapéutico para regular la función de las CD, Th17, Th1 y las células Treg en el Lupus Eritematoso (215).

Se realizó un estudio con el objetivo de analizar si la curcumina presenta efecto terapéutico en la colitis ulcerosa, para ello se indujo la colitis a través de sulfato de dextrano a ratones macho BALB/c de grado SPF (6 a 7 semanas de edad, peso de 22 a 26 g, n = 36) por medio de sonda durante 7 días. Antes de la inducción se determinaron factores a evaluar como los niveles de interleucina obtenidos por ELISA y la proporción de células T por citometría de flujo. Al transcurrir los 7 días se evaluaron nuevamente a los ratones obteniendo que la curcumina redujo significativamente la inflamación de la mucosa regulando las células Treg/Th17, reduciendo las IL-6, IL-17 e IL-23 (216,217).

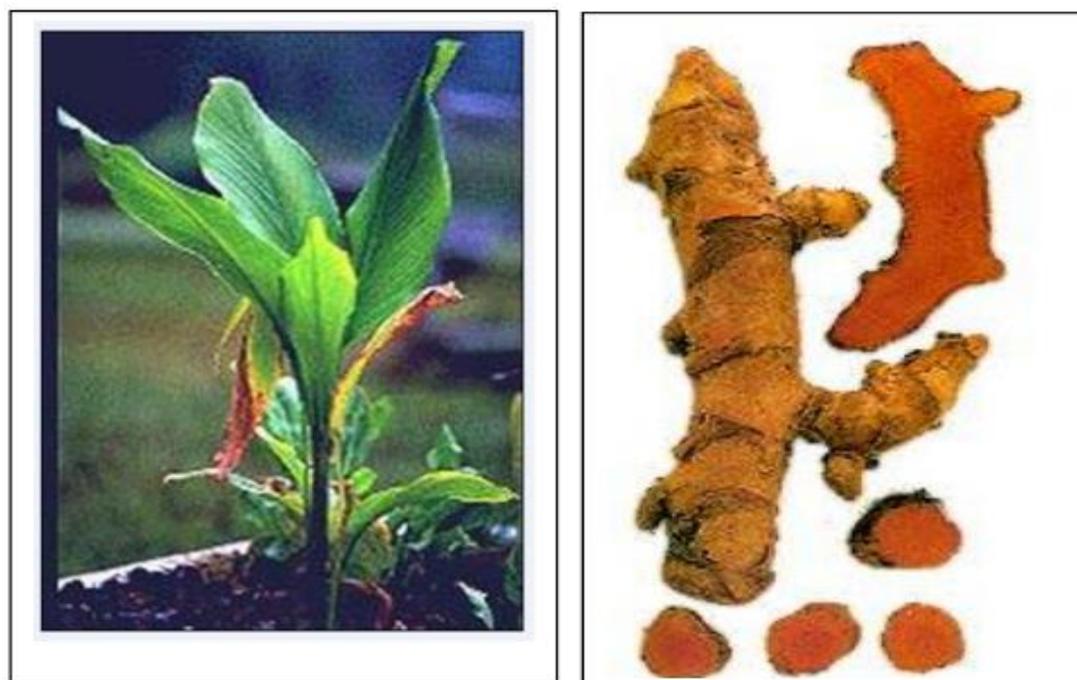
La curcumina desempeña un rol fundamental en el proceso de estrés oxidativo debido a que los macrófagos determinan una función importante en el sistema inmunitario y son vulnerables a especies reactivas de oxígeno (ROS). En un estudio que uso las células RAW264.7 como modelo de investigación, se aplicó peróxido de hidrogeno (H₂O₂) para inducir el daño oxidativo. Al usar dosis altas de curcumina se obtuvo como resultado que aumentaba la producción de especies reactivas de oxígeno (ROS) activando la vía Nrf2-keap1 y la actividad enzimática promoviendo la supervivencia celular (218,219).

LA CURCUMINA

La curcumina es un curcuminoide polifenólico amarillo de la *Cúrcuma* (*Cúrcuma longa*) también conocida como tumeric, es una planta herbácea, presenta el rizoma con un cuerpo principal “bulbo o cúrcuma redonda”, de la cual salen varios rizomas secundarios denominados dedos (Figura.34). Se cultiva en la India y en otros países asiáticos, planta muy apreciada como condimento y colorante, resulta imprescindible en la preparación de algunos productos alimenticios y platos tradicionales. Este maravilloso pigmento de oro denominado así por su coloración amarillenta está demostrando eficacia. Los curcuminoideos representan entre el 3 y 5% de la cúrcuma molida y seca. Los curcuminoideos están compuestos por curcumina (77%), demetoxicurcumina (17%) y bisdemetoxicurcumina (6%) (Figura.35). A la actualidad se vienen realizando estudios del efecto antiviral y antiinflamatorio de la *Curcumina* frente a COVID-19 (220–226).

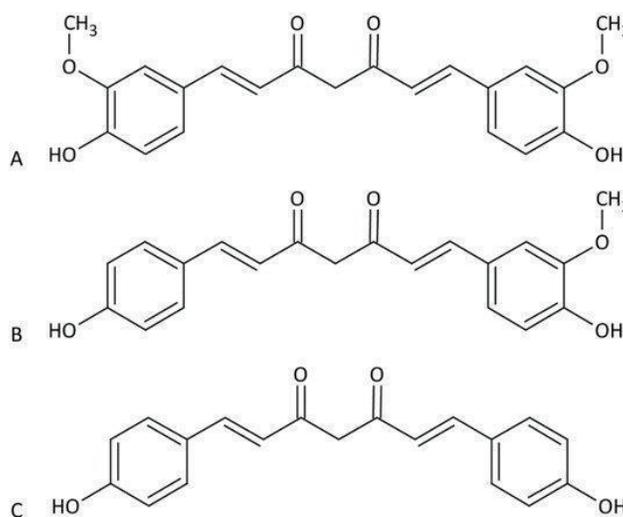
A los efectos de esta revisión, nos referiremos a los productos purificados por su nombre, y curcuminoideos se referirá a dos o más compuestos juntos (227,228).

FIGURA 34.



Planta y rizomas de la Cúrcuma Longa (220).

FIGURA 35.



Estructura química de los curcuminoides. Estructura química de la curcumina (A), demetoxicurcumina (B) y bisdemetoxicurcumina (C) (221).

La curcumina es "generalmente reconocida como segura" por la Administración de Alimentos y Medicamentos (FDA), y se ha informado que el consumo de dosis de hasta 5.0 g/kg de peso no tiene efectos tóxicos en ratas. La seguridad, la tolerabilidad y la no toxicidad de la curcumina en dosis altas están bien establecidas en ensayos clínicos en humanos. A modo de comparación, la dosis letal media (DL_{50}) de sal de mesa administrada por vía oral en ratas es de aproximadamente 3.0 g/kg así mismo estudios de aumento de dosis han indicado la seguridad de la curcumina en dosis de hasta 12 g/día durante 3 meses (227,229,230).

Si bien, la escasa solubilidad, la baja biodisponibilidad y el rápido metabolismo de la curcumina y derivados dificultan su uso en entornos clínicos y no dan lugar a efectos terapéuticos observables en muchos ensayos clínicos, se han propuesto diferentes estrategias para superar estos inconvenientes. Así, se ha propuesto la incorporación de fármacos o compuestos de interés en vectores nanoestructurados (nanosistemas), protegiéndolos así de una posible degradación química y metabólica. Además, según la composición del nanovector, este podría incrementar la solubilidad y modificar el transporte a través de membranas del fármaco o compuestos de interés (231,232).

Se han desarrollado diferentes portadores nanotecnológicos para la curcumina, como (i) nanoemulsiones, (ii) liposomas, (iii) nanogeles, (iv) micelas, (v) nanopartículas y el uso de análogos como el Ef-24 (Figura.36). De hecho, a la luz de la pandemia actual de COVID-19, cabe destacar que al menos cuatro productos nanotecnológicos a base de curcumina están disponibles en el mercado en forma de nanopartículas poliméricas (NanocureTM, Theracumin[®]) (Figura.37), liposomas (LipocureTM) (Figura.38) y nanomicelas (Sinacurim[®]) (Figura.38) (22,233,234).

FIGURA 36.



Nanovectores utilizados en el ámbito Farmacéutico (Elaboración Propia).

FIGURA 37.



Productos de Cúrcuma Longa en nanopartículas poliméricas (Theracurmin, Nanocur) (Elaboración Propia).

FIGURA 38.



Productos de Cúrcuma Longa en liposomas (Lipocur) y nanomicelas (Nanofy) (Elaboración Propia).

ESTUDIOS QUE DEMUESTRAN EL EFECTO DE LA CURCUMINA FRENTE A DIVERSAS PATOLOGÍAS

En la actualidad hay evidencia de estudios que comprueban que el uso de nanotecnológicos brinda una excelente biodisponibilidad a la curcumina entre ellos se tiene el THERACURMIN donde se utilizó la curcumina dispersada con nanopartículas coloidales. Se le realizó un ensayo en el cual se administró 30 mg de THERACUMIN a un grupo de voluntarios humanos y 30 mg de curcumina en polvo a otro grupo, en los resultados se obtuvo que el área bajo la curva de concentración en sangre- tiempo (AUC) de THERACUMIN fue 27 veces mayor que la curcumina en polvo. Esta investigación nos brinda resultados alentadores sobre la biodisponibilidad de THERACUMIN, para posteriores aplicaciones en humanos frente a distintas patologías (235).

Un estudio tuvo como objetivo realizar la cuantificación de niveles plasmáticos de la curcumina libres luego de dosificar una formulación de partículas sólidas de curcumina lipídica (SLCP) frente a curcumina no formulada en voluntarios sanos y determinar su tolerabilidad y la relación dosis-concentración plasmática en pacientes con osteosarcoma en etapa tardía. Se evaluaron distintas dosis de esta formulación y se obtuvo como resultado que en pacientes sanos se tuvo una concentración máxima media de curcumina alcanzada con la dosificación de 650 mg de SLCP fue de 22.43 ng/ml, mientras que no se detectó curcumina plasmática en la misma concentración en el preparado sin formular. En general, se observó una buena tolerabilidad tanto en los grupos sanos como en los de osteosarcoma (236).

Un estudio clínico evaluó la biodisponibilidad de la curcumina en un grupo de pacientes, teniendo como concepto que “reconstituir la curcumina con los componentes no curcuminoides aumenta sustancialmente la biodisponibilidad”, es así que toman el BCM-95(®)(BIOCURCUMAX) una formulación patentada en un grupo de voluntarios humanos. Se tuvo un grupo control que se le administró curcumina normal y a otro grupo se le administró la formulación curcumina-lecitina-piperina que ha demostrado brindarle a la curcumina una estupenda biodisponibilidad. Los resultados indicaron que la biodisponibilidad relativa de BCM-95(®) fue de aproximadamente

6.93 veces mayor en comparación con la curcumina convencional y 6.3 veces mayor en comparación con la fórmula curcumina-lecitina-piperina (237).

En esta revisión se evaluó el uso de los exosomas que son nanovesículas de 30-100 nm, estos son capaces de transferir diversos componentes como proteínas, ARN, ADN, lípidos teniendo o no contacto directo entre célula a célula. Los exosomas no presentan efectos tóxicos y estimulación inmunológica, la curcumina encapsulada en exosomas podrían ser superiores a otras nanopartículas sintéticas como portadores de curcumina. Los resultados obtenidos luego de una descripción general de estudios *in vitro*, *in vivo* y clínicos fueron que le brindan una biodisponibilidad del 120% dejando estudios posteriores prometedores de la curcumina encapsulada con exosomas (238).

Estos enfoques implican también el uso de adyuvantes como la piperina y lecitina. En una investigación se comprobó el efecto concomitante del uso de la piperina un inhibidor glucuronidación hepática e intestinal con la curcumina, el estudio se realizó con humanos voluntarios sanos a los que se les administró una dosis oral de 2 gramos de curcumina sola (grupo control) y 2 gramos de curcumina más 20 mg de piperina a otro grupo. Dando como resultados que el grupo control tuvieron niveles séricos de curcumina indetectables, mientras el grupo que se le administró piperina más curcumina tuvieron concentraciones más altas entre 30 minutos y 1 hora. La piperina incrementa la biodisponibilidad de la curcumina en un 2000%. Este estudio también se realizó en ratas a una dosis de 2 g/kg de curcumina sola se lograron concentraciones séricas moderadas en un plazo de 4 horas, mientras que la administración concomitante de 20 mg/kg de piperina incrementó la concentración de curcumina en un periodo de 1 a 2 horas y la biodisponibilidad aumento en un 154%. En conclusión se evidencia que la Piperina mejora la concentración sérica, biodisponibilidad y el grado de absorción de la curcumina en ratas y humanos sin producir efectos adversos (239).

En tal sentido, esta revisión sistemática sintetizará el efecto antiviral y antiinflamatorio de la *curcumina* frente al SARS-CoV-2 con el objetivo de brindar una opción más a la población de poder consumir este producto que está demostrando tener propiedades excelentes para combatir al COVID-19.



4. PERSPECTIVAS FUTURAS

- ❖ Se recomienda y es de vital importancia y urgencia fomentar investigaciones sobre estudios toxicológicos de la curcumina, para así próximamente este pigmento de oro se pueda convertir en parte de nuestra dieta como un suplemento nutricional que pueda beneficiar a los pacientes infectados con SARS-CoV-2 y que tengan otras comorbilidades crónicas.
- ❖ El Ministerio de Salud, Organismos privados y entes que subvencionan investigaciones deberían prestar interés en esta planta natural y así mejorar su biodisponibilidad con sistemas económicos que permitan su acceso a toda la población.
- ❖ En definitiva, con el aumento del interés de los profesionales Químicos Farmacéuticos en relación con la biodisponibilidad, acción farmacológica y progreso constante de la ciencia para la creación de nuevos medicamentos y con evidencia positiva frente a la curcumina, se puede inferir que tiene una gran perspectiva futura de desarrollo.
- ❖ La inmensa capacidad del efecto antiviral y antiinflamatorio de la curcumina frente COVID-19 genera una proyección a futuro realmente promisorio.

5. CONCLUSIONES

1. Se demostró mediante el análisis crítico de las investigaciones científicas que, la curcumina presenta eficacia en el efecto antiviral y antiinflamatorio en el COVID-19 y en diversas enfermedades regulando las vías de señalización e interactuando con una gran cantidad de ligandos y receptores.
2. En los últimos años los especialistas han intentado dilucidar diferentes alternativas con el propósito de coadyuvar o prevenir la infección por el virus SARS-CoV-2. Entre ellas una opción con gran relevancia terapéutica natural es la Curcumina.
3. Esta investigación otorga una base sólida del amplio mecanismo de la curcumina presente en la *Cúrcuma Longa* argumentada en estudios *in silico*, *in vitro* e *in vivo*.
4. La comparación que tiene la efectividad de la curcumina con algunos medicamentos antivirales y antiinflamatorios usados para el tratamiento de COVID-19 nos lleva a tomar mayor énfasis al estudio profundo de esta planta medicinal.

7. REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

1. Orhan IE, Deniz FSS. Golden Pigment Curcumin: An Inspiring Antiviral Molecular Model for COVID-19 Drug Design. *GAZI MEDICAL JOURNAL*. 2020;31(3A, SI):469–73.
2. Nalugo M, Schulte LJ, Masood MF, Zayed MA. Microvascular Angiopathic Consequences of COVID-19. *Front Cardiovasc Med*. 2021;8.
3. Omrani H, Modroui M, Lenzi J, Omrani B, Said Z, Suhrcke M, et al. COVID-19 in Europe: Dataset at a sub-national level. *Data Brief*. 2021;35.
4. Wu JT, Leung K, Leung GM. Nowcasting and forecasting the potential domestic and international spread of the 2019-nCoV outbreak originating in Wuhan, China: a modelling study. *Lancet* [Internet]. 2020/01/31. 2020 Feb 29;395(10225):689–97. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32014114>
5. Elfiky AA. Ribavirin, Remdesivir, Sofosbuvir, Galidesivir, and Tenofovir against SARS-CoV-2 RNA dependent RNA polymerase (RdRp): A molecular docking study. *Life Sci* [Internet]. 2020/03/25. 2020 Jul 15;253:117592. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32222463>
6. Esper F, Weibel C, Ferguson D, Landry ML, Kahn JS. Coronavirus HKU1 infection in the United States. *Emerg Infect Dis* [Internet]. 2006 May;12(5):775–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16704837>
7. Memish ZA, Zumla AI, Al-Hakeem RF, Al-Rabeeh AA, Stephens GM. Family Cluster of Middle East Respiratory Syndrome Coronavirus Infections. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2013 May 29;368(26):2487–94. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa1303729>
8. Woo PCY, Lau SKP, Lam CSF, Lau CCY, Tsang AKL, Lau JHN, et al. Discovery of seven novel Mammalian and avian coronaviruses in the genus deltacoronavirus supports bat coronaviruses as the gene source of alphacoronavirus and betacoronavirus and avian coronaviruses as the gene source of gammacoronavirus and deltacoronavi. *J Virol* [Internet]. 2012/01/25. 2012 Apr;86(7):3995–4008. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22278237>
9. Dourado D, Freire DT, Pereira DT, Amaral-Machado L, N. Alencar É, de Barros ALB, et al. Will curcumin nanosystems be the next promising antiviral alternatives in COVID-19 treatment trials? *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2021;139:111578. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332221003632>
10. Dijkman R, van der Hoek L. Human Coronaviruses 229E and NL63: Close Yet Still So Far. *JOURNAL OF THE FORMOSAN MEDICAL ASSOCIATION*. 2009;108(4):270–9.
11. Karimi A, Ghodsi R, Kooshki F, Karimi M, Asghariazar V, Tarighat-Esfanjani A. Therapeutic effects of curcumin on sepsis and mechanisms of action: A systematic review of preclinical studies. *Phytotherapy Research* [Internet]. 2019 Nov 1;33(11):2798–820. Available from: <https://doi.org/10.1002/ptr.6467>
12. Rahban M, Habibi-Rezaei M, Mazaheri M, Saso L, Moosavi-Movahedi AA. Anti-Viral Potential and Modulation of Nrf2 by Curcumin: Pharmacological Implications. *ANTIOXIDANTS*. 2020;9(12).
13. Lung J, Lin YS, Yang YH, Chou YL, Shu LH, Cheng YC, et al. The potential chemical structure of anti-SARS-CoV-2 RNA-dependent RNA polymerase. *J Med Virol* [Internet]. 2020/03/18. 2020 Jun;92(6):693–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32167173>
14. Patel CN, Goswami D, Jaiswal DG, Parmar RM, Solanki HA, Pandya HA. Pinpointing the potential hits for hindering interaction of SARS-CoV-2 S-protein with ACE2 from the pool of antiviral phytochemicals utilizing molecular docking and molecular dynamics (MD) simulations. *J Mol Graph Model*. 2021 Jun;105.
15. Elfiky AA. Zika viral polymerase inhibition using anti-HCV drugs both in market and under clinical trials. *J Med Virol*. 2016;88(12):2044–51.
16. Ganesan A, Barakat K. Applications of computer-aided approaches in the development of hepatitis C antiviral agents. *Expert Opin Drug Discov* [Internet]. 2017 Apr 3;12(4):407–25. Available from: <https://doi.org/10.1080/17460441.2017.1291628>
17. Elfiky AA, Elshemey WM. IDX-184 is a superior HCV direct-acting antiviral drug: a QSAR study. *Med Chem Res* [Internet]. 2016/03/04. 2016;25(5):1005–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32214769>
18. Elfiky AA, Elshemey WM. Molecular dynamics simulation revealed binding of nucleotide inhibitors to ZIKV polymerase over 444 nanoseconds. *J Med Virol* [Internet]. 2017/09/18. 2018 Jan;90(1):13–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/28922464>

19. Elfiky AA, Elshemey WM, Gawad WA, Desoky OS. Molecular Modeling Comparison of the Performance of NS5b Polymerase Inhibitor (PSI-7977) on Prevalent HCV Genotypes. *Protein J* [Internet]. 2013;32(1):75–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10930-013-9462-9>
20. Elfiky AA, Ismail A. Molecular dynamics and docking reveal the potency of novel GTP derivatives against RNA dependent RNA polymerase of genotype 4a HCV. *Life Sci* [Internet]. 2019;238:116958. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0024320519308859>
21. Adams BK, Cai J, Armstrong J, Herold M, Lu YJ, Sun A, et al. EF24, a novel synthetic curcumin analog, induces apoptosis in cancer cells via a redox-dependent mechanism. *Anticancer Drugs* [Internet]. 2005;16(3). Available from: https://journals.lww.com/anti-cancerdrugs/Fulltext/2005/03000/EF24,_a_novel_synthetic_curcumin_analog,_induces.5.aspx
22. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises. *Mol Pharm* [Internet]. 2007 Dec 1;4(6):807–18. Available from: <https://doi.org/10.1021/mp700113r>
23. Beck BR, Shin B, Choi Y, Park S, Kang K. Predicting commercially available antiviral drugs that may act on the novel coronavirus (SARS-CoV-2) through a drug-target interaction deep learning model. *Comput Struct Biotechnol J* [Internet]. 2020 Mar 30;18:784–90. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32280433>
24. Emirik M. Potential therapeutic effect of turmeric contents against SARS-CoV-2 compared with experimental COVID-19 therapies: in silico study. *J Biomol Struct Dyn*.
25. Du ZY, Wei X, Huang MT, Zheng X, Liu Y, Conney AH, et al. Anti-proliferative, anti-inflammatory and antioxidant effects of curcumin analogue A(2). *Arch Pharm Res*. 2013 Oct;36(10):1204–10.
26. Medzhitov R. Inflammation 2010: New Adventures of an Old Flame. *Cell*. 2010;140(6):771–6.
27. Pecchi E, Dallaporta M, Jean A, Thirion S, Troadec JD. Prostaglandins and sickness behavior: Old story, new insights. *Physiol Behav*. 2009;97(3–4):279–92.
28. Hasanzadeh S, Read MI, Bland AR, Majeed M, Jamialahmadi T, Sahebkar A. Curcumin: an inflammasome silencer. *Pharmacol Res*. 2020;159.
29. Olcum M, Tastan B, Ercan I, Eltutan IB, Genc S. Inhibitory effects of phytochemicals on NLRP3 inflammasome activation: A review. *PHYTOMEDICINE*. 2020;75.
30. Chen GL, Liu SS, Pan R, Li GM, Tang HJ, Jiang ML, et al. Curcumin Attenuates gp120-Induced Microglial Inflammation by Inhibiting Autophagy via the PI3K Pathway. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38(8):1465–77.
31. Chowdhury I, Banerjee S, Driss A, Xu W, Mehrabi S, Nezhat C, et al. Curcumin attenuates proangiogenic and proinflammatory factors in human eutopic endometrial stromal cells through the NF-kappa B signaling pathway. *J Cell Physiol*. 2019;234(5):6298–312.
32. Meng Z, Yan C, Deng Q, Gao DF, Niu XL. Curcumin inhibits LPS-induced inflammation in rat vascular smooth muscle cells in vitro via ROS-relative TLR4-MAPK/NF-kappa B pathways. *Acta Pharmacol Sin*. 2013;34(7):901–11.
33. Lubbad AS, Oriowo MA, Khan I. Curcumin reverses attenuated carbachol-induced contraction of the colon in a rat model of colitis. *Scand J Gastroenterol*. 2009;44(2):187–94.
34. Peng Y, Ao MY, Dong BH, Jiang YX, Yu LY, Chen ZM, et al. Anti-Inflammatory Effects of Curcumin in the Inflammatory Diseases: Status, Limitations and Countermeasures. *Drug Des Devel Ther*. 2021;15:4503–25.
35. Shanmugarajan D, P. P, Kumar BRP, Suresh B. Curcumin to inhibit binding of spike glycoprotein to ACE2 receptors: Computational modelling, simulations, and ADMET studies to explore curcuminoids against novel SARS-CoV-2 targets. *RSC Adv* [Internet]. 2020;10(52):31385–99. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85090902403&doi=10.1039%2Fd0ra03167d&partnerID=40&md5=e8bdd5b83e889b010c467dbd5b67749f>
36. Kandeel M, Mohamed MEM, Abd El-Lateef HM, Venugopala KN, El-Beltagi HS. Omicron variant genome evolution and phylogenetics. *J Med Virol*.
37. Deng SQ, Peng HJ. Characteristics of and Public Health Responses to the Coronavirus Disease 2019 Outbreak in China. *J Clin Med* [Internet]. 2020;9(2). Available from: <https://www.mdpi.com/2077-0383/9/2/575>
38. Varona L, Gonzales JR. Dynamics of the impact of COVID-19 on the economic activity of Peru. *PLoS One*. 2021;16(1).
39. Varga Z, Flammer AJ, Steiger P, Haberecker M, Andermatt R, Zinkernagel AS, et al. Endothelial cell infection and endotheliitis in COVID-19. *The Lancet* [Internet]. 2020;395(10234):1417–8. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0140673620309375>

40. Hamming I, Timens W, Bulthuis MLC, Lely AT, Navis GJ, van Goor H. Tissue distribution of ACE2 protein, the functional receptor for SARS coronavirus. A first step in understanding SARS pathogenesis. *J Pathol* [Internet]. 2004 Jun 1;203(2):631–7. Available from: <https://doi.org/10.1002/path.1570>
41. Arandia-Guzmán JA, Antezana-Llaveta G. SARS-CoV-2: estructura, replicación y mecanismos fisiopatológicos relacionados con COVID-19. *Gaceta Médica Boliviana* [Internet]. 2020 Nov;43:170–8. Available from: http://www.scielo.org/bo/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S1012-29662020000200009&nrm=iso
42. Chen L, Hao G. The role of angiotensin-converting enzyme 2 in coronaviruses/influenza viruses and cardiovascular disease. *Cardiovasc Res* [Internet]. 2020 Oct 1;116(12):1932–6. Available from: <https://doi.org/10.1093/cvr/cvaa093>
43. Crackower MA, Sarao R, Oudit GY, Yagil C, Kozieradzki I, Scanga SE, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is an essential regulator of heart function. *Nature* [Internet]. 2002;417(6891):822–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature00786>
44. Batlle D, Wysocki J, Khan MS. Vascular Angiotensin-Converting Enzyme 2. *Circ Res* [Internet]. 2010 Oct 1;107(7):822–4. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.110.229831>
45. Gheblawi M, Wang K, Viveiros A, Nguyen Q, Zhong JC, Turner AJ, et al. Angiotensin-Converting Enzyme 2: SARS-CoV-2 Receptor and Regulator of the Renin-Angiotensin System. *Circ Res* [Internet]. 2020 May 8;126(10):1456–74. Available from: <https://doi.org/10.1161/CIRCRESAHA.120.317015>
46. Tipnis SR, Hooper NM, Hyde R, Karran E, Christie G, Turner AJ. A Human Homolog of Angiotensin-converting Enzyme: CLONING AND FUNCTIONAL EXPRESSION AS A CAPTOPRIL-INSENSITIVE CARBOXYPEPTIDASE*. *Journal of Biological Chemistry* [Internet]. 2000;275(43):33238–43. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0021925820890036>
47. Chen T, Wu D, Chen H, Yan W, Yang D, Chen G, et al. Clinical characteristics of 113 deceased patients with coronavirus disease 2019: retrospective study. *BMJ* [Internet]. 2020 Mar 26;368:m1091. Available from: <http://www.bmj.com/content/368/bmj.m1091.abstract>
48. Yilin Z, Yandong N, Faguang J. Role of angiotensin-converting enzyme (ACE) and ACE2 in a rat model of smoke inhalation induced acute respiratory distress syndrome. *Burns* [Internet]. 2015;41(7):1468–77. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0305417915001205>
49. Meléndez K, Vilcarromero A, Pillaca O. La estratificación de la información por sexo en la COVID-19: un eslabón importante en la identificación de riesgos. *Gac Sanit*. 2021 Jan 15;36.
50. Nili A, Farbod A, Neishabouri A, Mozafarhashjin M, Tavakolpour S, Mahmoudi H. Remdesivir: A beacon of hope from Ebola virus disease to COVID-19. *Rev Med Virol* [Internet]. 2020 Nov 1;30(6):e2133. Available from: <https://doi.org/10.1002/rmv.2133>
51. Hashemian SM, Farhadi T, Velayati AA. A Review on Remdesivir: A Possible Promising Agent for the Treatment of COVID-19. *Drug Des Devel Ther* [Internet]. 2020 Aug 6;14:3215–22. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32821086>
52. Hendaus MA. Remdesivir in the treatment of coronavirus disease 2019 (COVID-19): a simplified summary. *J Biomol Struct Dyn* [Internet]. 2021 Jul 3;39(10):3787–92. Available from: <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1767691>
53. Mozersky J, Mann DL, DuBois JM. The National Institute of Allergy and Infectious Diseases Decision to Stop the Adaptive COVID-19 Trial: On Solid Ethical and Scientific Grounds. *JACC Basic Transl Sci* [Internet]. 2020/05/26. 2020 Jun;5(6):645–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32572386>
54. Al-Masaeed M, Alghawanmeh M, Al-Singlawi A, Alsababha R, Alqudah M. An Examination of COVID-19 Medications' Effectiveness in Managing and Treating COVID-19 Patients: A Comparative Review. *HEALTHCARE*. 2021;9(5).
55. Musa A, Pendi K, Hashemi A, Warbasse E, Kouyoumjian S, Yousif J, et al. Remdesivir for the Treatment of COVID-19: A Systematic Review of the Literature. *West J Emerg Med* [Internet]. 2020 May 20;21(4):737–41. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32726230>
56. Elsayah HK, Elsayah MA, Abdallah MS, ElShafie AH. Efficacy and safety of remdesivir in hospitalized Covid-19 patients: Systematic review and meta-analysis including network meta-analysis. *Rev Med Virol* [Internet]. 2021 Jul 1;31(4):e2187. Available from: <https://doi.org/10.1002/rmv.2187>
57. Tan Q, Duan L, Ma Y, Wu F, Huang Q, Mao K, et al. Is oseltamivir suitable for fighting against COVID-19: In silico assessment, in vitro and retrospective study. *Bioorg Chem* [Internet]. 2020;104:104257. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0045206820315558>
58. Hama R, Bennett CL. The mechanisms of sudden-onset type adverse reactions to oseltamivir. *Acta Neurol Scand*. 2017;135(2):148–60.

59. Bardsley-Elliot A, Noble S. Oseltamivir. *Drugs* [Internet]. 1999;58(5):851–60. Available from: <https://doi.org/10.2165/00003495-199958050-00007>
60. Akram J, Azhar S, Shahzad M, Latif W, Khan KS. Pakistan Randomized and Observational Trial to Evaluate Coronavirus Treatment (PROTECT) of Hydroxychloroquine, Oseltamivir and Azithromycin to treat newly diagnosed patients with COVID-19 infection who have no comorbidities like diabetes mellitus: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials* [Internet]. 2020;21(1):702. Available from: <https://doi.org/10.1186/s13063-020-04616-4>
61. Irie K, Nakagawa A, Fujita H, Tamura R, Eto M, Ikesue H, et al. Pharmacokinetics of Favipiravir in Critically Ill Patients With COVID-19. *Clin Transl Sci* [Internet]. 2020 Sep 1;13(5):880–5. Available from: <https://doi.org/10.1111/cts.12827>
62. Gunaydin-Akyildiz A, Aksoy N, Boran T, Ilhan EN, Ozhan G. Favipiravir induces oxidative stress and genotoxicity in cardiac and skin cells. *Toxicol Lett*. 2022;371:9–16.
63. FURUTA Y, KOMENO T, NAKAMURA T. Favipiravir (T-705), a broad spectrum inhibitor of viral RNA polymerase. *Proceedings of the Japan Academy, Series B*. 2017;93(7):449–63.
64. Agrawal U, Raju R, Udwardia ZF. Favipiravir: A new and emerging antiviral option in COVID-19. *Med J Armed Forces India* [Internet]. 2020;76(4):370–6. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0377123720301581>
65. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Jan 1;102:501–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.069>
66. Joshi S, Parkar J, Ansari A, Vora A, Talwar D, Tiwaskar M, et al. Role of favipiravir in the treatment of COVID-19. *International Journal of Infectious Diseases* [Internet]. 2021 Jan 1;102:501–8. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2020.10.069>
67. Lythgoe MP, Middleton P. Ongoing Clinical Trials for the Management of the COVID-19 Pandemic. *Trends Pharmacol Sci* [Internet]. 2020/04/09. 2020 Jun;41(6):363–82. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32291112>
68. Sheahan TP, Sims AC, Leist SR, Schafer A, Won J, Brown AJ, et al. Comparative therapeutic efficacy of remdesivir and combination lopinavir, ritonavir, and interferon beta against MERS-CoV. *Nat Commun*. 2020;11(1).
69. Stower H. Lopinavir–ritonavir in severe COVID-19. *Nat Med* [Internet]. 2020;26(4):465. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41591-020-0849-9>
70. Cao B, Wang Y, Wen D, Liu W, Wang JL, Fan G, et al. A Trial of Lopinavir-Ritonavir in Adults Hospitalized with Severe Covid-19. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*. 2020;382(19):1787–99.
71. Saavedra PAE, Canas M, Barbado DMC, Esparza LB, Caffaratti M, Mourine NS, et al. Pharmacological treatment for COVID-19 in latin american protocols: A narrative review of the effectiveness and safety. *VIGILANCIA SANITARIA EM DEBATE-SOCIEDADE CIENCIA & TECNOLOGIA*. 2020;8(3):150–60.
72. Coronavirus S 2019 N, Young BE, Ong SWX, Kalimuddin S, Low JG, Tan SY, et al. Epidemiologic Features and Clinical Course of Patients Infected With SARS-CoV-2 in Singapore. *JAMA-JOURNAL OF THE AMERICAN MEDICAL ASSOCIATION*. 2020;323(15):1488–94.
73. Hung IFN, Lung KC, Tso EYK, Liu R, Chung TWH, Chu MY, et al. Triple combination of interferon beta-1b, lopinavir-ritonavir, and ribavirin in the treatment of patients admitted to hospital with COVID-19: an open-label, randomised, phase 2 trial. *LANCET*. 2020;395(10238):1695–704.
74. Sultana J, Cutroneo PM, Crisafulli S, Puglisi G, Caramori G, Trifirò G. Azithromycin in COVID-19 Patients: Pharmacological Mechanism, Clinical Evidence and Prescribing Guidelines. *Drug Saf* [Internet]. 2020 Aug;43(8):691–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32696429>
75. Afsin A, Ecemis K, Asoglu R. Effects of Short-Term Hydroxychloroquine Plus Moxifloxacin Therapy on Corrected QT Interval and Tp-e Interval in Patients With COVID-19. *J Clin Med Res* [Internet]. 2020/08/15. 2020 Sep;12(9):604–11. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32849949>
76. Abena PM, Decloedt EH, Bottieau E, Suleman F, Adejumo P, Sam-Agudu NA, et al. Chloroquine and Hydroxychloroquine for the Prevention or Treatment of COVID-19 in Africa: Caution for Inappropriate Off-label Use in Healthcare Settings. *Am J Trop Med Hyg* [Internet]. 2020 Jun;102(6):1184–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32323646>
77. Pani A, Lauriola M, Romandini A, Scaglione F. Macrolides and viral infections: focus on azithromycin in COVID-19 pathology. *Int J Antimicrob Agents* [Internet]. 2020;56(2):106053. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0924857920302235>

78. Guo H, Zhang Z, Zhang Y, Liu Y, Wang J, Qian Z, et al. Analysis of liver injury factors in 332 patients with COVID-19 in Shanghai, China. *Aging* [Internet]. 2020 Oct 1;12(19):18844–52. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33001040>
79. Jáuregui E. Antimalarials (chloroquine and hydroxychloroquine) in the COVID-19 pandemic. *Revista Colombiana de Reumatología* [Internet]. 2020/06/10. 2021;28(2):156–8. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7284280/>
80. Sabio JM, Jiménez-Alonso J. antipalúdicos en el tratamiento de las enfermedades autoinmunes sistémicas y reumáticas. *Medicina Integral* [Internet]. 2003;41(1):34–43. Available from: <https://www.elsevier.es/es-revista-medicina-integral-63-articulo-antipaludicos-el-tratamiento-enfermedades-autoinmunes-13044040>
81. Mahévas M, Tran VT, Roumier M, Chabrol A, Paule R, Guillaud C, et al. Clinical efficacy of hydroxychloroquine in patients with covid-19 pneumonia who require oxygen: observational comparative study using routine care data. *BMJ* [Internet]. 2020 May 14;369:m1844–m1844. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32409486>
82. Yao X, Ye F, Zhang M, Cui C, Huang B, Niu P, et al. In Vitro Antiviral Activity and Projection of Optimized Dosing Design of Hydroxychloroquine for the Treatment of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2). *Clin Infect Dis* [Internet]. 2020 Jul 28;71(15):732–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32150618>
83. pneumonia multicenter collaboration group of D of S and T of GP and HC of GP for chloroquine in the treatment of novel coronavirus. [Expert consensus on chloroquine phosphate for the treatment of novel coronavirus pneumonia]. *中华结核和呼吸杂志 (Chinese Journal of Tuberculosis and Respiratory Diseases)* [Internet]. 2020;43(0):E019. Available from: <http://www.epistemonikos.org/documents/403e4e62819e972aa1fff09dda6a6b662e500d40>
84. Molina JM, Delaugerre C, le Goff J, Mela-Lima B, Ponscarne D, Goldwirt L, et al. No evidence of rapid antiviral clearance or clinical benefit with the combination of hydroxychloroquine and azithromycin in patients with severe COVID-19 infection. *Med Mal Infect* [Internet]. 2020;50(4):384. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0399077X20300858>
85. Million M, Lagier JC, Gautret P, Colson P, Fournier PE, Amrane S, et al. Early treatment of COVID-19 patients with hydroxychloroquine and azithromycin: A retrospective analysis of 1061 cases in Marseille, France. *Travel Med Infect Dis* [Internet]. 2020/05/05. 2020;35:101738. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32387409>
86. Liu D, Ahmet A, Ward L, Krishnamoorthy P, Mandelcorn ED, Leigh R, et al. A practical guide to the monitoring and management of the complications of systemic corticosteroid therapy. *Allergy Asthma Clin Immunol* [Internet]. 2013 Aug 15;9(1):30. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23947590>
87. Lammers T, Sofias AM, van der Meel R, Schiffelers R, Storm G, Tacke F, et al. Dexamethasone nanomedicines for COVID-19. *Nat Nanotechnol* [Internet]. 2020 Aug;15(8):622–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32747742>
88. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *New England Journal of Medicine* [Internet]. 2020 Jul 17;384(8):693–704. Available from: <https://doi.org/10.1056/NEJMoa2021436>
89. Sharun K, Tiwari R, Dhama J, Dhama K. Dexamethasone to combat cytokine storm in COVID-19: Clinical trials and preliminary evidence. *International Journal of Surgery* [Internet]. 2020;82:179–81. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1743919120306439>
90. Ye Z, Wang Y, Colunga-Lozano LE, Prasad M, Tangamornsuksan W, Rochweg B, et al. Efficacy and safety of corticosteroids in COVID-19 based on evidence for COVID-19, other coronavirus infections, influenza, community-acquired pneumonia and acute respiratory distress syndrome: a systematic review and meta-analysis. *CMAJ* [Internet]. 2020/05/14. 2020 Jul 6;192(27):E756–67. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32409522>
91. Siddiqi HK, Mehra MR. COVID-19 illness in native and immunosuppressed states: A clinical-therapeutic staging proposal. *J Heart Lung Transplant* [Internet]. 2020/03/20. 2020 May;39(5):405–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32362390>
92. Villar J, Ferrando C, Martínez D, Ambrós A, Muñoz T, Soler JA, et al. Dexamethasone treatment for the acute respiratory distress syndrome: a multicentre, randomised controlled trial. *Lancet Respir Med* [Internet]. 2020;8(3):267–76. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2213260019304175>
93. Horby P, Lim WS, Emberson JR, Mafham M, Bell JL, Linsell L, et al. Dexamethasone in Hospitalized Patients with Covid-19. *NEW ENGLAND JOURNAL OF MEDICINE*. 2021 Feb;384(8):693–704.

94. Jovic TH, Ali SR, Ibrahim N, Jessop ZM, Tarassoli SP, Dobbs TD, et al. Could Vitamins Help in the Fight Against COVID-19? *Nutrients* [Internet]. 2020;12(9). Available from: <https://www.mdpi.com/2072-6643/12/9/2550>
95. Aman F, Masood S. How Nutrition can help to fight against COVID-19 Pandemic: COVID-19 and Diet. *Pak J Med Sci* [Internet]. 2020 May;36(COVID19-S4). Available from: <https://www.pjms.org.pk/index.php/pjms/article/view/2776>
96. Ibrahim IM, Abdelmalek DH, Elshahat ME, Elfiky AA. COVID-19 spike-host cell receptor GRP78 binding site prediction. *J Infect* [Internet]. 2020/03/10. 2020 May;80(5):554–62. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32169481>
97. Atiroglu V, Atiroglu A, Ozsoy M, Ozacar M. Coronavirus Disease (COVID-19), Chemical Structure, Therapeutics, Drugs and Vaccines. *Biointerface Res Appl Chem*. 2022;12(1):547–66.
98. Gui M, Song W, Zhou H, Xu J, Chen S, Xiang Y, et al. Cryo-electron microscopy structures of the SARS-CoV spike glycoprotein reveal a prerequisite conformational state for receptor binding. *Cell Res* [Internet]. 2017;27(1):119–29. Available from: <https://doi.org/10.1038/cr.2016.152>
99. Hoffmann M, Kleine-Weber H, Schroeder S, Krüger N, Herrler T, Erichsen S, et al. SARS-CoV-2 Cell Entry Depends on ACE2 and TMPRSS2 and Is Blocked by a Clinically Proven Protease Inhibitor. *Cell* [Internet]. 2020/03/05. 2020 Apr 16;181(2):271-280.e8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32142651>
100. Song W, Gui M, Wang X, Xiang Y. Cryo-EM structure of the SARS coronavirus spike glycoprotein in complex with its host cell receptor ACE2. *PLoS Pathog* [Internet]. 2018 Aug 13;14(8):e1007236-. Available from: <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1007236>
101. Kirchdoerfer RN, Wang N, Pallesen J, Wrapp D, Turner HL, Cottrell CA, et al. Stabilized coronavirus spikes are resistant to conformational changes induced by receptor recognition or proteolysis. *Sci Rep* [Internet]. 2018;8(1):15701. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41598-018-34171-7>
102. Yuan Y, Cao D, Zhang Y, Ma J, Qi J, Wang Q, et al. Cryo-EM structures of MERS-CoV and SARS-CoV spike glycoproteins reveal the dynamic receptor binding domains. *Nat Commun* [Internet]. 2017;8(1):15092. Available from: <https://doi.org/10.1038/ncomms15092>
103. Tian X, Li C, Huang A, Xia S, Lu S, Shi Z, et al. Potent binding of 2019 novel coronavirus spike protein by a SARS coronavirus-specific human monoclonal antibody. *Emerg Microbes Infect* [Internet]. 2020 Jan 1;9(1):382–5. Available from: <https://doi.org/10.1080/22221751.2020.1729069>
104. Shang J, Ye G, Shi K, Wan Y, Luo C, Aihara H, et al. Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature* [Internet]. 2020;581(7807):221–4. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>
105. Zhou P, Yang XL, Wang XG, Hu B, Zhang L, Zhang W, et al. A pneumonia outbreak associated with a new coronavirus of probable bat origin. *Nature* [Internet]. 2020/02/03. 2020 Mar;579(7798):270–3. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32015507>
106. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* [Internet]. 2020/03/04. 2020 Mar 27;367(6485):1444–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32132184>
107. Xia S, Zhu Y, Liu M, Lan Q, Xu W, Wu Y, et al. Fusion mechanism of 2019-nCoV and fusion inhibitors targeting HR1 domain in spike protein. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2020/02/11. 2020 Jul;17(7):765–7. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32047258>
108. Liu S, Xiao G, Chen Y, He Y, Niu J, Escalante CR, et al. Interaction between heptad repeat 1 and 2 regions in spike protein of SARS-associated coronavirus: implications for virus fusogenic mechanism and identification of fusion inhibitors. *Lancet* [Internet]. 2004 Mar 20;363(9413):938–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15043961>
109. Li F. Structure, Function, and Evolution of Coronavirus Spike Proteins. *Annu Rev Virol* [Internet]. 2016/08/25. 2016 Sep 29;3(1):237–61. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/27578435>
110. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature* [Internet]. 2003;426(6965):450–4. Available from: <https://doi.org/10.1038/nature02145>
111. Yushun W, Jian S, Rachel G, S BR, Fang L, Tom G. Receptor Recognition by the Novel Coronavirus from Wuhan: an Analysis Based on Decade-Long Structural Studies of SARS Coronavirus. *J Virol* [Internet]. 2022 Jan 13;94(7):e00127-20. Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI.00127-20>
112. Daniel W, Nianshuang W, S CK, A GJ, Ching-Lin H, Olubukola A, et al. Cryo-EM structure of the 2019-nCoV spike in the prefusion conformation. *Science* (1979) [Internet]. 2020 Mar 13;367(6483):1260–3. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abb2507>

113. Renhong Y, Yuanyuan Z, Yaning L, Lu X, Yingying G, Qiang Z. Structural basis for the recognition of SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science* (1979) [Internet]. 2020 Mar 27;367(6485):1444–8. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abb2762>
114. Sui Z, Salto R, Li J, Craik C, Ortiz de Montellano PR. Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes. *Bioorg Med Chem* [Internet]. 1993;1(6):415–22. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0968089600821525>
115. Mazumder A, Raghavan K, Weinstein J, Kohn KW, Pommier Y. Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin. *Biochem Pharmacol* [Internet]. 1995;49(8):1165–70. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/000629529598514A>
116. Bharti AC, Donato N, Singh S, Aggarwal BB. Curcumin (diferuloylmethane) down-regulates the constitutive activation of nuclear factor- κ B and I κ B α kinase in human multiple myeloma cells, leading to suppression of proliferation and induction of apoptosis. *Blood* [Internet]. 2003;101(3):1053–62. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0006497120570389>
117. Mazur I, Wurzer WJ, Ehrhardt C, Pleschka S, Puthavathana P, Silberzahn T, et al. Acetylsalicylic acid (ASA) blocks influenza virus propagation via its NF- κ B-inhibiting activity. *Cell Microbiol* [Internet]. 2007 Jul 1;9(7):1683–94. Available from: <https://doi.org/10.1111/j.1462-5822.2007.00902.x>
118. Si X, Wang Y, Wong J, Zhang J, McManus BM, Luo H. Dysregulation of the ubiquitin-proteasome system by curcumin suppresses coxsackievirus B3 replication. *J Virol* [Internet]. 2007/01/17. 2007 Apr;81(7):3142–50. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/17229707>
119. Wen CC, Kuo YH, Jan JT, Liang PH, Wang SY, Liu HG, et al. Specific Plant Terpenoids and Lignoids Possess Potent Antiviral Activities against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Med Chem* [Internet]. 2007 Aug 1;50(17):4087–95. Available from: <https://doi.org/10.1021/jm070295s>
120. Kutluay SB, Doroghazi J, Roemer ME, Triezenberg SJ. Curcumin inhibits herpes simplex virus immediate-early gene expression by a mechanism independent of p300/CBP histone acetyltransferase activity. *Virology* [Internet]. 2008/01/14. 2008 Apr 10;373(2):239–47. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/18191976>
121. Dutta K, Ghosh D, Basu A. Curcumin Protects Neuronal Cells from Japanese Encephalitis Virus-Mediated Cell Death and also Inhibits Infective Viral Particle Formation by Dysregulation of Ubiquitin-Proteasome System. *Journal of Neuroimmune Pharmacology* [Internet]. 2009;4(3):328–37. Available from: <https://doi.org/10.1007/s11481-009-9158-2>
122. Kim K, Kim KH, Kim HY, Cho HK, Sakamoto N, Cheong J. Curcumin inhibits hepatitis C virus replication via suppressing the Akt-SREBP-1 pathway. *FEBS Lett* [Internet]. 2010;584(4):707–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014579309010655>
123. Moulter Rechtman M, Har-Noy O, Bar-Yishay I, Fishman S, Adamovich Y, Shaul Y, et al. Curcumin inhibits hepatitis B virus via down-regulation of the metabolic coactivator PGC-1 α . *FEBS Lett* [Internet]. 2010 Jun 3;584(11):2485–90. Available from: <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2010.04.067>
124. Chen DY, Shien JH, Tiley L, Chiou SS, Wang SY, Chang TJ, et al. Curcumin inhibits influenza virus infection and haemagglutination activity. *Food Chem*. 2010;119(4):1346–51.
125. Narayanan A, Kehn-Hall K, Senina S, Lundberg L, van Duyne R, Guendel I, et al. Curcumin inhibits Rift Valley fever virus replication in human cells. *J Biol Chem* [Internet]. 2012/07/30. 2012 Sep 28;287(40):33198–214. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22847000>
126. Obata K, Kojima T, Masaki T, Okabayashi T, Yokota S, Hirakawa S, et al. Curcumin prevents replication of respiratory syncytial virus and the epithelial responses to it in human nasal epithelial cells. *PLoS One* [Internet]. 2013 Sep 18;8(9):e70225–e70225. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24058438>
127. Chen TY, Chen DY, Wen HW, Ou JL, Chiou SS, Chen JM, et al. Inhibition of enveloped viruses infectivity by curcumin. *PLoS One* [Internet]. 2013 May 1;8(5):e62482–e62482. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23658730>
128. Prasad S, Tyagi AK. Curcumin and its analogues: a potential natural compound against HIV infection and AIDS. *Food Funct* [Internet]. 2015;6(11):3412–9. Available from: <http://dx.doi.org/10.1039/C5FO00485C>
129. Mounce BC, Cesaro T, Carrau L, Vallet T, Vignuzzi M. Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding. *Antiviral Res* [Internet]. 2017;142:148–57. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0166354216307483>
130. Dai J, Gu L, Su Y, Wang Q, Zhao Y, Chen X, et al. Inhibition of curcumin on influenza A virus infection and influenzal pneumonia via oxidative stress, TLR2/4, p38/JNK MAPK and NF- κ B pathways. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018;54:177–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576917304290>

131. Li H, Zhong C, Wang Q, Chen W, Yuan Y. Curcumin is an APE1 redox inhibitor and exhibits an antiviral activity against KSHV replication and pathogenesis. *Antiviral Res* [Internet]. 2019/04/26. 2019 Jul;167:98–103. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31034848>
132. Nabila N, Suada NK, Denis D, Yohan B, Adi AC, Veterini AS, et al. Antiviral action of curcumin encapsulated in nanoemulsion against four serotypes of dengue virus. *Pharm Nanotechnol* [Internet]. 2020;8(1):54–62. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85083026951&doi=10.2174%2f2211738507666191210163408&partnerID=40&md5=90f15375fdb6e5cc16501bef9061cb1>
133. Daina A, Michielin O, Zoete V. SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Sci Rep* [Internet]. 2017;7(1):42717. Available from: <https://doi.org/10.1038/srep42717>
134. Clercq E. New nucleoside analogues for the treatment of hemorrhagic fever virus infections. *Chem Asian J* [Internet]. 2019;14. Available from: <https://doi.org/10.1002/asia.201900841>
135. Maurya VK, Kumar S, Prasad AK, Bhatt MLB, Saxena SK. Structure-based drug designing for potential antiviral activity of selected natural products from Ayurveda against SARS-CoV-2 spike glycoprotein and its cellular receptor. *Virusdisease* [Internet]. 2020;31(2):179–93. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13337-020-00598-8>
136. Shen T, Jiang T, Long M, Chen J, Ren DM, Wong PK, et al. A Curcumin Derivative That Inhibits Vinyl Carbamate-Induced Lung Carcinogenesis via Activation of the Nrf2 Protective Response. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2015/05/26. 2015 Sep 10;23(8):651–64. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/25891177>
137. Garg R, Gupta S, Maru GB. Dietary curcumin modulates transcriptional regulators of phase I and phase II enzymes in benzo[a]pyrene-treated mice: mechanism of its anti-initiating action. *Carcinogenesis* [Internet]. 2008 May 1;29(5):1022–32. Available from: <https://doi.org/10.1093/carcin/bgn064>
138. Olganier D, Farahani E, Thyrssted J, Blay-Cadanet J, Herengt A, Idorn M, et al. SARS-CoV2-mediated suppression of NRF2-signaling reveals potent antiviral and anti-inflammatory activity of 4-octyl-itaconate and dimethyl fumarate. *Nat Commun* [Internet]. 2020 Oct 2;11(1):4938. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/33009401>
139. Wang C, Nie H, Li K, Zhang Y xiang, Yang F, Li C bin, et al. Curcumin inhibits HMGB1 releasing and attenuates concanavalin A-induced hepatitis in mice. *Eur J Pharmacol* [Internet]. 2012;697(1):152–7. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0014299912008242>
140. Cheng K, Yang A, Hu X, Zhu D, Liu K. Curcumin Attenuates Pulmonary Inflammation in Lipopolysaccharide Induced Acute Lung Injury in Neonatal Rat Model by Activating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ) Pathway. *Med Sci Monit* [Internet]. 2018 Feb 26;24:1178–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480285>
141. Da W, Zhang J, Zhang R, Zhu J. Curcumin inhibits the lymphangiogenesis of gastric cancer cells by inhibition of HMGB1/VEGF-D signaling. *Int J Immunopathol Pharmacol* [Internet]. 2019;33:2058738419861600–2058738419861600. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/31266378>
142. Harris HE, Andersson U, Pisetsky DS. HMGB1: A multifunctional alarmin driving autoimmune and inflammatory disease. *Nat Rev Rheumatol* [Internet]. 2012;8(4):195–202. Available from: <https://doi.org/10.1038/nrrheum.2011.222>
143. Ou JL, Mizushina Y, Wang SY, Chuang DY, Nadar M, Hsu WL. Structure–activity relationship analysis of curcumin analogues on anti-influenza virus activity. *FEBS J* [Internet]. 2013 Nov 1;280(22):5829–40. Available from: <https://doi.org/10.1111/febs.12503>
144. Naoko IY, Tadashi O, Yukiko S, Hideki H, Makoto T, Noriyo N, et al. TMPRSS2 Contributes to Virus Spread and Immunopathology in the Airways of Murine Models after Coronavirus Infection. *J Virol* [Internet]. 2022 Jan 17;93(6):e01815-18. Available from: <https://doi.org/10.1128/JVI.01815-18>
145. Thangapazham RL, Shaheduzzaman S, Kim KH, Passi N, Tadese A, Vahey M, et al. Androgen responsive and refractory prostate cancer cells exhibit distinct curcumin regulated transcriptome. *Cancer Biol Ther* [Internet]. 2008 Sep 1;7(9):1427–35. Available from: <https://doi.org/10.4161/cbt.7.9.6469>
146. Linlin Z, Daizong L, Xinyuanyuan S, Ute C, Christian D, Lucie S, et al. Crystal structure of SARS-CoV-2 main protease provides a basis for design of improved α -ketoamide inhibitors. *Science (1979)* [Internet]. 2020 Apr 24;368(6489):409–12. Available from: <https://doi.org/10.1126/science.abb3405>

147. Zhao Q, Xing F, Tao Y, Liu H, Huang K, Peng Y, et al. Xiaozhang Tie Improves Intestinal Motility in Rats With Cirrhotic Ascites by Regulating the Stem Cell Factor/c-kit Pathway in Interstitial Cells of Cajal. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020 Feb 4;11:1. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32116689>
148. Khan N, Chen X, Geiger JD. Role of Endolysosomes in Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus-2 Infection and Coronavirus Disease 2019 Pathogenesis: Implications for Potential Treatments. *Front Pharmacol* [Internet]. 2020;11. Available from: <https://www.frontiersin.org/article/10.3389/fphar.2020.595888>
149. Vishvakarma NK, Kumar A, Singh SM. Role of curcumin-dependent modulation of tumor microenvironment of a murine T cell lymphoma in altered regulation of tumor cell survival. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2011;252(3):298–306. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X11000883>
150. Rut W, Groborz K, Zhang L, Sun X, Zmudzinski M, Pawlik B, et al. SARS-CoV-2 Mpro inhibitors and activity-based probes for patient-sample imaging. *Nat Chem Biol* [Internet]. 2021;17(2):222–8. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41589-020-00689-z>
151. Huynh T, Wang H, Luan B. In Silico Exploration of the Molecular Mechanism of Clinically Oriented Drugs for Possibly Inhibiting SARS-CoV-2's Main Protease. *J Phys Chem Lett* [Internet]. 2020/05/21. 2020 Jun 4;11(11):4413–20. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32406687>
152. Zhang J, Zheng Y, Luo Y, Du Y, Zhang X, Fu J. Curcumin inhibits LPS-induced neuroinflammation by promoting microglial M2 polarization via TREM2/ TLR4/ NF- κ B pathways in BV2 cells. *Mol Immunol* [Internet]. 2019;116:29–37. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0161589019303736>
153. Chen G, Wu D, Guo W, Cao Y, Huang D, Wang H, et al. Clinical and immunological features of severe and moderate coronavirus disease 2019. *J Clin Invest* [Internet]. 2020 May 1;130(5):2620–9. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32217835>
154. Torres W, Morillo V, Manzano A, Suarez MK, Parra H, Lameda V, et al. Mecanismos patogénicos de infección por SARS-CoV-2 y enfermedad renal: una perspectiva clínico-molecular: Una Perspectiva Clínico-Molecular. *An Sist Sanit Navar* [Internet]. 2021 Dec 27;44(3):445–56. Available from: <https://recyt.fecyt.es/index.php/ASSN/article/view/85502>
155. Rahimifard M, Maqbool F, Moeini-Nodeh S, Niaz K, Abdollahi M, Braidy N, et al. Targeting the TLR4 signaling pathway by polyphenols: A novel therapeutic strategy for neuroinflammation. *Ageing Res Rev*. 2017;36:11–9.
156. Tang Y, Liu J, Zhang D, Xu Z, Ji J, Wen C. Cytokine Storm in COVID-19: The Current Evidence and Treatment Strategies. *Front Immunol* [Internet]. 2020 Jul 10;11:1708. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32754163>
157. Kakhkhaie KR, Mirhosseini A, Aliabadi A, Mohammadi A, Mousavi MJ, Haftcheshmeh SM, et al. Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. *Inflammopharmacology* [Internet]. 2019;27(5):885–900. Available from: <https://doi.org/10.1007/s10787-019-00607-3>
158. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. *AAPS J* [Internet]. 2012/11/10. 2013 Jan;15(1):195–218. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/23143785>
159. Durán A, Álvarez-Mon M, Valero N. Papel de los receptores tipo toll (TLRs) y receptores para dominios de oligomerización para la unión a nucleótidos (NLRs) en las infecciones virales. *Invest Clin* [Internet]. 2014;55(1):61–81. Available from: <https://www.redalyc.org/articulo.oa?id=372937029008>
160. Tomazini BM, Maia IS, Cavalcanti AB, Berwanger O, Rosa RG, Veiga VC, et al. Effect of Dexamethasone on Days Alive and Ventilator-Free in Patients With Moderate or Severe Acute Respiratory Distress Syndrome and COVID-19: The CoDEX Randomized Clinical Trial. *JAMA* [Internet]. 2020 Oct 6;324(13):1307–16. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32876695>
161. Li QP, Sun J, Mohammadtursun N, Wu JF, Dong JC, Li LL. Curcumin inhibits cigarette smoke-induced inflammation via modulating the PPAR gamma-NF-kappa B signaling pathway. *Food Funct*. 2019;10(12):7983–94.
162. Zhu T, Chen ZH, Chen GH, Wang DX, Tang S, Deng HJ, et al. Curcumin Attenuates Asthmatic Airway Inflammation and Mucus Hypersecretion Involving a PPAR gamma-Dependent NF-kappa B Signaling Pathway In Vivo and In Vitro. *Mediators Inflamm*. 2019;2019.
163. Ashrafzadeh M, Rafiei H, Mohammadinejad R, Afshar EG, Farkhondeh T, Samarghandian S. Potential therapeutic effects of curcumin mediated by JAK/STAT signaling pathway: A review. *PHYTOTHERAPY RESEARCH*. 2020;34(8):1745–60.

164. Vajjhala PR, Mirams RE, Hill JM. Multiple Binding Sites on the Pysin Domain of ASC Protein Allow Self-association and Interaction with NLRP3 Protein. *JOURNAL OF BIOLOGICAL CHEMISTRY*. 2012;287(50):41732–43.
165. Nasonov E, Samsonov M. The role of Interleukin 6 inhibitors in therapy of severe COVID-19. *Biomed Pharmacother* [Internet]. 2020/08/28. 2020 Nov;131:110698. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32920514>
166. Barkhausen T, Tschernig T, Rosenstiel P, van Griensven M, Vonberg RP, Dorsch M, et al. Selective blockade of interleukin-6 trans-signaling improves survival in a murine polymicrobial sepsis model*. *Crit Care Med* [Internet]. 2011;39(6). Available from: https://journals.lww.com/ccmjournals/Fulltext/2011/06000/Selective_blockade_of_interleukin_6.26.aspx
167. Scheller J, Garbers C, Rose-John S. Interleukin-6: From basic biology to selective blockade of pro-inflammatory activities. *Semin Immunol* [Internet]. 2014;26(1):2–12. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S104453231300119X>
168. Kang S, Tanaka T, Inoue H, Ono C, Hashimoto S, Kioi Y, et al. IL-6 trans-signaling induces plasminogen activator inhibitor-1 from vascular endothelial cells in cytokine release syndrome. *Proc Natl Acad Sci U S A* [Internet]. 2020/08/21. 2020 Sep 8;117(36):22351–6. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32826331>
169. Weissenberger J, Priester M, Bernreuther C, Rakek S, Glatzel M, Seifert V, et al. Dietary Curcumin Attenuates Glioma Growth in a Syngeneic Mouse Model by Inhibition of the JAK1,2/STAT3 Signaling Pathway. *Clinical Cancer Research* [Internet]. 2010 Dec 6;16(23):5781–95. Available from: <https://doi.org/10.1158/1078-0432.CCR-10-0446>
170. Bharti AC, Donato N, Aggarwal BB. Curcumin (Diferuloylmethane) Inhibits Constitutive and IL-6-Inducible STAT3 Phosphorylation in Human Multiple Myeloma Cells. *The Journal of Immunology* [Internet]. 2003 Oct 1;171(7):3863. Available from: <http://www.jimmunol.org/content/171/7/3863.abstract>
171. Hahn YI, Kim SJ, Choi BY, Cho KC, Bandu R, Kim KP, et al. Curcumin interacts directly with the Cysteine 259 residue of STAT3 and induces apoptosis in H-Ras transformed human mammary epithelial cells. *Sci Rep* [Internet]. 2018 Apr 23;8(1):6409. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29686295>
172. Chen L, Long X, Xu Q, Tan J, Wang G, Cao Y, et al. Elevated serum levels of S100A8/A9 and HMGB1 at hospital admission are correlated with inferior clinical outcomes in COVID-19 patients. *Cell Mol Immunol* [Internet]. 2020/07/03. 2020 Sep;17(9):992–4. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32620787>
173. Andersson U, Ottestad W, Tracey KJ. Extracellular HMGB1: a therapeutic target in severe pulmonary inflammation including COVID-19? *Mol Med* [Internet]. 2020 May 7;26(1):42. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32380958>
174. Cheng K, Yang A, Hu X, Zhu D, Liu K. Curcumin Attenuates Pulmonary Inflammation in Lipopolysaccharide Induced Acute Lung Injury in Neonatal Rat Model by Activating Peroxisome Proliferator-Activated Receptor γ (PPAR γ) Pathway. *Med Sci Monit* [Internet]. 2018 Feb 26;24:1178–84. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/29480285>
175. Chai Y sen, Chen Y qing, Lin S hui, Xie K, Wang C jiang, Yang Y zheng, et al. Curcumin regulates the differentiation of naïve CD4+T cells and activates IL-10 immune modulation against acute lung injury in mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy* [Internet]. 2020;125:109946. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0753332220301360>
176. Liao D, Zhou F, Luo L, Xu M, Wang H, Xia J, et al. Haematological characteristics and risk factors in the classification and prognosis evaluation of COVID-19: a retrospective cohort study. *Lancet Haematol* [Internet]. 2020/07/10. 2020 Sep;7(9):e671–8. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/32659214>
177. Vishvakarma NK, Kumar A, Kumar A, Kant S, Bharti AC, Singh SM. Myelopotentiation effect of curcumin in tumor-bearing host: Role of bone marrow resident macrophages. *Toxicol Appl Pharmacol* [Internet]. 2012;263(1):111–21. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0041008X12002633>
178. Yamamoto M, Kensler TW, Motohashi H. THE KEAP1-NRF2 SYSTEM: A THIOL-BASED SENSOR-EFFECTOR APPARATUS FOR MAINTAINING REDOX HOMEOSTASIS. *Physiol Rev*. 2018;98(3):1169–203.
179. Kong X, Thimmulappa R, Craciun F, Harvey C, Singh A, Kombairaju P, et al. Enhancing Nrf2 pathway by disruption of Keap1 in myeloid leukocytes protects against sepsis. *Am J Respir Crit Care Med* [Internet]. 2011/07/28. 2011 Oct 15;184(8):928–38. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21799073>

180. Cuadrado A, Rojo AI, Wells G, Hayes JD, Cousin SP, Rumsey WL, et al. Therapeutic targeting of the NRF2 and KEAP1 partnership in chronic diseases. *Nat Rev Drug Discov* [Internet]. 2019;18(4):295–317. Available from: <https://doi.org/10.1038/s41573-018-0008-x>
181. Harvey CJ, Thimmulappa RK, Sethi S, Kong X, Yarmus L, Brown RH, et al. Targeting Nrf2 signaling improves bacterial clearance by alveolar macrophages in patients with COPD and in a mouse model. *Sci Transl Med* [Internet]. 2011 Apr 13;3(78):78ra32–78ra32. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/21490276>
182. Thimmulappa RK, Lee H, Rangasamy T, Reddy SP, Yamamoto M, Kensler TW, et al. Nrf2 is a critical regulator of the innate immune response and survival during experimental sepsis. *J Clin Invest* [Internet]. 2006 Apr;116(4):984–95. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/16585964>
183. Rangasamy T, Cho CY, Thimmulappa RK, Zhen L, Srisuma SS, Kensler TW, et al. Genetic ablation of Nrf2 enhances susceptibility to cigarette smoke-induced emphysema in mice. *J Clin Invest* [Internet]. 2004 Nov;114(9):1248–59. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/15520857>
184. Pandey MK, Kumar S, Thimmulappa RK, Parmar VS, Biswal S, Watterson AC. Design, synthesis and evaluation of novel PEGylated curcumin analogs as potent Nrf2 activators in human bronchial epithelial cells. *European Journal of Pharmaceutical Sciences* [Internet]. 2011;43(1):16–24. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0928098711000650>
185. Kong X, Thimmulappa R, Kombairaju P, Biswal S. NADPH oxidase-dependent reactive oxygen species mediate amplified TLR4 signaling and sepsis-induced mortality in Nrf2-deficient mice. *J Immunol* [Internet]. 2010/05/28. 2010 Jul 1;185(1):569–77. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/20511556>
186. Dai J, Gu L, Su Y, Wang Q, Zhao Y, Chen X, et al. Inhibition of curcumin on influenza A virus infection and influenzal pneumonia via oxidative stress, TLR2/4, p38/JNK MAPK and NF-κB pathways. *Int Immunopharmacol* [Internet]. 2018;54:177–87. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1567576917304290>
187. Bernard K, Hecker L, Luckhardt TR, Cheng G, Thannickal VJ. NADPH oxidases in lung health and disease. *Antioxid Redox Signal* [Internet]. 2014/01/03. 2014 Jun 10;20(17):2838–53. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/24093231>
188. Derochette S, Franck T, Mouithys-Mickalad A, Ceusters J, Deby-Dupont G, Lejeune JP, et al. Curcumin and resveratrol act by different ways on NADPH oxidase activity and reactive oxygen species produced by equine neutrophils. *Chem Biol Interact* [Internet]. 2013;206(2):186–93. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0009279713002366>
189. Huang SL, Chen PY, Wu MJ, Tai MH, Ho CT, Yen JH. Curcuminoids Modulate the PKCδ/NADPH Oxidase/Reactive Oxygen Species Signaling Pathway and Suppress Matrix Invasion during Monocyte–Macrophage Differentiation. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2015 Oct 14;63(40):8838–48. Available from: <https://doi.org/10.1021/acs.jafc.5b04083>
190. Mahattanadul S, Nakamura T, Panichayupakaranant P, Phdoongsombut N, Tungsinnunkong K, Bouking P. Comparative antiulcer effect of Bisdemethoxycurcumin and Curcumin in a gastric ulcer model system. *PHYTOMEDICINE*. 2009;16(4):342–51.
191. Zhang Z, Leong DJ, Xu L, He ZY, Wang A, Navati M, et al. Curcumin slows osteoarthritis progression and relieves osteoarthritis-associated pain symptoms in a post-traumatic osteoarthritis mouse model. *Arthritis Res Ther*. 2016;18.
192. Kang D, Li BW, Luo L, Jiang WB, Lu QM, Rong MQ, et al. Curcumin shows excellent therapeutic effect on psoriasis in mouse model. *Biochimie*. 2016;123:73–80.
193. Varma SR, Sivaprakasam TO, Mishra A, Prabhu S, Rafiq M, Rangesh P. Imiquimod-induced psoriasis-like inflammation in differentiated Human keratinocytes: Its evaluation using curcumin. *Eur J Pharmacol*. 2017;813:33–41.
194. Chen GL, Liu SS, Pan R, Li GM, Tang HJ, Jiang ML, et al. Curcumin Attenuates gp120-Induced Microglial Inflammation by Inhibiting Autophagy via the PI3K Pathway. *Cell Mol Neurobiol*. 2018;38(8):1465–77.
195. Vasileva L v, Saracheva KE, Ivanovska M v, Petrova AP, Marchev AS, Georgiev MI, et al. Antidepressant-like effect of salidroside and curcumin on the immunoreactivity of rats subjected to a chronic mild stress model. *Food and Chemical Toxicology* [Internet]. 2018;121:604–11. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0278691518307099>
196. Zhang SS, Zou J, Li PY, Zheng XM, Feng D. Curcumin Protects against Atherosclerosis in Apolipoprotein E-Knockout Mice by Inhibiting Toll-like Receptor 4 Expression. *J Agric Food Chem*. 2018;66(2):449–56.

197. Gao YY, Zhuang Z, Lu Y, Tao T, Zhou Y, Liu GJ, et al. Curcumin Mitigates Neuro-Inflammation by Modulating Microglia Polarization Through Inhibiting TLR4 Axis Signaling Pathway Following Experimental Subarachnoid Hemorrhage. *Front Neurosci.* 2019;13.
198. Li QP, Sun J, Mohammadtursun N, Wu JF, Dong JC, Li LL. Curcumin inhibits cigarette smoke-induced inflammation via modulating the PPAR gamma-NF-kappa B signaling pathway. *Food Funct.* 2019;10(12):7983–94.
199. Wang Q, Ye C, Sun S, Li R, Shi X, Wang S, et al. Curcumin attenuates collagen-induced rat arthritis via anti-inflammatory and apoptotic effects. *Int Immunopharmacol [Internet].* 2019;72:292–300. Available from: <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85064318024&doi=10.1016%2fj.intimp.2019.04.027&partnerID=40&md5=280d462f7715c92c360813bad1b888aa>
200. Li X, Xu DQ, Sun DY, Zhang T, He X, Xiao DM. Curcumin ameliorates monosodium urate-induced gouty arthritis through Nod-like receptor 3 inflammasome mediation via inhibiting nuclear factor-kappa B signaling. *J Cell Biochem.* 2019;120(4):6718–28.
201. Filippone A, Consoli GML, Granata G, Casili G, Lanza MR, Ardizzone A, et al. Topical Delivery of Curcumin by Choline-Calix[4]arene-Based Nanohydrogel Improves Its Therapeutic Effect on a Psoriasis Mouse Model. *Int J Mol Sci.* 2020;21(14).
202. Phumsuay R, Muangnoi C, Wasana PWD, Hasriadi, Vajragupta O, Rojsitthisak P, et al. Molecular Insight into the Anti-Inflammatory Effects of the Curcumin Ester Prodrug Curcumin Diglutamic Acid In Vitro and In Vivo. *Int J Mol Sci.* 2020;21(16).
203. Wei C, Wang JY, Xiong F, Wu BH, Luo MH, Yu ZC, et al. Curcumin ameliorates DSS-induced colitis in mice by regulating the Treg/Th17 signaling pathway. *Mol Med Rep.* 2021;23(1).
204. Coury JR, Nixon R, Collins M, Schwartz J, Chahine NO, Grande DA. Oral Administration of a Chemically Modified Curcumin, TRB-N0224, Reduced Inflammatory Cytokines and Cartilage Erosion in a Rabbit ACL Transection Injury Model. *Cartilage.* 2021;12(2):251–62.
205. Yabas M, Orhan C, Er B, Tuzcu M, Durmus AS, Ozercan IH, et al. A Next Generation Formulation of Curcumin Ameliorates Experimentally Induced Osteoarthritis in Rats via Regulation of Inflammatory Mediators. *Front Immunol.* 2021;12.
206. Gu YP, Zhu YC, Deng GL, Liu SJ, Sun Y, Lv W. Curcumin analogue AI-44 alleviates MSU-induced gouty arthritis in mice via inhibiting cathepsin B-mediated NLRP3 inflammasome activation. *Int Immunopharmacol.* 2021;93.
207. Fu YH, Gao RF, Cao YG, Guo MY, Wei ZK, Zhou ES, et al. Curcumin attenuates inflammatory responses by suppressing TLR4-mediated NF-kappa B signaling pathway in lipopolysaccharide-induced mastitis in mice. *Int Immunopharmacol.* 2014;20(1):54–8.
208. Sadeghi A, Rostamirad A, Seyyedebrahimi S, Meshkani R. Curcumin ameliorates palmitate-induced inflammation in skeletal muscle cells by regulating JNK/NF-kB pathway and ROS production. *Inflammopharmacology.* 2018;26(5):1265–72.
209. Zhang JW, Zheng YL, Luo Y, Du Y, Zhang XJ, Fu JL. Curcumin inhibits LPS-induced neuroinflammation by promoting microglial M2 polarization via TREM2/TLR4/NF-kappa B pathways in BV2 cells. *Mol Immunol.* 2019;116:29–37.
210. Venkatesan N, Punithavathi D, Babu M. PROTECTION FROM ACUTE AND CHRONIC LUNG DISEASES BY CURCUMIN. In: Aggarwal BB, Surh YJ, Shishodia S, editors. *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease [Internet].* Boston, MA: Springer US; 2007. p. 379–405. Available from: https://doi.org/10.1007/978-0-387-46401-5_17
211. Lelli D, Sahebkar A, Johnston TP, Pedone C. Curcumin use in pulmonary diseases: State of the art and future perspectives. *Pharmacol Res [Internet].* 2017;115:133–48. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1043661816307083>
212. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Simental-Mendia LE, Majeed M, et al. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY.* 2016;82:578–82.
213. Alizadeh F, Javadi M, Karami AA, Gholaminejad F, Kavianpour M, Haghghian HK. Curcumin nanomicelle improves semen parameters, oxidative stress, inflammatory biomarkers, and reproductive hormones in infertile men: A randomized clinical trial. *PHYTOTHERAPY RESEARCH.* 2018;32(3):514–21.
214. Atabaki M, Shariati-Sarabi Z, Tavakkol-Afshari J, Mohammadi M. Significant immunomodulatory properties of curcumin in patients with osteoarthritis; a successful clinical trial in Iran. *Int Immunopharmacol.* 2020;85.

215. Momtazi-Borojeni AA, Haftcheshmeh SM, Esmaeili SA, Johnston TP, Abdollahi E, Sahebkar A. Curcumin: A natural modulator of immune cells in systemic lupus erythematosus. *Autoimmun Rev* [Internet]. 2018;17(2):125–35. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S1568997217302896>
216. Wei C, Wang JY, Xiong F, Wu BH, Luo MH, Yu ZC, et al. Curcumin ameliorates DSS-induced colitis in mice by regulating the Treg/Th17 signaling pathway. *Mol Med Rep*. 2021;23(1).
217. Chang YY, Zhai LX, Peng J, Wu HQ, Bian ZX, Xiao HT. Phytochemicals as regulators of Th17/Treg balance in inflammatory bowel diseases. *BIOMEDICINE & PHARMACOTHERAPY*. 2021;141.
218. Derochette S, Franck T, Mouithys-Mickalad A, Ceusters J, Deby-Dupont G, Lejeune JP, et al. Curcumin and resveratrol act by different ways on NADPH oxidase activity and reactive oxygen species produced by equine neutrophils. *Chem Biol Interact*. 2013;206(2):186–93.
219. Lin XY, Bai DP, Wei ZX, Zhang Y, Huang YF, Deng H, et al. Curcumin attenuates oxidative stress in RAW264.7 cells by increasing the activity of antioxidant enzymes and activating the Nrf2-Keap1 pathway. *PLoS One*. 2019;14(5).
220. Belma P, Kenan C, Dina L, Naida O, Nermina ZS, Selma S, et al. Curcumin: Natural Antimicrobial and Anti Inflammatory Agent. *J Pharm Res Int*. 2020;32(43):1–8.
221. Chainoglou E, Hadjipavlou-Litina D. Curcumin analogues and derivatives with anti-proliferative and anti-inflammatory activity: Structural characteristics and molecular targets. *Expert Opin Drug Discov*. 2019;14(8):821–42.
222. Hu WL, Cai M, Qi DS, Ying XX, Huang CJ, Xing CG. beta-Ionone-Derived Curcumin Analogs as Potent Anti-Inflammatory Agents. *Pharm Chem J*. 2018;51(10):902–6.
223. Banuppriya G, Sribalan R, Padmini V. Evaluation of Antioxidant, Anti-Inflammatory, Antibacterial Activity and In Silico Molecular Docking Study of Pyrazole Curcumin Bisacetamide Analogs. *ChemistrySelect*. 2017;2(28):9168–73.
224. Ardebili A, Pouriayevali MH, Aleshikh S, Zahani M, Ajorloo M, Izanloo A, et al. Antiviral Therapeutic Potential of Curcumin: An Update. *MOLECULES*. 2021;26(22).
225. Gong XL, Jiang L, Li W, Liang QB, Li Z. Curcumin induces apoptosis and autophagy in human renal cell carcinoma cells via Akt/mTOR suppression. *Bioengineered*. 2021;12(1):5017–27.
226. Witika BA, Makoni PA, Matafwali SK, Mweetwa LL, Shandele GC, Walker RB. Enhancement of Biological and Pharmacological Properties of an Encapsulated Polyphenol: Curcumin. *MOLECULES*. 2021;26(14).
227. Jennings MR, Parks RJ. Curcumin as an Antiviral Agent. Vol. 12, *Viruses*. 2020.
228. Reyes Á, Pupo J, García M, Paneque O, Pérez J, Rosabal L. Evaluation of *Curcuma longa* L. plants obtained by tissue culture in organoponic conditions. *Rev Colomb Biotecnol*. 2012 Dec 1;14:196–202.
229. Goel A, Jhurani S, Aggarwal BB. Multi-targeted therapy by curcumin: how spicy is it? *Mol Nutr Food Res* [Internet]. 2008 Sep 1;52(9):1010–30. Available from: <https://doi.org/10.1002/mnfr.200700354>
230. Gupta SC, Patchva S, Koh W, Aggarwal BB. Discovery of curcumin, a component of golden spice, and its miraculous biological activities. *Clin Exp Pharmacol Physiol* [Internet]. 2012 Mar;39(3):283–99. Available from: <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/22118895>
231. Praditya D, Kirchhoff L, Bruning J, Rachmawati H, Steinmann J, Steinmann E. Anti-infective Properties of the Golden Spice Curcumin. *Front Microbiol*. 2019;10.
232. Pires PC, Santos AO. Nanosystems in nose-to-brain drug delivery: A review of non-clinical brain targeting studies. *Journal of Controlled Release* [Internet]. 2018;270:89–100. Available from: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S0168365917310544>
233. Ipar VS, Dsouza A, Devarajan P v. Enhancing Curcumin Oral Bioavailability Through Nanoformulations. *Eur J Drug Metab Pharmacokinet* [Internet]. 2019;44(4):459–80. Available from: <https://doi.org/10.1007/s13318-019-00545-z>
234. Yallapu MM, Jaggi M, Chauhan SC. Curcumin nanoformulations: a future nanomedicine for cancer. *Drug Discov Today*. 2012;17(1–2):71–80.
235. Sasaki H, Sunagawa Y, Takahashi K, Imaizumi A, Fukuda H, Hashimoto T, et al. Innovative Preparation of Curcumin for Improved Oral Bioavailability. *Biol Pharm Bull*. 2011;34(5):660–5.
236. Gota VS, Maru GB, Soni TG, Gandhi TR, Kochar N, Agarwal MG. Safety and Pharmacokinetics of a Solid Lipid Curcumin Particle Formulation in Osteosarcoma Patients and Healthy Volunteers. *J Agric Food Chem* [Internet]. 2010 Feb 24;58(4):2095–9. Available from: <https://doi.org/10.1021/jf9024807>
237. Shishu, Maheshwari M. Comparative bioavailability of curcumin, turmeric and Biocurcumax (TM) in traditional vehicles using non-everted rat intestinal sac model. *J Funct Foods*. 2010;2(1):60–5.

238. Oskouie MN, Moghaddam NSA, Butler AE, Zamani P, Sahebkar A. Therapeutic use of curcumin-encapsulated and curcumin-primed exosomes. *J Cell Physiol.* 2019;234(6):8182–91.
239. Cuomo J, Appendino G, Dern AS, Schneider E, McKinnon TP, Brown MJ, et al. Comparative Absorption of a Standardized Curcuminoid Mixture and Its Lecithin Formulation. *J Nat Prod [Internet].* 2011 Apr 25;74(4):664–9. Available from: <https://doi.org/10.1021/np1007262>

