

# FARMO PLANTA

Cúrcuma



**Autores:** Tomás I. Gomez, Juliana Marioni, María L. Mugas, Susana C. Nuñez-Montoya  
**Afiliación:** Farmacognosia, Dpto. Cs. Farmacéuticas, Fac. Cs. Químicas, Universidad Nacional Córdoba  
e Instituto Multidisciplinario de Biología Vegetal (IMBIV), CONICET.



## CÚRCUMA

**Nombre científico:** *Curcuma longa* L.

**Familia:** Zingiberaceae

**Nombres vulgares:**

**Español:** “cúrcuma”, “azafrán de raíz”,

**Inglés:** “turmeric”

**Parte usada:** La droga vegetal (parte de la planta usada) es el rizoma

**Origen:** Sur, sudeste de Asia

**Figura 1:** Exomorfología de *Curcuma longa* L.

### Descripción botánica

Hierba perenne erguida de 1 m de altura (Fig.1). Rizoma principal robusto, carnoso, cilíndrico, casi ovoide (unos 3 cm de diámetro y 4 cm de largo), ramificado, aromático, de superficie rugosa, de color marrón en el exterior y naranja en el interior; raíces tuberosas en las puntas. Rizoma lateral, ligeramente curvado (1 cm x 2-6 cm) (Fig. 2). Raíces tuberosas. Brotes aéreos frondosos (pseudotallo). Hojas uniformemente verdes, oblongas o elípticas, pecioladas, de hasta 50 cm de largo y 7-25 cm de ancho, base atenuada, ápice poco acuminado, pecíolo y vaina escasa a densamente pubescentes. Inflorescencias terminales en pseudotallos; pedúnculo 12-20 cm; espiga cilíndrica, de 10 a 15 cm de largo y de 5 a 7 cm de diámetro; brácteas blanca o blanca con la mitad superior de color verde claro, ovadas u oblongas, de 3-5 cm de largo, ápice obtuso, cada una de las cuales subtiende flores, bractéolas de hasta 3,5 cm de largo. Flores de color amarillo pálido de unos 5 cm de largo; cáliz blanco, tubular, de 0,8-1,2 cm, puberulento, ápice de 3 dientes desiguales; corola blanca, tubular en forma de embudo, de 3 cm, extremidad trilobulada de 1-1,5 cm, el central más grande, ápice mucronado; estambres laterales, petaloides, más cortos que el labelo;

labelo amarillento con banda central amarilla, obovada, de 1,2-2 cm. Ovario puberulento. Cápsula elipsoide (Wu *et al.* 2000; WHO 1999).



**Figura 2:** Rizoma de *C. longa*

Semillas ovoides, marrones, no viables. La producción de semilla difícilmente ocurre debido a la incompatibilidad y la esterilidad del polen. Únicamente ocurre reproducción vegetativa por esquejes a partir del rizoma. número básico de cromosomas ( $2n = 3x = 63$ ). El individuo triploide es deficiente en la segregación meiótica, disminuyendo la probabilidad de formación de gametos viables y limitando el mejoramiento genético convencional por hibridación (Leong-Skornikova *et al.* 2007).



## Distribución y hábitat

*Curcuma* L. es uno de los géneros más grandes de la familia Zingiberaceae. Se han descrito 153 nominaciones científicas de especies en el género, pero solo 93 son nombres de especies aceptados (The Plant List 2021).

Es un género ampliamente distribuido en el sur y sudeste de Asia, especialmente en regiones tropicales, con algunas especies en Australia y el Pacífico Sur (Papúa Nueva Guinea). En el continente asiático se encuentra en la zona del trópico, desde India, sur de China hasta sudeste de Asia. La mayor biodiversidad está ubicada en India y Tailandia, con por lo menos 40 especies informadas para estos países, seguidos por Myanmar, Bangladesh, Indonesia y Vietnam (Leong-Skornicková *et al.* 2007; Sirirugsa *et al.* 2007).

## Historia: Etnobotánica, etnomedicina y uso actual

La mayor parte de los reportes y documentos respecto a los usos populares de “cúrcuma” se originaron en Asia, donde tiene un uso ancestral asociado a ritos religiosos y prácticas culturales. Las evidencias etnobotánicas indican que el principal uso era como colorante (textil, de materiales y como cosmético), condimento y en medicina (Valeyudhan *et al.* 2012).

En algunas culturas (hindú) y religiones (Budismo), la “cúrcuma” se considera símbolo de pureza; por lo que se usa en ceremonias religiosas y sociales. Se utiliza una pasta hecha con rizomas frescos de “cúrcuma” en diferentes etapas de la vida de la persona. En el nacimiento para bendecir a los bebés recién nacidos, pidiendo por su longevidad y protección. Es habitual también en las ceremonias de matrimonio, siendo utilizada para purificar las prendas textiles de la pareja. También se utiliza para bañar estatuas y monumentos de sus dioses como modo de purificación (Valeyudhan *et al.* 2012).

Probablemente el uso más ancestral es como colorante, específicamente

como pigmento amarillo, en diferentes formas de arte primitivo. Incluso ahora, el polvo de “cúrcuma” se usa para teñir prendas u otros materiales como cerámicas, máscaras. También se usaba en la preparación de alimentos, no sólo para dar color (por ejemplo, para preparar arroz amarillo), sino para conferir el sabor característico de la “cúrcuma” (amargo, picante y astringente) (Valeyudhan *et al.* 2012).

Existe una utilización muy amplia de la “cúrcuma” en la medicina popular (no respaldada por datos experimentales o ensayos clínicos), desde el tratamiento del asma, furúnculos, tos, mareos, hemorragias, picaduras de insectos, tiña, cálculos urinarios, lactancia lenta, trastornos biliares y diabetes, hasta como cicatrizante, laxante, antihelmíntico, alexitérico y emoliente; incluso con uso documentado en la medicina Ayurvédica y Unani en el tratamiento de úlceras pépticas, dolor e inflamación por artritis reumatoidea, de amenorrea, dismenorrea, diarrea, epilepsia, dolor y enfermedades de la piel, sarna, ictericia, y hematomas (WHO 1999; Valeyudhan *et al.* 2012).

En general, el rizoma es usado en forma de polvo para preparar una pasta de uso externo o se administra en forma oral con agua, también se prepara la decocción de rizomas o se consume como jugo (prensado del rizoma fresco) (Singh *et al.* 2012).

Entre los diversos usos en la etnomedicina de diferentes regiones de Asia se pueden citar como antiviral, antibacteriano, antiparasitario, antiinflamatorio, digestivo, anticancerígeno y para el tratamiento de afecciones gastrointestinales y dérmicas, dolor abdominal, resfriados, artritis, envenenamiento por ofidios y arácnidos, entre algunos de sus diversos usos (Valeyudhan *et al.* 2012; Singh *et al.* 2012; Ahmed 2016). También son aprovechados otros órganos de la planta como las hojas, para tratar la malaria e ictericia (Razafindralbe *et al.* 2013).

El uso etnomedicinal de “cúrcuma” no solo se circunscribe al continente asiático. En países sudamericanos, tales como Perú y Colombia, se utiliza

para tratar la malaria, bronquitis, trastornos digestivos, diabetes, colesterol alto, artritis, infecciones de riñón y como estimulante circulatorio, fortalecedor del sistema inmune, cicatrizante, anticancerígeno y condimento (Odone *et al.* 2013, Bussmann *et al.* 2018).

En la actualidad, los rizomas de “cúrcuma”, después de su procesamiento (aclorado, curado, secado, pulido y pulverizado) se utilizan como condimentos, colorantes y estimulantes aromáticos en varios medicamentos, preparaciones de curry en polvo, y específicamente como colorantes en las industrias farmacéutica y alimentaria, incluyendo la confitería (Choudhary y Rahi 2018). Por lo cual, su cultivo posee importancia económica.

Actualmente, se cultiva ampliamente en múltiples regiones, siendo India el principal productor con aproximadamente el 82% del cultivo mundial de “cúrcuma”, seguido por China (8%), Myanmar (4%), Nigeria (3%) y Bangladesh (3%). India también es el principal exportador de “cúrcuma”, proveyendo a Estados Unidos, Reino Unido, Japón, Singapur, Malasia, Sudáfrica, Australia, entre otros, dirigiendo más del 50% del comercio mundial (Choudhary y Rahi 2018).

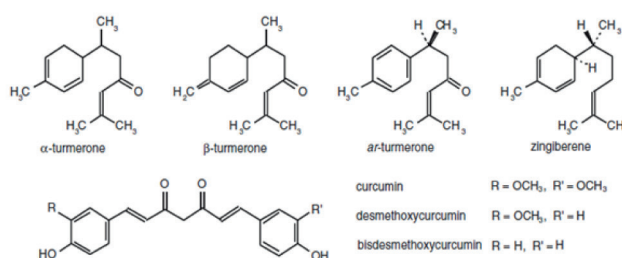
Generalmente, “cúrcuma” crece bien en suelos sueltos y arenosos en áreas sombreadas. Se puede cultivar en diversos climas tropicales, desde el nivel del mar hasta 1500 m de altitud, en un rango de temperatura de 20 a 30 °C, con una precipitación anual de 1500 mm o más en condiciones de lluvia natural o de riego (Sirirugsa *et al.* 2007; Choudhary y Rahi 2018).

## Fitoquímica

El polvo del rizoma de *C. longa* está compuesto en un 69,4% por carbohidratos, 6,3% de proteína, 5,1% de grasa, 3,1% de minerales, 3-6% de curcuminoides y otros metabolitos secundarios en porcentajes menores, con un alto porcentaje de humedad (13,1%) (Chattopadhyay *et al.* 2004; Prasad *et al.* 2014). Entre los metabolitos secundarios encontramos una gran cantidad

de flavonoides, fenoles (ácido ferúlico, ácido vainílico, vainillina) y sesquiterpenos, y moderada cantidad de taninos, esteroides ( $\beta$ -sitosterol, stigmasterol), alcaloides, saponinas (Abdel-Lateef *et al.* 2016; Chen *et al.* 2010).

El aceite esencial (AE) se obtiene por destilación por arrastre con vapor de agua de los rizomas, es de color amarillo pálido a amarillo anaranjado (con un 6 % de rendimiento), compuesto por  $\alpha$ -felandreno (1%), sabineno (0,6%), cineol (1%), borneol (0,5%), zingibereno (25%) y sesquiterpenos (53%) (Fig. 3) (WHO 1999; Chattopadhyay *et al.* 2004; Prasad *et al.* 2014).



**Figura 3:** Estructura química de los principales metabolitos secundarios de *C. longa* (Adaptado de World Health Organization Geneva, 1999).

El AE se puede obtener de hojas frescas y secas, flores frescas, raíces secas y rizomas frescos y secos de “cúrcuma”, siendo los rizomas los que presentan mayor rendimiento. En los AE de hojas y flores predominan los monoterpenos, mientras que los de raíces y rizomas contienen principalmente sesquiterpenos. Los principales principios volátiles del aceite de rizoma son  $\alpha$ - y  $\beta$ -turmerona y ar-turmerona (Fig. 3). Según el análisis químico de los AE de “cúrcuma” por diferentes autores, se podría concluir que la composición depende principalmente del origen geográfico y de la parte de la planta utilizada, entre otros factores (Stanojevic *et al.* 2015).

Los principios colorantes son curcuminoides (diarylheptanoides, 2-6% en rizoma), responsables del color amarillo. El principal curcuminoides presente es la curcumina (Fig. 3), representa un 80-77%, seguido por demetoxicurcumi-

na en 12-17% y bisdemetoxicurcumumina en 3-8%, junto a otros diarylheptanoides en porcentajes menores (WHO 1999, Prasad *et al.* 2014, Stanojevic *et al.* 2015).

## Actividad farmacológica

Debido al amplio espectro de usos populares que se le atribuyen a esta planta, se han realizado numerosas investigaciones para corroborar dichos efectos biológicos, con más de 6000 artículos científicos que abarcan experimentos *in vitro* como en modelos animales (*in vivo*).

Se ha demostrado que el polvo de "cúrcuma" es un buen cicatrizante sobre heridas y posee acción antiinflamatoria. Varios de sus extractos han manifestado efecto antiinflamatorio, hipolipémico, antitumoral, antibacteriano, antifúngico, antiprotazoario y antifertilidad, y acción sobre úlcera péptica, dispepsia y flatulencia (WHO 1999; Chattopadhyay *et al.* 2004).

La actividad farmacológica de esta droga vegetal se atribuye a su principal curcuminoide, la curcumina. Se ha demostrado el efecto antiinflamatorio y antifatulento de este metabolito secundario (WHO 1999), y su actividad antimicrobiana de amplio espectro, que incluye efecto antibacteriano, antiviral, antifúngico y antipalúdico (Moghadamtousi *et al.* 2014). Además, se ha informado su efecto reductor del colesterol, hipoglucémico, antioxidante, anticoagulante, antitumoral y anticancerígeno (Prasad *et al.* 2014).

Entre los usos respaldados por ensayos clínicos se destaca como principal, el tratamiento de la dispepsia ácida, flatulenta o atónica, tanto con la droga vegetal como con curcumina. Este efecto se atribuye a que disminuye la secreción gástrica y aumenta el contenido de mucina en el jugo gástrico, además estimula la producción de moco en la pared gástrica (WHO 1999).

También hay datos disponibles que muestran que el polvo en cápsulas orales alivia síntomas como disnea, tos y esputo, mejora la inflamación en artritis reumatoidea, y alivia problemas

menstruales (Chattopadhyay *et al.* 2004).

La evidencia clínica indica que la curcumina tiene efecto cardioprotector y reductor de lípidos, acción protectora sobre algunas enfermedades de la piel (dermatitis, esclerodermia, psoriasis y carcinogénesis cutánea) y propiedades antidiabéticas y anticancerígenas. Incluso se ha reportado sus efectos protectores en diversas enfermedades como úlcera péptica, esclerosis múltiple, Alzheimer, fibrosis quística, entre otras (Prasad *et al.* 2014). Los datos clínicos respaldan el uso de curcumina como antiinflamatorio en diferentes procesos como la artritis, reuma y enfermedad inflamatoria intestinal (WHO 1999; Prasad *et al.* 2014).

En consecuencia, la cúrcuma y su principal metabolito (curcumina) ha encontrado aplicaciones en una gran variedad de afecciones como anemia, aterosclerosis, diabetes, edema, hemorroides, hepatitis, histeria, indigestión, inflamación, enfermedades urinarias, cicatrización de heridas y hematomas, psoriasis, anorexia, tos, trastornos hepáticos, reumatismo, sinusitis, entre otras (Chattopadhyay *et al.* 2004).

En el último año se ha mencionado "cúrcuma" y en especial, su principio activo, la curcumina, como una opción terapéutica para el manejo de la infección COVID-19, debido a que han demostrado efecto antiviral sobre una gran variedad de virus, incluyendo otros coronavirus (CoV). Además, por su importante efecto antiinflamatorio tendrían acción sobre uno de los principales procesos que desencadena la infección con este nuevo virus denominado SARS-CoV-2. A continuación se desarrollan los avances científicos en cuanto a la actividad antiinflamatoria y antiviral de curcumina que apoyan el potencial uso de esta droga vegetal en COVID-19.

## Actividad Antiinflamatoria

La inflamación tiene un rol primordial en el desarrollo y evolución de enfermedades que padece el ser humano, incluyendo las enfermedades cardiovasculares, gastrointestinales, neurodegenerativas, infecciosas, metabólicas y

autoinmunes (Liu *et al.* 2017). La inflamación es una respuesta a una injuria a nivel celular o tisular debido a agentes externos o intrínsecos que desencadenan un proceso molecular y celular que se manifiestan como cambios en la dinámica metabólica y alteraciones a nivel macroscópico en órganos.

El proceso inflamatorio involucra varios mecanismos interrelacionados: vasodilatación, aumento de la permeabilidad vascular, reclutamiento (quimiotaxis) y activación leucocitaria, fiebre, angiogénesis, entre otros. Estos mecanismos se desarrollan y desencadenan a través de los mediadores de inflamación, los cuales tienen un papel fundamental en el progreso y resolución del proceso inflamatorio. Es por ello que son ampliamente estudiados en la búsqueda de fármacos antiinflamatorios. Entre los mediadores encontramos derivados del ácido araquidónico (AA), citoquinas (CK, "cytokine"), aminas vasoactivas, óxido nítrico (ON), radicales libres, neuropéptidos y otras proteínas (Kumar *et al.* 2005).

Se ha visto que curcumina inhibe la liberación de AA de la membrana celular mediante la inhibición de la fosforilación de la fosfolipasa A2 (cPLA2), necesaria para liberar AA de la membrana celular y sintetizar prostaglandinas (PGs) y otros mediadores proinflamatorios (Hong *et al.* 2004).

A su vez, se ha demostrado que curcumina también actúa en una etapa posterior del metabolismo de los eicosanoides, inhibiendo la expresión de la enzima ciclooxigenasa 2, tanto *in vitro* (Hong *et al.* 2004) como *in vivo* (Yuan *et al.* 2018). Esta enzima es uno de los blancos principales en la búsqueda de fármacos antiinflamatorios, ampliamente utilizados en enfermedades con cuadros de inflamación crónica o recurrente tales como osteoartritis, artritis reumatoidea, artritis psoriásica y dolor agudo en general, ya que cataliza la síntesis de PGs a partir del AA liberado de las membranas celulares. En paralelo, curcumina demostró tener capacidad de inhibir la función catalítica de la 5-lipooxigenasa (Prasad *et al.* 2004), la cual participa en la síntesis de leucotrienos a partir de AA.

Curcumina, además, actúa inhibiendo la expresión de diferentes mediadores proinflamatorios proteicos, tales como las interleucinas (ILs) IL-1, IL-6, IL-8, IL-12 y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ), el cual está asociado a nefropatías, resistencia a la insulina, obesidad, entre otras enfermedades inflamatorias (Derosa *et al.* 2016; Hashem *et al.* 2008; Fahey *et al.* 2007).

La expresión de los mediadores proinflamatorios está sujeta a diferentes redes de señalización celular. Curcumina es capaz de modular la actividad de varias proteínas señalizadoras, como el transductor de señal y activador de la transcripción 3 (STAT3), Factor de crecimiento endotelial vascular (VEGF) y el factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF- $\kappa$ B) (Bharti *et al.* 2015; Farhangi *et al.* 2015).

### Actividad Antiviral

La actividad antiviral de curcumina y sus derivados abarca una diversidad de virus sumamente amplia, incluyendo virus ADN y ARN, desnudos o envueltos.

Entre los virus ADN, presentó eficacia frente virus Herpes Simple Tipo 1 y 2 (HSV-1, HSV-2) (Ferreira *et al.* 2015; Kutluay *et al.* 2008), virus Herpes Humano 8 (HHV-8) o Herpesvirus asociado al sarcoma de Kaposi (Li *et al.* 2019), virus de la Hepatitis B (HBV) (Kim *et al.* 2009), Adenovirus Humano (HAdV) (Jennings y Parks 2020) y virus de Papiloma Humano (HPV), incluyendo HPV-16, estrechamente ligado al desarrollo de cáncer de cuello uterino en el ser humano (Maher *et al.* 2011; do Bonfim *et al.* 2020).

Dentro de los virus ARN, presentó actividad frente al virus de la Inmunodeficiencia Humana (VIH) (Ferreira *et al.* 2015; Sui *et al.* 1993; Mazumder *et al.* 1995), virus de la Hepatitis C (HCV) (Chen *et al.* 2012), virus Zika (ZIKV) (Mounce *et al.* 2017), virus Chikungunya (CHIKV) (Mounce *et al.* 2017) y todos los tipos de virus Dengue (DENG, 1-4) (Nabila *et al.* 2020).

Curcumina y sus derivados han demostrado actuar sobre diferentes



etapas del ciclo de replicación viral, tales como: la adhesión del virus a los receptores de membrana, el ingreso a la célula hospedadora (Mounce *et al.* 2017; von Rhein *et al.* 2016), como también en la replicación del genoma viral y posterior egreso del virus de la célula (Ferreira *et al.* 2015; Sui *et al.* 1993; Mazumder *et al.* 1995). Además, se ha reportado para curcumina su capacidad virucida *per se* (Wu 2015; Li *et al.* 2020).

Uno de los mecanismos de acción de curcumina estaría relacionado con la inhibición de la enzima inosina 5'-monofosfato (IMPDH) deshidrogenasa, la cual es esencial para la síntesis de purinas y es actualmente un blanco importante en la búsqueda de fármacos antivirales (Dairaku *et al.* 2010). Complementariamente, este compuesto natural regula la expresión de diferentes mediadores inflamatorios e inmunitarios que actúan durante la infección viral, como interferones (IFN), citoquinas y otras proteínas (Derosa *et al.* 2016; Hashem *et al.* 2008; Fahey *et al.* 2007).

Uno de los agentes etiológicos más estudiados es el virus Influenza A (IAV). En diferentes ensayos *in vitro* e *in vivo* con ratones infectados con cepas H1N1 de IAV, el tratamiento con curcumina demostró inhibir la replicación del IAV y disminuir las CK y enzimas proinflamatorias como IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF- $\alpha$ , metaloproteinasas de matriz (MMPs) 2 y 9; como así también minimizar el daño pulmonar causado por la infección (Dai *et al.* 2018; Lai *et al.* 2020; Xu y Liu 2017; Han *et al.* 2017).

Esta actividad antiviral e inmunomoduladora de curcumina está estrechamente relacionada con su capacidad de regular diferentes cascadas de señalización, como es el caso de la infección por IAV, inhibiendo las rutas de señalización mediadas por las proteínas TLR2/4, p38/JNK MAPK y NF- $\kappa$ B (Dai *et al.* 2018; Xu y Liu 2017), las cuales están involucradas en la internalización y replicación de IAV.

Estos hallazgos, sumados a su actividad antioxidante, indican que la curcumina tiene potencial terapéutico

contra la replicación de IAV y la consecuente inflamación pulmonar (Dai *et al.* 2018; Lai *et al.* 2020; Xu y Liu 2017; Han *et al.* 2017).

Además, presentó actividad antiviral e inmunomoduladora sobre otros virus respiratorios como el virus Respiratorio Sincitial Humano (HRSV) (Obata *et al.* 2013), reovirus 1/L (Avasarala *et al.* 2013), HadV, inclusive sobre el coronavirus causante del brote de Síndrome Respiratorio Agudo Severo originado el 2002 en Gaudong, China (SARS-CoV) (Wen *et al.* 2007).

## Curcumina y COVID-19

Antecedentes previos evidenciaron que curcumina logró inhibir la replicación de una gran diversidad de virus ARN envueltos, incluyendo SARS-CoV (Wen *et al.* 2007), filogenéticamente relacionado con el nuevo coronavirus responsable de la pandemia en 2020 (SARS-CoV-2). La inhibición de la actividad enzimática cisteína proteasa similar a la 3-quimotripsina (3CLpro), necesaria para la replicación del genoma SARS-CoV, sería uno de los mecanismos de acción antiviral. Estudios de docking molecular demostraron que curcumina tiene la capacidad de interaccionar con el receptor humano ACE2, la proteasa Mpro y la proteína RBD de la espícula de SARS-CoV-2 (Utomo *et al.* 2020; Khaerunnisa *et al.* 2020; Roshdy *et al.* 2020), por lo que la estructura de la envoltura viral, como los procesos de internalización y replicación del virus en la célula hospedadora podrían alterarse. Estos resultados apuntan a la potencial actividad antiviral y virucida de curcumina contra este virus.

La infección por SARS-CoV-2 tiene la capacidad de desatar una respuesta inmunológica de carácter aberrante y con aspectos particulares. Estudios con modelos animales de infección por SARS-CoV-2 y perfiles transcriptómicos de células de pacientes con COVID-19, caracterizaron esta respuesta con una baja concentración de interferones tipo I y III y un aumento en la expresión de CK L-1 $\beta$ , IL-6, IL-10, TNF- $\alpha$ , MCP-1, que se tradujo en una reducción de la respuesta antiviral innata acoplada a una fuerte

reacción inflamatoria (Blanco-Melo *et al.* 2020). Esta hiperactivación leucocitaria y aumento de la expresión de CK se la designa como síndrome de liberación de citoquinas (CRS, “cytokine release syndrome”). El CRS está implicado en el deterioro de tejidos y órganos, y conduce a la enfermedad hacia fenotipos clínicos graves, predisponiendo el aumento de la inflamación, edema, disnea y hasta fibrosis pulmonar (Blanco-Melo *et al.* 2020; Soi *et al.* 2020; Cervera *et al.* 2020).

Numerosos estudios preclínicos y clínicos notifican la actividad antiinflamatoria e inmunomoduladora de curcuma y sus derivados. En un ensayo aleatorizado, doble ciego, placebo-controlado (RCT) realizado en pacientes con complicaciones pulmonares crónicas derivadas de la intoxicación por mostaza sulfurada; la suplementación con curcuminoides resultó en una mejora de los valores de espirometría, como también en una disminución de los niveles plasmáticos de IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , TGF- $\beta$ , sustancia P, hs-CRP, CGRP y MCP-1. Estos resultados indican que la suplementación con curcuma disminuye el perfil inflamatorio sistémico acompañado de una significativa mejoría en la función pulmonar (Panahi *et al.* 2015).

Distintos ensayos *in vitro* e *in vivo* con modelos animales de infección por IAV o reovirus, el tratamiento con curcuma demostró una significativa mejora del daño pulmonar, reflejado en la disminución de los siguientes indicadores: engrosamiento, exudado y destrucción de las paredes alveolares, fibrosis intra-alveolar e intersticial, hemorragia e infiltrados leucocitarios en los espacios alveolares, índice pulmonar, niveles de IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, TNF $\alpha$ , TGF- $\beta$ , MCP-1 y leucocitos liberadores de CK (macrofragos, monocitos y linfocitos) (Dai *et al.* 2018; Avasarala *et al.* 2013). En consecuencia, la reducción de todos estos parámetros culminaría en una disminución del perfil inflamatorio local a nivel pulmonar y alveolar (Dai *et al.* 2018; Lai *et al.* 2020; Xu y Liu 2017; Han *et al.* 2017; Avasarala *et al.* 2013). Estos hallazgos fueron acompañados de una disminución del título viral y un aumento en la tasa de supervivencia de los

animales (Dai *et al.* 2018).

Uno de los mecanismos más importantes que explica la actividad antiinflamatoria de curcumina es la supresión del factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas (NF-kB). Este factor gatilla una respuesta inflamatoria rápida en la línea de células alveolares de tipo 2 (iAT2s) en la infección por SARS-CoV-2, contribuyendo a la posterior muerte celular (Huang *et al.* 2020). Curcumina bloquea la fosforilación por parte de la I $\kappa$ B $\alpha$  kinasa (IKK), necesaria para la señalización por ejercida por NF-kB, lo que culmina en la inhibición de la expresión CK (IL-1, IL-6, IL-8, TNF), COX-2, LOX-5, iNOS, factores de adhesión y enzimas claves en la modulación de la respuesta inflamatoria (Jobin *et al.* 1999; Aggarwal 2004).

Por otro lado, los radicales libres y el estrés oxidativo asociado presentan un rol fundamental en la señalización y homeostasis celular, siendo, a su vez, determinantes del desarrollo fisiopatológico de todo tipo de enfermedades inflamatorias, metabólicas e infecciosas, como cáncer, diabetes mellitus, aterosclerosis, cardiomiopatías, incluyendo COVID-19 (Zhang *et al.* 2016; Forrester *et al.* 2018; Laforge *et al.* 2020).

Tanto los extractos como diversos metabolitos presentes en el rizoma de *C. longa* han demostrado actividad antioxidante (Wahyuni *et al.* 2018; Barzegar y Moosavi-Movahedi 2011).

En simultáneo se reportó que curcuma estimula la expresión del factor de transcripción Nrf2, mediador clave en la ruta de señalización que estimula la producción de enzimas antioxidantes como catalasa (CAT), superóxido dismutasa (SOD), glutatión peroxidasa (GSH-Px), Hemo oxigenasa 1 (HO-1), NAD(P)H:quinona oxidoreductasa 1 (NQO1), glutatión S-transferasa alfa 3 (GSTA3) y demás antioxidantes (Dai *et al.* 2018; Zhang *et al.* 2016).

Las enzimas antioxidantes actúan como un arsenal de defensas contra el daño oxidativo, previniendo la desnaturalización y descomposición de macromoléculas, incluyendo lípidos, proteínas y los ácidos nucleicos



(ADN y ARN) (Zhang *et al.* 2016; Forrester *et al.* 2018). Además de prevenir directamente el daño de los componentes celulares, intervienen en la regulación de otros mediadores, como es el caso de HO-1. Esta enzima demostró que puede interactuar directamente con el factor de transcripción IRF3 y producir un aumento de la expresión de IFN- $\beta$  (Dai *et al.* 2018; Tzima *et al.* 2009), interferón que sufre una reducción de su expresión en COVID-19 (Blanco-Melo *et al.* 2020). Este efecto se podría traducir en un aumento de la respuesta innata viral frente a la infección por SARS-CoV-2 y otros patógenos virales.

Se conoce que varias especies de radicales libres favorecen la transcripción de NF- $\kappa$ B a través de la regulación de la fosforilación y ubiquitinación de diferentes proteínas (Schoonbroodt *et al.* 2000; Takada *et al.* 2003), por lo que la limitación de los radicales libres por parte de las enzimas antioxidantes podría actuar adicionalmente o en sinergia con la capacidad de inhibir la fosforilación de NF- $\kappa$ B por parte de curcumina, actuando en conjunto en la disminución de la expresión de NF- $\kappa$ B.

Estos estudios que respaldan la actividad antiviral, antiinflamatoria y antioxidante de curcumina y sus derivados, los proyectan como potenciales agentes terapéuticos y preventivos frente a COVID-19.

## Seguridad y toxicidad

Actualmente, Cúrcuma (tanto el polvo del rizoma como los extractos orgánicos) ha sido categorizado como GRAS ("generally recognized as safe") por la Administración de Alimentos y Medicamentos de los Estados Unidos (FDA), aprobando su uso como especia, saborizante y colorante alimentario. En paralelo, el Comité Mixto FAO/OMS de Expertos en Aditivos Alimentarios (JECFA) estableció una ingesta diaria admisible (ADI) de curcumina de 3 mg/kg/día, basándose en la ausencia de efectos adversos y/o genotóxicos

reportados en bioensayos realizados por entes oficiales. Posteriormente, esta acción fue respaldada por la Autoridad Europea de Seguridad Alimentaria (EFSA) (Prasad *et al.* 2014; FDA 2016).

La ingesta media de "cúrcuma" por parte de los asiáticos varía entre 0,5 a 1,5 g/día/persona, dosis que no produce síntomas tóxicos (Chattopadhyay *et al.* 2004).

La seguridad de los curcuminoides como agente terapéutico o coadyuvante fue evaluada en diversos tipos de ensayos (Soleimani *et al.* 2017; Chuengsamarn *et al.* 2014; Hanai *et al.* 2006). Los ensayos clínicos en humanos indican que la curcumina es bien tolerada cuando se administra en dosis de 1 a 12 g/día (Chattopadhyay *et al.* 2004; Lao *et al.* 2006).

Se han reportado como efectos adversos dermatitis alérgica y reacciones de fotosensibilización (WHO 1999; Prasad *et al.* 2014)

El uso de "cúrcuma" está contraindicado en caso de obstrucción biliar (WHO 1999).

En líneas generales, *C. longa* y curcumina son consideradas como seguras por un amplio repertorio de estudios preclínicos y clínicos (FDA 2016; Soleimani *et al.* 2017; Chuengsamarn *et al.* 2014; Hanai *et al.* 2006). Es necesario realizar más estudios para poder garantizar su seguridad en mujeres embarazadas, lactantes, adultos mayores y evaluar la interacción con otros fármacos o drogas vegetales.

## Consideraciones finales

La "cúrcuma" se ha utilizado desde tiempo ancestrales con diversas aplicaciones biológicas, que motivaron la investigación científica sobre sus posibles aplicaciones terapéuticas.

Aunque se han realizado un sin número de estudios con extractos y

polvo de rizoma de *C. longa*, que incluyen ensayos *in vitro*, preclínicos y clínicos, todavía no se han desarrollado fármacos, sólo se encuentran formando parte de suplementos dietarios aprobados en numerosos países, incluso la curcumina como sustancia pura o mezcla de curcuminoides.

Dado que la curcumina se puede obtener en forma pura, sería preferible desarrollar nuevos medicamentos a partir de este compuesto en virtud de la amplia gama de efectos biológicos que ha demostrado. Sin embargo, el potencial terapéutico de curcumina está limitado debido a su escasa biodisponibilidad oral e insuficiente solubilidad en disolventes acuosos que conducen a una pobre absorción, un metabolismo rápido y una rápida eliminación sistémica. Para superar este obstáculo, se han desarrollado numerosas estrategias, desde el diseño de análogos semisintéticos, el uso de adyuvantes, preparación de nanoportadores, nanopartículas, micelas y liposomas, hasta procesos de microencapsulación, que han mejorado su bioactividad y biodisponibilidad, así como una mayor absorción celular en comparación con la curcumina (Moghadamtousi *et al.* 2014, Prasad *et al.* 2014).

Curcumina es un compuesto natural antioxidante que, por sus efectos antivirales, antiinflamatorios e inmunomoduladores se postula como un posible fármaco para el tratamiento de COVID-19. Sin embargo, es necesario llevar a cabo extensos estudios sobre sus efectos farmacológicos, mecanismos de acción, farmacodinamia, farmacocinética, toxicidad, y principalmente ensayos clínicos.

## Referencias bibliográficas

Abdel-Lateef E, Mahmoud F, Hammam O, El-Ahwany E, El-Wakil E, Kandil S, Taleb H, El-Sayed M, Has-senein H (2016). Bioactive chemical constituents of *Curcuma longa* L. rhizomes extract inhibit the growth of human hepatoma cell line (HepG2). *Acta Pharm.* 66: 387–398.

Aggarwal BB (2004). Nuclear factor- $\kappa$ B: The enemy within. *Cancer Cell.* 6(3):203–208.

Ahmed HM (2016). Ethnopharmacobotanical study on the medicinal plants used by herbalists in Sulaymaniyah Province, Kurdistan, Iraq. *J Ethnobiol Ethnomed.* 12:8.

Avasarala S, Zhang F, Liu G, Wang R, London SD, London L (2013). Curcumin Modulates the Inflammatory Response and Inhibits Subsequent Fibrosis in a Mouse Model of Viral-induced Acute Respiratory Distress Syndrome. *PLoS One.* 8(2):e57285.

Barzegar A, Moosavi-Movahedi AA (2011). Intracellular ROS Protection Efficiency and Free Radical-Scavenging Activity of Curcumin. *PLoS One.* 6(10):e26012.

Bharti AC, Donato N, Aggarwal BB (2015). Curcumin (Diferuloylmethane) Inhibits Constitutive and IL-6-Inducible STAT3 Phosphorylation in Human Multiple Myeloma Cells. *J Immunol.* 171(7):3863–3871.

Blanco-Melo D, Nilsson-Payant BE, Liu W, et al (2020). Imbalanced Host Response to SARS-CoV-2 Drives Development of COVID-19. *Cell.* 181(5):1036–1045.

Bussmann RW, Paniagua Zambrana NY, Romero C, Hart RE (2018). Astonishing diversity—the medicinal plant markets of Bogotá, Colombia. *J Ethnobiol Ethnomed.* 14:43

Cervera R, Espinosa G, Ramos-Casals M, Hernández-Rodríguez J, Prieto-González S, Espígol-Frigolé G, Cid MC (2020). Respuesta Inmunoinflamatoria en la COVID-19. Editorial Médica Panamericana.

Chattopadhyay I, Biswas K, Bandyopadhyay U, Banerjee RK (2004). Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *Current Science.* 87(1): 44–53.

Chen J, Tsai C, Hwang T, Shieh P, Chen J, Sung P (2010). Sesquiterpe-

nes from the rhizome of *Curcuma longa* with inhibitory activity on superoxide generation and elastase release by neutrophils. *Food Chem.* 119:974-980.

Chen M, Lee M, Chuang J, Li Y, Ning S, Chen J, Liu Y (2012). Curcumin inhibits HCV replication by induction of heme oxygenase-1 and suppression of AKT. *Int J Mol Med.* 30:1021-1028.

Choudhary AK, Rahi S (2018). Organic cultivation of high yielding turmeric (*Curcuma longa* L.) cultivars: a viable alternative to enhance rhizome productivity, profitability, quality and resource-use efficiency in monkey-menace areas of north-western Himalayas. *Industrial Crops & Products.* 124:495-504.

Chuengsamarn S, Rattanamongkolgulb S, Phonrat B, Tungtrongchitr R, Jirawatnotai S (2014). Reduction of atherogenic risk in patients with type 2 diabetes by curcuminoid extract: a randomized controlled trial. *J Nutr Biochem.* 25(2):144-150.

Dai J, Gua L, Sua Y, Wanga Q, Zhaoa Y, Chena X, Deng H, Lib W, Wanga G, Lia K (2018). Inhibition of curcumin on influenza A virus infection and influenzal pneumonia via oxidative stress, TLR2/4, p38/JNK MAPK and NF- $\kappa$ B pathways. *J Immunopharmacol.* 54: 177-187.

Dairaku I, Han Y, Yanaka N, Kato N (2010). Inhibitory Effect of Curcumin on IMP Dehydrogenase, the Target for Anticancer and Antiviral Chemotherapy Agents. *Biosci. Biotechnol. Biochem.* 74(1):185-187.

Derosa G, Maffioli P, Simental-Mendia LE, Bo S, Sahebkar A (2016). Effect of Curcumin on Circulating Interleukin-6 Concentrations: a Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pharmacol Res.* 111:394-404.

do Bonfim CM, Monteleoni LF, Calmon CF, et al (2020). Antiviral activity of curcumin-nanoemulsion associated with photodynamic therapy in vulvar

cell lines transducing different variants of HPV-16. *Artif Cells Nano-med Biotechnol.* 48(1):515-524.

Fahey AJ, Adrian Robins R, Constantinescu CS (2007). Curcumin modulation of IFN- $\beta$  and IL-12 signalling and cytokine induction in human T cells. *J Cellular Mol Med.* 11(5):1129-1137.

Farhangi B, Alizadeh AM, Khodayari H, Khodayari S, Dehghan MJ, Khori V, Heidarzadeh A, Khaniki M Sadeghizadeh M, Najafi F (2015). Protective effects of dendrosomal curcumin on an animal metastatic breast tumor. *Eur J Pharmacol.* 758:188-196.

Ferreira VH, Nazli A, Dizzel SE, Mueller K, Kaushic C (2015). The Anti-Inflammatory Activity of Curcumin Protects the Genital Mucosal Epithelial Barrier from Disruption and Blocks Replication of HIV-1 and HSV-2. *PLoS One.* 10(4):e0124903.

Food and Drug Administration (FDA) (2016). GRAS Notices No. 686. Sitio web: [https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&sort=GRN\\_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=curcuma](https://www.cfsanappsexternal.fda.gov/scripts/fdcc/index.cfm?set=GRASNotices&sort=GRN_No&order=DESC&startrow=1&type=basic&search=curcuma) Acceso: 19 de marzo, 2020.

Forrester SJ, Kikuchi DS, Hernandez MS, Xu Q, Griendling KK (2018). Reactive Oxygen Species in Metabolic and Inflammatory Signaling. *Circul Res.* 122(6):877-902.

Han S, Xu J, Guo X, Huang M (2017). Curcumin ameliorates severe influenza pneumonia via attenuating lung injury and regulating macrophage cytokines production. *Clin Exp Pharmacol Physiol.* 45(1):84-93.

Hanai H, Iida T, Takeuchi K, et al (2006). Curcumin Maintenance Therapy for Ulcerative Colitis: Randomized, Multicenter, Double-Blind, Placebo-Controlled Trial. *Clin Gastroenterol Hepatol.* 4(12):1502-1506.

Hashem RM, Soliman HM, Shaapan SF (2008). Turmeric-based diet can delay apoptosis without modulating NF- $\kappa$ B in unilateral ureteral obstruc-



tion in rats. *J Pharm Pharmacol*. 60(1):83-89.

Hong J, Bose M, Ju J, Ryu J, Chen X, Sang S, Lee m, Yang CS (2004). Modulation of arachidonic acid metabolism by curcumin and related  $\beta$ -diketone derivatives: effects on cytosolic phospholipase A2, cyclooxygenases and 5-lipoxygenase. *Carcinogenesis*. 25(9):1671-1679.

Huang j, Hume AJ, Abo KM, et al (2020). SARS-CoV-2 Infection of Pluripotent Stem Cell-Derived Human Lung Alveolar Type 2 Cells Elicits a Rapid Epithelial-Intrinsic Inflammatory Response. *Cell Stem Cell*. 27(6):962-973.

Jennings MR, Parks RJ (2020). Antiviral Effects of Curcumin on Adenovirus Replication. *Microorganisms*. 8(10):1524.

Jobin C, Bradhman CA, Russo MP, Juma B, Narula AS, Brenner DA, Balfour Sartor R (1999). Curcumin Blocks Cytokine-Mediated NF- $\kappa$ B Activation and Proinflammatory Gene Expression by Inhibiting Inhibitory Factor I- $\kappa$ B Kinase Activity. *J Immunol*. 163:3474-3483.

Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S (2020). Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease(Mpro). *Preprints*. 2020030226.

Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S (2020). Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease(Mpro). *Preprints*. 2020030226.

Kim HJ, Yoo HS, Kima JC, et al (2009). Antiviral effect of Curcuma longa Linn extract against hepatitis B virus replication. *J Ethnopharmacol*. 124:189-196.

Kumar V, Abbas AK, Nelson F (2005). *Pathologic Basis of Disease*. Elsevier, Saunders Company.

Kutluay SB, Doroghazi J, Roemer ME, Triezenberg SJ (2008). Curcumin

inhibits herpes simplex virus immediate-early gene expression by a mechanism independent of p300/CBP histone acetyltransferase activity. *Virology*. 373:239-247.

Laforge M, Elbim C, Frère C, et al (2020). Tissue damage from neutrophil-induced oxidative stress in COVID-19. *Nature Reviews Immunol*. 20:515-516.

Lai Y, Yan Y, Liao S, et al (2020). 3D-quantitative structure-activity relationship and antiviral effects of curcumin derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 neuraminidase. *Arch Pharm Res*. 43: 489-502.

Leong-Skornicková J, Sida O, Jarolímova V, Sabu M, Fer T, Travnicek P, Suda J (2007). Chromosome numbers and genome size variation in Indian species of Curcuma (Zingiberaceae). *Ann Bot Lond*. 100:505-526.

Li H, Zhong C, Wang Q, Chen W, Yuan Y (2019). Curcumin Is An APE1 Redox Inhibitor and Exhibits An Antiviral Activity Against KSHV Replication and Pathogenesis. *Antivir Res*. 167:98-103.

Li Y, Wang J, Liu Y, Luo X, Lei W, Xie L (2020). Antiviral and virucidal effects of curcumin on transmissible gastroenteritis virus in vitro. *J Gen Virol*. 101(10):1079-1084.

Liu CH, Abrams ND, Carrick DM, et al (2017). Biomarkers of chronic inflammation in disease development and prevention: challenges and opportunities. *Nat Immunol*. 18(11):1175-1180.

Maher DM, Bell MC, O'Donnell EA, Gupta BK, Jaggi M, Chauhan SC (2011). Curcumin Suppresses Human Papillomavirus Oncoproteins, Restores p53, Rb, and PTPN13 Proteins and Inhibits Benzo[a]pyrene-Induced Upregulation of HPV E7. *Mol Carcinog*. 50(1):47-57.

Mazumder A, Raghavan K, Weinstein J, Kohn KW, Pommier Y (1995). Inhibition of Human Immunodeficiency virus type-I Integrase by Curcumin. *Biochem Pharmacol*. 49(8): 1165-1170.

- Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K (2004). A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *Biomed Res Int*. 2014;186864.
- Mounce BC, Cesaro T, Carrau L, Vallet T, Vignuzzi M (2017). Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding. *Antiviral Res*. 142:148-157.
- Nabila N, Suada NK, Denis D, et al (2020). Antiviral Action of Curcumin Encapsulated in Nanoemulsion against Four Serotypes of Dengue Virus. *Pharm Nanotechnol*. 8(1):54-62.
- Obata K, Kojima T, Masaki T, et al (2013). Curcumin Prevents Replication of Respiratory Syncytial Virus and the Epithelial Responses to It in Human Nasal Epithelial Cells. *PLoS One*. 8(9):e70225.
- Odonne G, Valadeau C, Alban-Castillo J, Stien D, Sauvain M, Bourdy G (2013). Medical ethnobotany of the Chayahuita of the Paranapura basin (Peruvian Amazon). *J Ethnophar*. 146:127-153.
- Panahi Y, Ghanei M, Bashiri S, Hajhashemi A, Sahebkar A (2015). Short-term Curcuminoid Supplementation for Chronic Pulmonary Complications due to Sulfur Mustard Intoxication: Positive Results of a Randomized Double-blind Placebo-controlled Trial. *Drug Res*. 65:567-573.
- Prasad S, Gupta SC, Tyagi AK, Aggarwal BB (2014). Curcumin, a component of golden spice: From bedside to bench and back. *Biotechnol Adv*. 32(6):1053-1064.
- Prasad SN, Raghavendraa R, Lokesh BR, Akhilender Naidua K (2004). Spice phenolics inhibit human PMNL 5-lipoxygenase. *Prostaglandins Leukot Essent Fatty Acids*. 70(6):521-528.
- Razafindraibe M, Kuhlman AR, Rabarison H, et al (2013). Medicinal plants used by women from Agnalazaha littoral forest (Southeastern Madagascar). *J Ethnobiol Ethnomed*. 9:73.
- Roshdy WH, Rashed HA, Kandeil A, et al (2020). EGYVIR: An immunomodulatory herbal extract with potent antiviral activity against SARS-CoV-2. *PLoS One*. 15(11):e0241739.
- Schmidt BM, Ribnicky DM, Lipsky PE, Raskin I (2007). Revisiting the ancient concept of botanical therapeutics. *Nat Chem Biol*. 3(7):360-366.
- Schoonbroodt S, Ferreira V, Best-Belpomme M, Boelaert JR, Legrand-Poels S, Korner M, Piette J (2000). Crucial Role of the Amino-Terminal Tyrosine Residue 42 and the Carboxyl-Terminal PEST Domain of I  $\kappa$ B $\alpha$  in NF- $\kappa$ B Activation by an Oxidative Stress. *J Immunol*. 164:4292-4300.
- Singh AG, Kumar A, Tewari DD (2012). An ethnobotanical survey of medicinal plants used in Terai forest of western Nepal. *J Ethnobiol Ethnomed*. 8:19.
- Sirirugsa P, Larsen K, Maknoi C (2007). The Genus *Curcuma* L. (Zingiberaceae): Distribution and Classification with Reference to Species Diversity in Thailand. *Gard Bull Singapore*. 59 (1&2):203-220.
- Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H (2018). Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother Res*. 32(6):985-995.
- Soy M, Keser G, Atagündüz P, Tabak F, Atagündüz I, Kayhan S (2020). Cytokine storm in COVID-19: pathogenesis and overview of anti-inflammatory agents used in treatment. *Clin Rheumatol*. 39(7):2085-2094.
- Stanojević JS, Stanojević LP, Cvetković DJ, Danilović BR (2015). Chemical Composition, Antioxidant and Antimicrobial Activity of the Turmeric Essential Oil (*Curcuma longa* L.). *Adv Tech*. 4(2):19-25.

- Sui Z, Salto R, Li J, Craik C, Ch-tiz de Montellano PR (1993). Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 Proteases by Curcumin and Curcumin Boron Complexes. *Bioorg Med Chem.* 1(6): 415-422.
- Takada Y, Mukhopadhyay A, Kundu GC, Mahabeleshwar GH, Singh S, Aggarwal BB (2003). Hydrogen Peroxide Activates NF- $\kappa$ B through Tyrosine Phosphorylation of I $\kappa$ B and Serine Phosphorylation of p65. *J Biol Chem.* 278(26):24233-24241.
- The Plant List (2021). *Curcuma L.* Sitio web: <http://www.theplantlist.org/1.1/browse/A/Zingiberaceae/Curcuma/>. Acceso: 19 de marzo, 2020.
- Tzima S, Victoratos P, Kranidioti K, Alexiou M, Kollias G (2009). Myeloid heme oxygenase-1 regulates innate immunity and autoimmunity by modulating IFN- $\beta$  production. *J Exp Med.* 206(5):1167-1179.
- Utomo RY, Ikawati M, Meiyanto E (2020). Revealing the potency of citrus and galangal constituents to halt SARSCoV-2 infection. Preprints. 2020030214.
- Velayudhan KC, Dikshit N, Abdul Nizar M (2012). Ethnobotany of turmeric (*Curcuma longa L.*). *Indian J of Traditional Knowledge.* 11(4):607-614.
- von Rhein C, Weidner T, Henß L, Martin J, Weber C, Sliva K, Schnierle BS (2016). Curcumin and Boswellia serrata gum resin extract inhibit chikungunya and vesicular stomatitis virus infections in vitro. *Antiviral Res.* 125:51-57.
- Wahyuni DSC, Artanti AN, Rinanto Y (2018). Quantitative analysis of Curcuminoid collected from different location in Indonesia by TLC-Densitometry and its antioxidant capacity. *IOP Conference Series Materials Science and Engineering.* 349(1):012015.
- Wen C, Kuo Y, Jan J, et al (2007). Specific Plant Terpenoids and Ligands Possess Potent Antiviral Activities against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *J Med Chem.* 50:4087-4095.
- World Health Organization Geneva (1999). WHO monographs on selected medicinal plants -Vol. 1, pp 115-124. WHO Sitio web: <https://apps.who.int/iris/handle/10665/42052>.
- Wu ZY, Raven PH (2000). *Flora of China Vol. 24 (Flagellariaceae through Marantaceae):* pp 361. Science Press, Beijing, and Missouri Botanical Garden Press, St. Louis. Sitio web: [http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora\\_id=2&taxon\\_id=200028370](http://www.efloras.org/florataxon.aspx?flora_id=2&taxon_id=200028370).
- Wu J, Houc W, Caoa B, Zuoa T, Xuea C, Leung AW, Xu C, Tang Q (2015). Virucidal efficacy of treatment with photodynamically activated curcumin on murine norovirus bio-accumulated in oysters. *Photodiagnosis Photodyn Ther.* 12(3): 385-392.
- Xu Y, Liu L (2017). Curcumin alleviates macrophage activation and lung inflammation induced by influenza virus infection through inhibiting the NF- $\kappa$ B signaling pathway. *Influenza Other Respir Viruses.* 11(5):457-463.
- Yromo RY, Ikawati M, Meiyanto E (2020). Revealing the Potency of Citrus and Galangal Constituents to Halt SARS-CoV-2 Infection . Preprints. 2020030214.
- Yuan J, Liu R, Ma Y, Zhang Z, Xiel Z (2018). Curcumin Attenuates Airway Inflammation and Airway Remolding by Inhibiting NF- $\kappa$ B Signaling and COX-2 in Cigarette Smoke-Induced COPD Mice. *Inflammation.* 41(5):1804-1814.