

Universidade de Lisboa

Faculdade de Farmácia



**Curcumina: propriedades biológicas e
aplicações terapêuticas**

Marta Caldeira Susana

Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas

2017

**Universidade de Lisboa
Faculdade de Farmácia**



Curcumina: propriedades biológicas e aplicações terapêuticas

Marta Caldeira Susana

**Monografia de Mestrado Integrado em Ciências Farmacêuticas
apresentada à Universidade de Lisboa através da Faculdade de Farmácia**

Orientador: Lídia Maria Veloso Pinheiro, PhD

Co-Orientador: Célia Cardona Faustino, PhD

2017

Resumo

A curcumina (diferuloilmetano), um composto fenólico, é um curcuminóide natural isolado da *Curcuma longa* e que é usada habitualmente como especiaria.

Vários estudos realizados nos últimos anos atribuem à curcumina características anti-inflamatórias, antioxidantes, antivirais, anti-infeciosas, anticancerígenas, sendo assim uma molécula pleiotrópica com inúmeros alvos celulares e mecanismos de ação.

As suas diversas possíveis aplicações terapêuticas na artrite reumatoide, doença inflamatória intestinal, malária, Alzheimer, cancro tornam a curcumina uma substância promissora, capaz ainda de aumentar a eficácia de outros agentes terapêuticos através de efeito sinérgico.

A biodisponibilidade da curcumina é um dos entraves à sua utilização, embora tenham vindo a ser desenvolvidos diversos sistemas de libertação de fármacos na forma de nanopartículas, micelas e lipossomas com o intuito de melhorar o seu uso terapêutico.

Esta revisão resume pesquisas realizadas sobre a curcumina, seus alvos e suas aplicações terapêuticas.

Palavras-chave: curcumina, turmérico, propriedades biológicas, aplicações terapêuticas, efeitos adversos

Abstract

Curcumin (diferuloyl methane), a phenolic compound, is a natural curcuminoid isolated from *Curcuma longa* and commonly used as a spice.

Several studies carried out in recent years attribute to curcumin anti-inflammatory, antioxidant, antiviral, antiinfectious, anticarcinogenic activities, thus being a pleiotropic molecule with several cellular targets and mechanisms of action. Its various possible therapeutic applications in arthritis, inflammatory bowel disease, malaria, Alzheimer's and cancer make curcumin a promising substance, yet capable of increasing the efficacy of other therapeutic agents through a synergistic effect. The bioavailability of curcumin is one of the barriers to its use, although drug delivery systems in the form of nanoparticles, micelles and liposomes have been developed with the aim of improving its therapeutic use.

This review summarizes research on curcumin, its targets and its therapeutic applications.

Keywords: curcumin, turmeric, biological properties, therapeutic uses, adverse effects

Agradecimentos

À Professora Lídia e Professora Célia um obrigado pela sua ajuda e disponibilidade.

Aos meus pais, Lídio e Isabel, pela motivação, por todos os esforços e sacrifícios que fizeram para que os meus objetivos fossem sempre alcançados.

Ao meu marido Ricardo, por todo o apoio e ajuda, sem o qual nada disto seria possível.

Ao meu filho Xavier.

À Dr.^a Cilésia e sua equipa, pela disponibilidade que tiveram durante o Estágio em Farmácia Comunitária.

Um obrigado a todas as pessoas que, de alguma forma, contribuíram para que o meu percurso fosse feito com sucesso.

Abreviaturas

5-LOX	5-lipoxigenase
AAPK	Proteína Cinase Ativada por Autofosforilação
AATF-1-N	Acetiltransferases-1 de Arilamina
AhR	Recetor de Hidrocarboneto de Arilo
AINE	Anti Inflamatório Não Esteróide
AP-1	Proteína Ativadora 1
AR	Recetor de Androgénios
ARE	Elemento de Resposta Antioxidante
Bcl-2	Proteína 2 de Linfomas de Células B
Bcl-xL	Proteína Extra-Grande de Linfomas de Células B
bFGF	Fator Crescimento Fibroblasto Básico
Ca ²⁺ PK	Proteína Cinase Dependente de Ca ²⁺
Cdc2	Proteína Cinase 2 Dependente de Ciclina
CDKI	Cinase Dependente de Ciclina
COX-2	Ciclooxigenase 2
CXCR4	Recetor de Quimiocinas CXC tipo 4
CREB-BP	Proteína de Ligação CREB
CTGF	Fator de Crescimento do Tecido Conjuntivo
CYP	Citocromo P 450
DFF-40	Subunidade do Fator de Fragmentação do DNA 40-kD
DR5	Recetor de Morte Celular 5
ELAM-1	Molécula de Adesão de Leucócitos Endoteliais-1
EPCR	Recetor da Proteína C Endotelial
ERE	Elemento de Resposta Eletrofílica

ER- α	Recetor de Estrogénio Alfa
FAK	Proteína Cinase de Adesão Focal
FGF	Fator de Crescimento de Fibroblastos
FGDP	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
FPT	Proteína Farnesil Transferase
FR	Recetor Fas
GCL	Glutamil Cisteína Ligase
GRAS	Geralmente Reconhecida como Segura
GST	Glutathiona-S-Transferase
H2R	Recetor de Histamina 2
HER-2	Recetor do Fator de Crescimento Epidérmico Humano-2
HGF	Fator de Crescimento de Hepatócitos
HIF-1	Factor Indutível por Hipoxia 1
HIV	Vírus Imunodeficiência Humana
HO-1	Heme Oxigenase 1
HSP-70	Proteína de Choque Térmico 70
IAP-1	Proteína de Apoptose Inibitória-1
ICAM-1	Molécula de Adesão Intracelular-1
IL-1 β	Interleucina 1 β
IKK	Complexo Enzimático Cinase I κ B
iNOS	Sintetase do Óxido Nítrico Indutível
IR	Recetor de Integrina
Keap1	Proteína do tipo Kelch Associada à Proteína Epicloridrina tipo 1
LDL	Lipoproteína de Baixa Densidade
MaIP	Proteína Inflamatória de Macrófagos

MAPK	Proteína Cinase Ativada pelo Mitogénio
MCP	Proteína Quimioatratora de Monócitos
MDRP	Proteína de Resistência a vários fármacos
MIP	Proteína de Inibição da Migração
MMP	Metaloproteínas de Matrizes
NADPH	Nicotinamida Adenina Dinucleótido Fosfato
NF-kB	Fator Nuclear Kappa B
NGF	Fator de Crescimento Neuronal
NQO-1	Quinona Oxiredutase-1
Nrf2	Fator de Transcrição Relacionado com o Fator Nuclear Eritróide 2
OAM	Omeprazol Amoxicilina Metronidazol
ODC	Ornitina Descarboxilase
PAK	Quimioterapia com Protamina
PhpD	Fosfolipase D
PGDF	Fator de Crescimento Derivado de Plaquetas
Pp60c-tk	Pp60c-src Tirosina Cinase
PTK	Proteína Tirosina Cinase
Src-2	Domínio Homólogo Src 2 (que contém o domínio da tirosina fosfatase 2)
STAT	Transdutor de Sinal e Ativador de Transcrição
TF	Fator Tecidual
TNF- α	Fator de Necrose Tumoral α
TMMP-3	Inibidor de Tecido de Metaloproteinase-3
UDP	Uridina Difosfato
UGT	Glucoronil Transferase
uPA	Ativador de Plasminogénio do tipo Urocinase

VCAM-1	Molécula de Adesão de Células Vasculares-1
VEGF	Fator Crescimento Vascular Endotelial
WTG-1	Gene 1 do Tumor de Wilms

Índice:

1	Introdução	11
1.1	Açafrão-da-Índia: <i>Curcuma longa</i> L.....	11
1.1.1	Curcumina.....	11
2	Objetivos	13
3	Métodos.....	14
4	Propriedades Biológicas da Curcumina	15
4.1.	Ação antioxidante	15
4.2.	Ação anti-inflamatória	16
4.3.	Ação antiviral	17
4.3.1	HIV	17
4.4.	Ação antimicrobiana	18
4.4.1.	Ação Antibacteriana.....	18
4.4.2.	Ação antimalárica/antiparasitária.....	19
4.5.	Ação Quimiopreventiva	19
4.6.	Curcumina e Sinergismo.....	25
5	Aplicações Terapêuticas	29
5.1	Doenças Reumáticas	30
5.2	Transplante de Órgãos	30
5.3	Doença cardiovascular	30
5.4	Distúrbios neurodegenerativos.....	31
5.5	Distúrbios Gastrointestinais	31
5.6	Cancro	32
6	Efeitos Adversos da Curcumina.....	34
7	Estratégias para aumentar a atividade biológica e biodisponibilidade	35
8	Conclusão e Perspetivas Futuras.....	37
	Referências Bibliográficas	38

Índice Figuras:

Figura 1.	Estrutura da curcumina.	12
Figura 2.	Alvos Moleculares da Curcumina.	15
Figura 3.	Alvos Moleculares da Curcumina via Nrf2.....	21
Figura 4.	Ação da Curcumina na membrana mitocondrial e apoptose	22
Figura 5.	Alvos da Curcumina no Ciclo Celular.....	23
Figura 6.	Modulação o fator NF-kB pela curcumina	24
Figura 7.	Alvos Moleculares da Curcumina na Angiogénese.....	25
Figura 8.	A atividade terapêutica da curcumina em humanos.	29
Figura 9.	Metabolismo da curcumina.	35

Índice Tabelas:

Tabela 1	Efeito sinérgico da curcumina com agentes quimiopreventivos naturais e sintéticos	27
----------	---	----

1 Introdução

1.1 Açafrão-da-Índia: *Curcuma longa* L.

1.1.1 Curcumina

A curcumina, Fig.1, (1E, 6E) –1,7 – bis (4-hidroxi–3–metoxifenil)–1,6–heptanodieno–3,5–diona, também designada diferuloilmetano, é um pigmento amarelo naturalmente presente no turmérico, isolado a partir de rizomas da planta *Curcuma longa*, da família Zingiberaceae, originária do sudeste asiático e também conhecida como açafrão da Índia.^[1-3]

A curcumina foi isolada pela primeira vez em 1815,^[2] datando de 1937 o primeiro artigo publicado sobre o seu uso em humanos.

O citado artigo referia que pessoas saudáveis injetadas com uma solução intravenosa de curcumina apresentavam esvaziamento rápido da vesícula biliar, o que demonstrou que a curcumina poderia tratar a colecistite subaguda, recorrente ou crónica.^[4]

A curcumina é assim o principal curcuminóide presente no turmérico, sendo atribuído a este composto fenólico vários efeitos benéficos para a saúde e como preventivo de diversas doenças, revelando-se como tal, o componente responsável pela atividade biológica do turmérico.

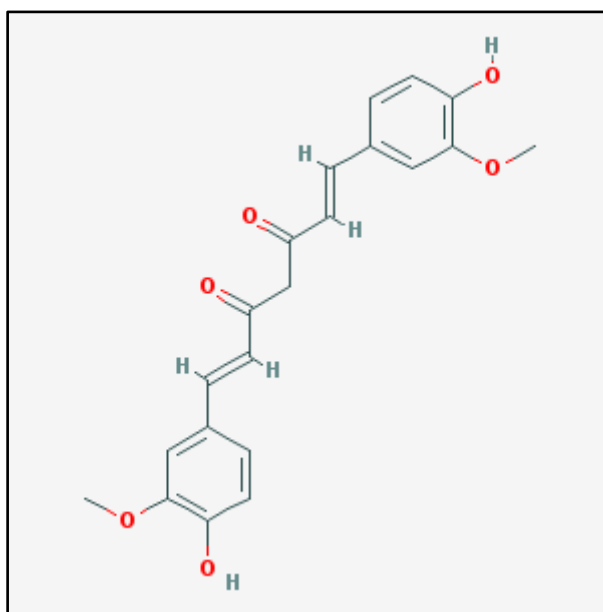


Figura 1. Estrutura da curcumina. [1]

Na medicina Ayurvédica (sistema medicinal da Índia Antiga), o turmérico é usado como tônico e purificador sanguíneo.^[2,5]

São atividades atribuídas à curcumina, a redução do nível de colesterol no sangue, prevenção da oxidação de lipoproteínas de baixa densidade (LDL), inibição da agregação plaquetária, supressão da trombose e enfarte do miocárdio, supressão de sintomas associados à diabetes tipo II, artrite reumatóide, esclerose múltipla e doença de Alzheimer, inibição da replicação do vírus da imunodeficiência humana (HIV), melhoria da cicatrização de feridas, aumento da secreção biliar, proteção contra lesões hepáticas, propriedades anti-leishmaniose e anti-ateroscleróticas, bem como a prevenção e tratamento do cancro. A curcumina é considerada não tóxica, mesmo em doses elevadas, e foi classificada como "geralmente reconhecida como segura" (GRAS) pelo National Cancer Institute.^[2,6-8]

2 Objetivos

O objetivo deste trabalho consistiu em sistematizar a informação disponível sobre a utilização da curcumina na medicina e suas perspectivas futuras.

3 Métodos

Para a realização desta Monografia foi obtida informação a partir de diversas fontes *online*, nomeadamente, Google Scholar, Pubmed, ScienceDirect. Foram utilizados resumos, artigos, periódicos e revisões de artigos.

Foi também utilizado o motor de busca “Google”, assim como ferramentas associadas ao mesmo.

As palavras-chave escolhidas para a pesquisa foram: curcumina, turmerico, propriedades biológicas, aplicações terapêuticas, efeitos adversos, tendo sido utilizadas em português e em inglês.

4 Propriedades Biológicas da Curcumina

A curcumina é uma molécula pleiotrópica com inúmeros alvos e vários mecanismos de ação que incluem a alteração, da atividade de enzimas, da modulação de fatores de crescimento, de cofatores e de outras moléculas.^[4]

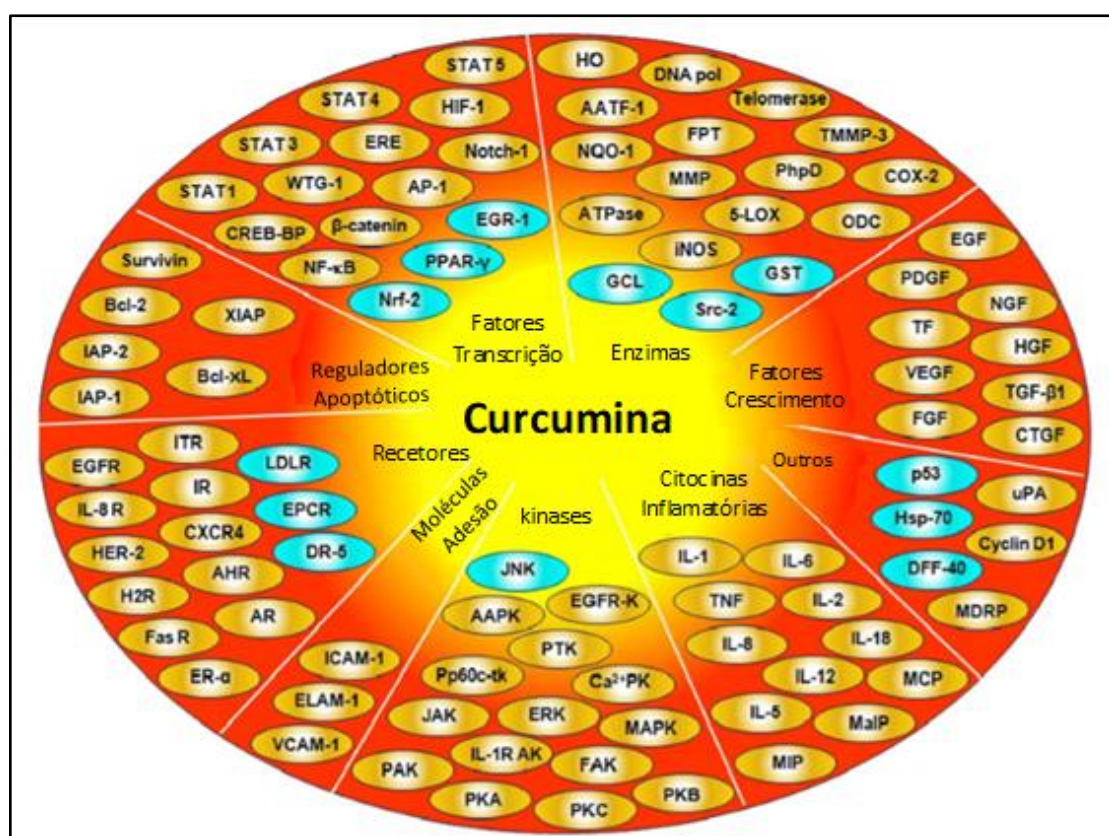


Figura 2. Alvos Moleculares da Curcumina. Adaptado de [6]

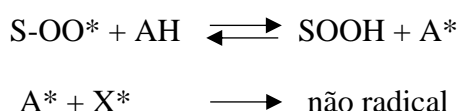
Estes diversos mecanismos de ação atribuem-lhe assim uma variedade de atividades biológicas como as que seguidamente se encontram descritas.

4.1. Ação antioxidante

A maioria dos antioxidantes naturais podem ser classificados com base em dois tipos de compostos, fenol e β-dicetona.^[2,7] A curcumina é um dos poucos antioxidantes que

possuem grupos hidroxilo e β -dicetona na mesma molécula. A sua estrutura inclui dois fenóis e uma forma enol de uma β -dicetona.^[8] Portanto, pode apresentar capacidade de captura de radical e atividade antioxidante por quebra de cadeia.^[7,9]

A Curcumina é um potente antioxidante cujo mecanismo de ação não é completamente conhecido. No entanto, o processo antioxidante não enzimático de um composto fenólico geralmente processa-se da seguinte forma:^[7]



onde S é a substância oxidada, AH é o antioxidante fenólico, A^* é o radical antioxidante, e X^* é outra espécie radical ou a mesma espécie que A^* . Enquanto a primeira reação é reversível, a segunda é irreversível e deve produzir compostos terminais radicais estáveis. A elucidação estrutural dos compostos terminais pode contribuir significativamente para a compreensão do mecanismo antioxidante do grupo fenólico. Foi recentemente demonstrado que a dimerização é um processo de terminação principal da reação radical da própria curcumina.^[7]

A curcumina mostrou efeitos antioxidantes e pró-oxidantes nas reações de radicais de oxigénio. Dependendo das condições experimentais, pode atuar como um eliminador de radicais hidroxilo ou como um catalisador na formação de radicais hidroxilo. O efeito antioxidante da curcumina pode eventualmente resultar da remoção de radicais livres biológicos.^[7]

4.2. Ação anti-inflamatória

A curcumina inibe o metabolismo do ácido araquidónico, atividades da ciclooxigenase e lipoxigenase, citocinas (interleucinas e fator de necrose tumoral), fator nuclear κB (NF- κB) e libertação de esteróides. A curcumina estabiliza as membranas lisossomais e provoca o desacoplamento da fosforilação oxidativa. Possui também uma forte atividade de eliminação de radicais de oxigénio, o que confere propriedades anti-inflamatórias. Em vários estudos realizados com animais, doses de curcumina entre 100-200 mg por quilograma de peso corporal produziram atividade anti-inflamatória. A mesma dose não teve efeitos adversos óbvios sobre os sistemas humanos. A dose

letal oral para 50% da população teste (LD50) em ratinhos é superior a 2,0 g / kg de peso corporal.

Os efeitos da curcumina na expressão, fosforilação e translocação nuclear de componentes proteicos do sistema NF- κ B foram estudados recorrendo aos métodos de Western blot e de imunofluorescência, respetivamente. Os resultados indicaram que a curcumina reprime a indução de NF- κ B induzida por IL-1 β por inibição da fosforilação da proteína inibitória κ B α (I κ B α), degradação de I κ B, pFD de fosforilação e translocação nuclear de p65. A curcumina também inibiu a estimulação induzida por IL-1 β da proteína cinase B Akt . Estes efeitos relacionam-se com a regulação negativa de alvos de NF- κ B, incluindo COX-2 e MMP-9. Dados semelhantes foram obtidos quando os condrócitos foram estimulados com TNF- α . A curcumina também reverteu a indução de IL-1 β induzida pela regulação da expressão do recetor de colagénio tipo II e β 1-integrina. Estes resultados indicam que a curcumina pode ser um agente nutricional anti-inflamatório que ocorre naturalmente, usado para o tratamento da osteoartrite através da supressão das vias de sinalização catabólicas IL- β / TNF- α mediadas por NF- κ B em condrócitos. A curcumina atua por diversos mecanismos anti-inflamatórios em vários locais ao longo da via inflamatória.

Refira-se ainda que a presença da região β -dicetona entre os dois grupos fenilo foi considerada importante para a atividade anti-inflamatória.^[7]

4.3. Ação antiviral

A curcumina exibe uma extensa atividade antiviral, como por exemplo, contra o vírus do papiloma humano (HPV), vírus Influenza, vírus da Hepatite B (HBV), vírus da Hepatite C (HCV), adenovírus, vírus do Herpes simplex tipo 1 (HSV-1), e ainda o vírus de imunodeficiência humana de tipo 1 (HIV-1).^[10]

4.3.1 HIV

Os antioxidantes de origem vegetal podem oferecer proteção contra replicação viral e morte celular associada ao stress oxidativo em doentes com síndrome de imunodeficiência adquirida, HIV. A curcumina pode inibir a HIV 1-integrase, HIV-1 e HIV-2 protease e a expressão genética de células com infeção aguda ou crónica. A

curcumina também pode inibir a ativação induzida pelo lipopolissacarídeo de NF- κ B, um fator envolvido na ativação e replicação do HIV-1.^[7]

4.4. Ação antimicrobiana

A curcumina é usada tradicionalmente como agente antimicrobiano e também como repelente de insetos.

Diversos estudos demonstraram o largo-espectro de atividade antimicrobiana da curcumina, como agente antibacteriano, antifúngico e antimalárico.^[10]

4.4.1. Ação Antibacteriana

A estabilidade e formação de protofilamentos FtsZ são fatores cruciais para a citocinese bacteriana e são considerados possíveis alvos para agentes antibacterianos.^[10]

A curcumina reprime a citocinese de *B. subtilis* por indução de filamentação. Também sem afetar significativamente a segregação e organização dos nucleóides, demonstrou supressão marcada da formação do anel z citocinético em *B. subtilis*. Demonstrou-se que a curcumina reduz o agrupamento de protofilamentos FtsZ associados à capacidade de ligação de FtsZ com uma constante de dissociação de 7,3 μ M. Demonstrou-se ainda que a curcumina, pode possivelmente suprimir a proliferação celular bacteriana sendo um dos prováveis mecanismos de ação antibacterianos.^[10]

Um estudo do efeito da curcumina sobre *E. coli* e *B. subtilis* demonstrou que o efeito inibitório da polimerização FtsZ pode suprimir a montagem FtsZ levando a rutura da divisão celular procariótica.^[10]

Além disso, a curcumina mostrou possuir significativa atividade antibacteriana com valores de MIC entre 5 e 50 μ g / mL em 65 ensaios de *Helicobacter pylori*.^[10] A curcumina também tem um efeito inibitório na ativação de NF- κ B e como resultado da libertação de IL-8 e dispersão de células, o que levou a uma redução da inflamação do tecido gástrico para *H. pylori*, inibe a degradação de I κ B α , a atividade de Fator nuclear kappa B, ligante do DNA (NF κ B) e das subunidades α e β da cinase I κ B (IKK α e β). A curcumina mostrou um índice terapêutico mais eficaz do que a terapia tripla convencional de *H. pylori* em MMP-3 e MMP-9 através da redução da ativação da proteína 1 e da ativação da molécula pró-inflamatória em tecidos gástricos infetados com *H. pylori*. Um estudo *in vivo* do efeito antibacteriano da curcumina em *H. pylori*

em comparação com o tratamento com OAM (Omeprazol, Amoxicilina e Metronidazol) revelou pouca atividade para erradicação de *H. pylori* (5,9% contra 78,9% para o tratamento com OAM).^[8] A redução da produção de citocinas inflamatórias não foi relatada em doentes infetados com *H. pylori* tratados com curcumina. Outro estudo *in vivo* com terapia não-antibiótica de 1 semana composta de curcumina, pantoprazol, N-acetilcisteína e lactoferrina contra a infecção por *H. pylori* não foi eficaz para a erradicação de *H. pylori*.^[8] No entanto, a diminuição dos critérios imunológicos de inflamação gástrica e sintomas dispépticos foi relatada após 2 meses de tratamento.^[10]

4.4.2. Ação antimalárica/antiparasitária

Estudos realizados com o intuito de avaliar a atividade antimalárica, demonstraram que extratos de curcumina, dimetoxicurcumina e bisdesmetoxicurcumina, isolados do rizoma, inibiram cerca de 50% do crescimento de *Plasmodium falciparum in vitro*, em concentrações de 3 a 4,2 μ g mL⁻¹.

O mecanismo de ação que tem vindo a ser proposto é a indução da morte de eritrócitos pelo aumento de Ca²⁺ citoplasmático e formação de ceramidas, o que leva a alterações na membrana, tornando os eritrócitos alvo de fagocitose por macrófagos.

Várias espécies do parasita causador de leishmaniose, apresentaram inibição do crescimento quando tratadas com curcumina.

A curcumina apresentou ainda inibição do crescimento de *Trypanosoma brucei*, sendo mais eficaz para as formas sanguíneas do que para as formas procíclicas.^[5]

4.5. Ação Quimiopreventiva

A quimioprevenção, é a capacidade que algumas substâncias têm de intervir nos estágios iniciais do cancro antes do início do estágio invasivo deste. Estas substâncias consideradas não tóxicas, como é o caso da curcumina, são administradas a indivíduos saudáveis que possam apresentar maior risco de cancro. Alguns exemplos de possíveis agentes quimiopreventivos presentes nos alimentos são o galato de epigallocatequina em chá verde, a curcumina presente no açafrão e a genisteína em soja. A curcumina demonstrou uma ampla gama de atividades quimiopreventivas em modelos

carcinogênicos pré-clínicos de cancro de cólon, duodeno, estômago, mama, oral e pele.^[7]

Muitos estudos realizados recentemente por diversos grupos de investigação a nível mundial, sugerem o uso da curcumina como uma substância com propriedades quimiopreventivas e que tanto pode minimizar os efeitos adversos e secundários de diversos medicamentos quimioterapêuticos.^[11]

A curcumina foi recentemente considerada por oncologistas como um potencial quimiopreventivo de 3^a geração.^[13]

A curcumina apresenta vários mecanismos quimiopreventivos como o aumento de atividade de enzimas de desintoxicação de fase 2 do metabolismo, incluindo glutathione transferase e a NADPH quinona oxiredutase. Também inibe as enzimas de fase 1 ativadoras, como o citocromo P450 1A1. No caso do cancro do cólon, a curcumina apresentou diversas atividades metabólicas, celulares e moleculares, incluindo a inibição da formação de ácido araquidónico e seu metabolismo em eicosanóides.^[7]

A curcumina apresenta capacidade de modulação de diversas vias ou alvos, como indução de enzimas de fase II, através da ativação do fator Nrf2, indução de apoptose, inibição da progressão do ciclo celular, inibição do fator NF-kB, inibição da angiogénese, modulação de sirtuinas, modulação de micro RNAs, modulação da permeabilidade intestinal e resposta imunitária.^[12]

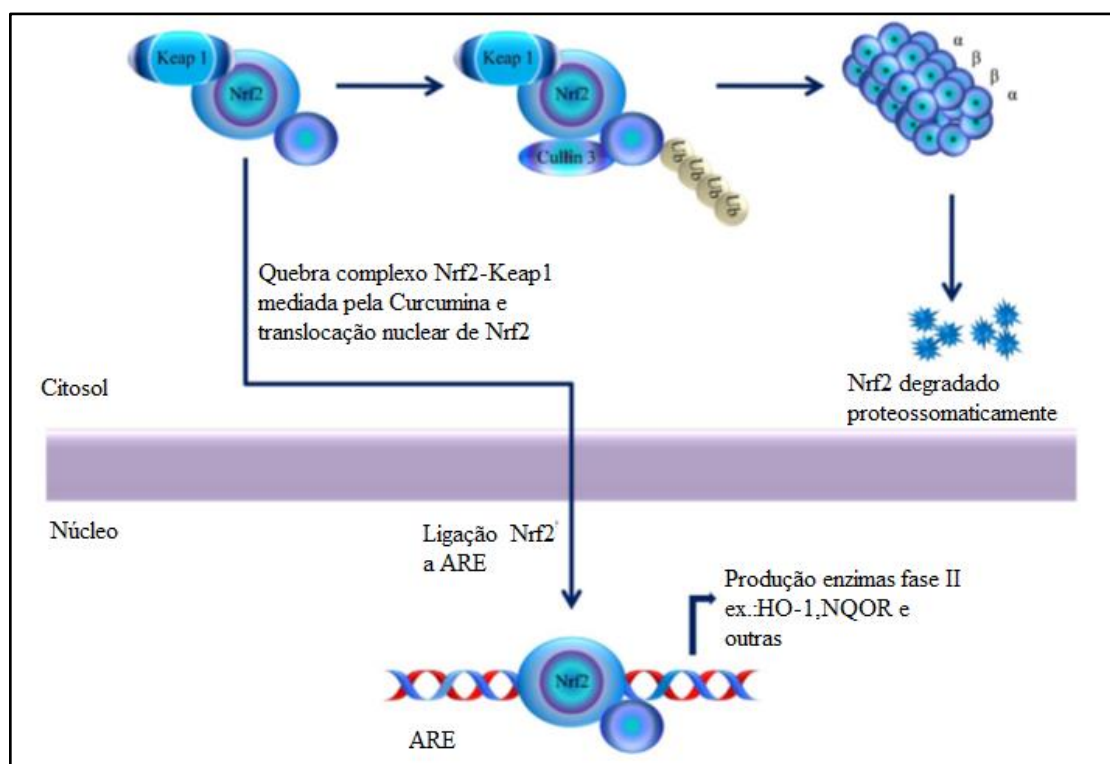


Figura 3. Alvos Moleculares da Curcumina via Nrf2- adaptado de [12]

Relativamente à modulação do recetor de hidrocarboneto de arilo (AhR), existem estudos contraditórios, alguns em que a curcumina diminui a indução de CYPs (CYP3A2, CYP2E1, CYP1A), diminuindo assim a atividade catalítica das mesmas e outros em que a translocação nuclear de AhR levou a um aumento de expressão de CYP1A1 e sua atividade catalítica.

Tendo em conta estas contradições, devem ser efetuados mais estudos no contexto de modulação de AhR e CYPs.^[12]

A indução de enzimas de fase II, incluindo heme oxigenase-1 (HO-1), UDP glucoronil-transferase (UGT), glutathione S-transferase (GST), e quinona oxidoreductase (NQOR) podem suprimir ou inibir a carcinogénese.^[12]

Os genes que codificam estas enzimas contêm elementos de resposta antioxidante (ARE), que estão sob a regulação rigorosa de Nrf2, um fator de transcrição, que está associado a outro repressor, a proteína do tipo Kelch associada à proteína epiclorigrina tipo 1 (Keap 1). Além de atuar como um repressor, Keap1 também promove a

degradação mediada por ubiquitina de Nrf2. A curcumina e outros indutores de Nrf2, são conhecidos por quebrar o complexo Nrf2-Keap I, conduzindo à translocação de Nrf2 para o núcleo, onde este se liga sobre ARE, e ativa a transcrição de enzimas de fase II (Fig3).^[12]

O mecanismo bioquímico exato pelo qual a curcumina ativa a cascata de Nrf2 não está atualmente bem estabelecido. No entanto, um número crescente de evidências sugerem o envolvimento da proteína cinase ativada por mitogénio (MAPK) na indução de Nrf2 mediada por curcumina.^[12]

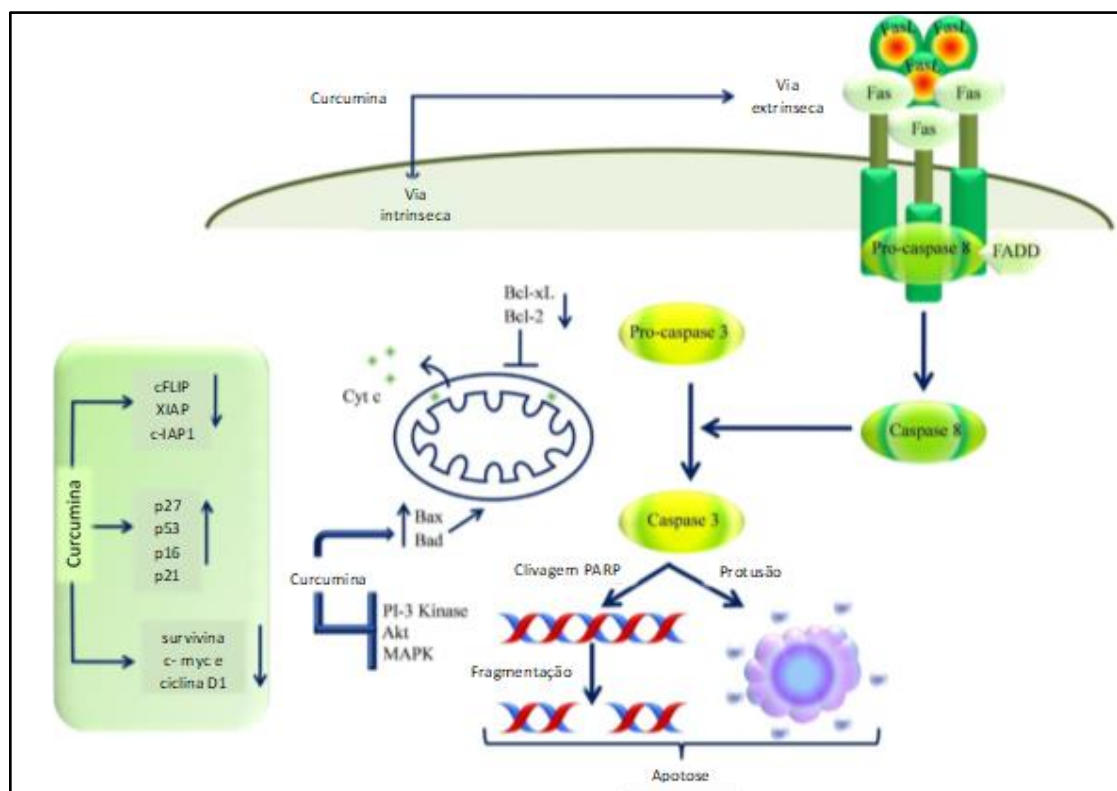


Figura 4. Ação da Curcumina na membrana mitocondrial e apoptose adaptado de [12]

Além do envolvimento da curcumina na apoptose e autofagia, esta também é conhecida por inibir a progressão do ciclo celular. Vários estudos demonstram paragem do ciclo celular, em resultado da modulação de reguladores do ciclo celular, como regulação positiva de inibidores da cinase dependente de ciclina (CDKIs), como por exemplo p16,p21,p27 e p53 e regulação negativa da ciclina B1, ciclina D, ciclina E, Cdc2, NF-κB e iNOS (Fig5).^[12-14]

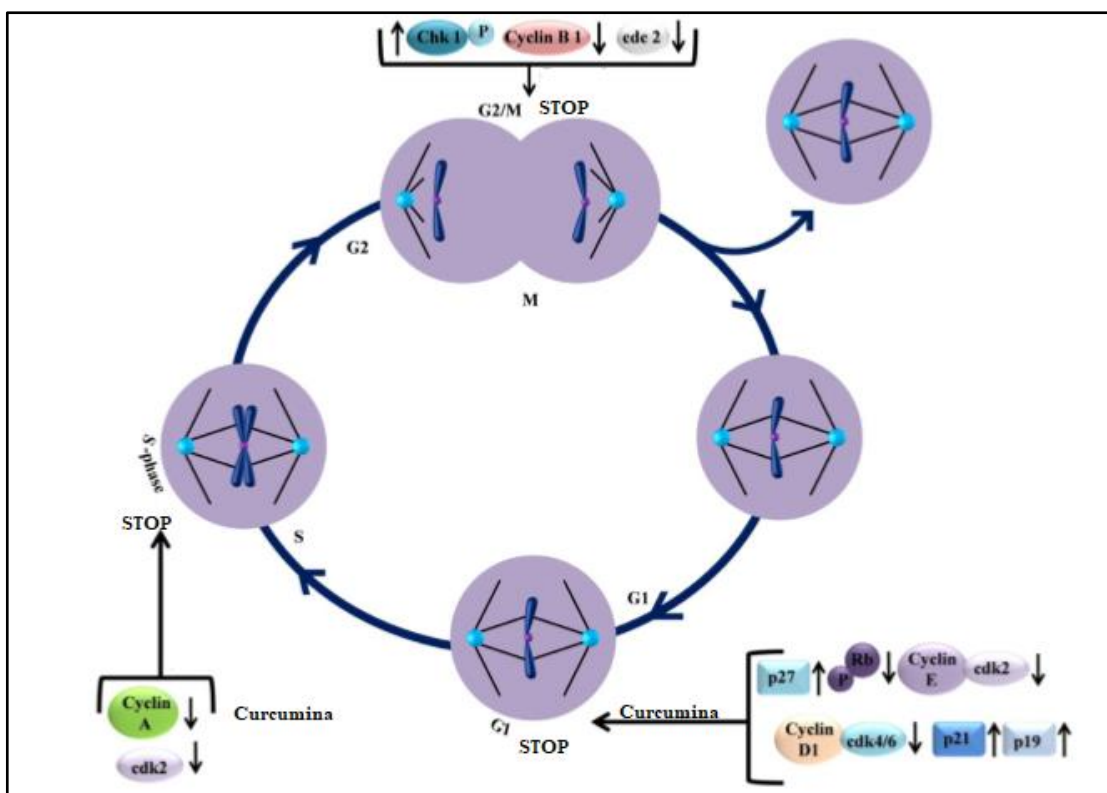


Figura 5. Alvos da Curcumina no Ciclo Celular- adaptado de [11]

O fator de transcrição NF-κB rege um grande número de vias de sinalização celular, que estão associadas ao cancro.

Durante a carcinogénese, o fator NF-κB tem como alvos citocinas, moléculas pró-inflamatórias, fatores de crescimento, moléculas de adesão celular, oncogenes e proteínas pró-/anti-apoptóticas. O fator NF-κB funcionalmente ativo existe como um heterodímero constituído por subunidades da família Rel (proto-oncogene), que são mantidos inativos pelas proteínas inibitórias conhecidas como as IκBs. Vários estímulos

extracelulares causam fosforilação mediada pelo complexo enzimático cinase I κ B e subsequente ubiquitinação de I κ Bs, seguido pela sua rápida degradação através dos proteossomas. Os NF- κ B livres resultantes sofrem translocação para o núcleo, onde se ligam às regiões específicas promotoras de genes alvo e ativam a sua expressão. Várias evidências revelaram prevenção/atenuação de fosforilação de I κ Bs mediada pela curcumina, levando assim a inativação mediada da expressão de NF- κ B (Fig6).^[12,14]

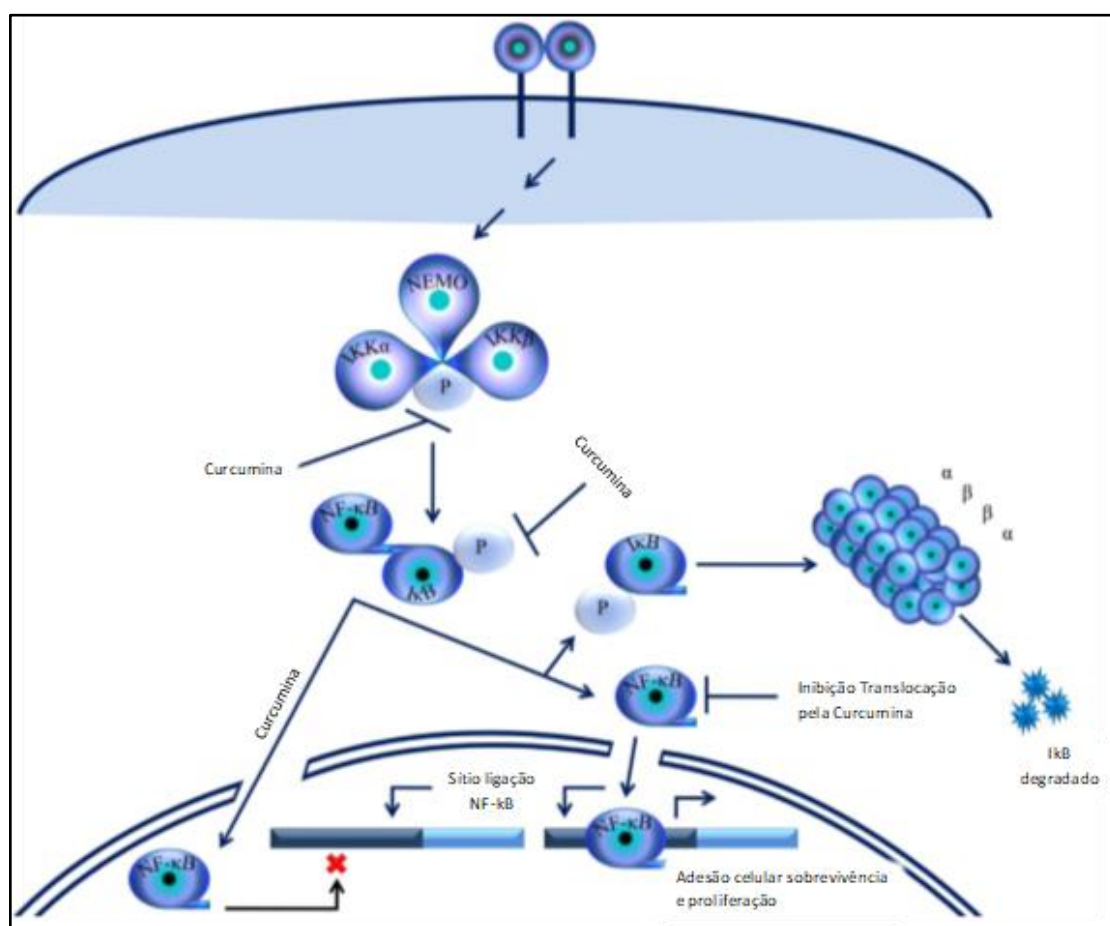


Figura 6. Modulação o fator NF- κ B pela curcumina- adaptado de [12]

A angiogênese é o processo de formação de novos vasos sanguíneos a partir de vasculatura pré-existente, sendo um evento importante no crescimento, sobrevivência e assim, metástase de células cancerígenas. As etapas importantes para a dispersão do cancro, requerem proteínas angiogénicas e metastáticas, incluindo metaloproteinases de matrizes (MMPs), VEGF (fator de crescimento vascular endotelial], fator de crescimento de fibroblastos (bFGF), fator de crescimento derivado de plaquetas

(PGDF) e outros. Uma vez que, para a ocorrência da angiogênese são necessários fatores de crescimento, oxigênio e outros nutrientes para as células tumorais crescerem, a sua inibição tornou-se crucial como estratégia para a erradicação do cancro. Uma série de estudos *in vitro* e *in vivo* revelaram inibição de resposta angiogênica mediada pela curcumina, como consequência da regulação negativa de proteínas angiogênicas, incluindo VEGF, angiopoietina 1, angiopoietina 2, PDGF, COX-2, fator indutível por hipoxia (HIF)-1a, fator de crescimento transformante (TGF) - β e bFGF (Fig7).^[12,14]

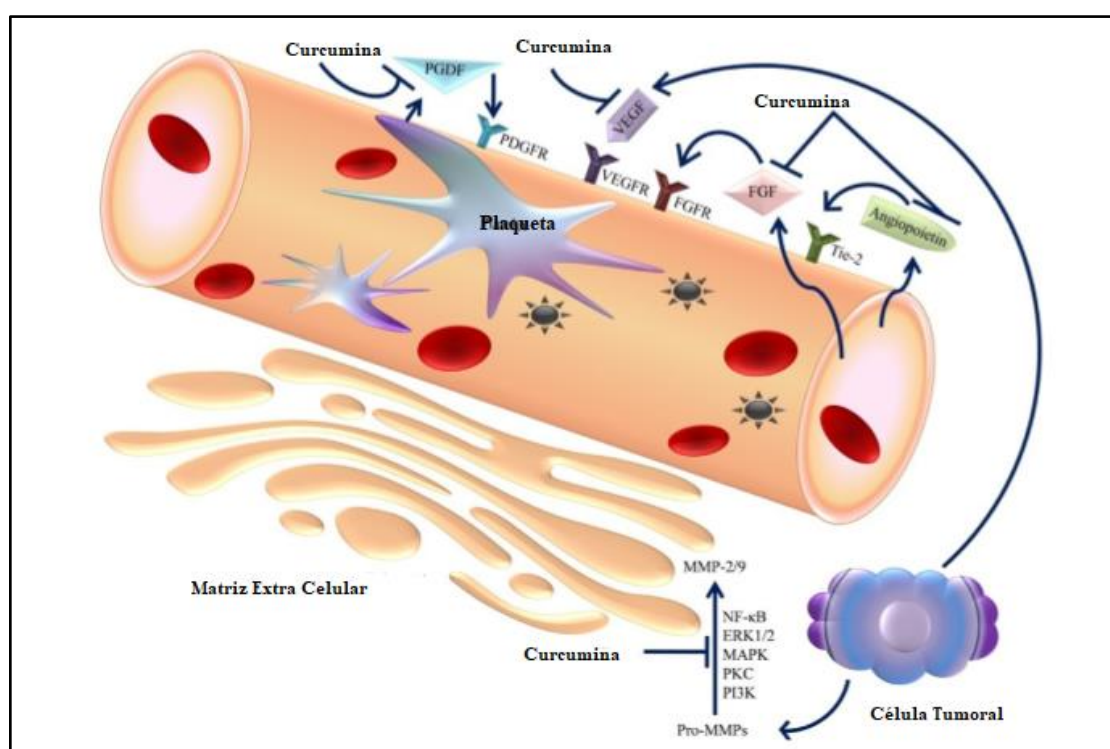


Figura 7. Alvos Moleculares da Curcumina na Angiogênese Adaptado de [12]

4.6. Curcumina e Sinergismo

A curcumina tem demonstrado possuir efeito sinérgico quando utilizada em simultâneo com diversos grupos farmacoterapêuticos.^[8,12]

Embora haja progresso no desenvolvimento de agentes antibacterianos, existe ainda necessidade de encontrar novos agentes devido ao constante desenvolvimento de bactérias resistentes a múltiplos fármacos.

A atividade sinérgica da combinação de curcuminóides e ampicilina demonstrou redução acentuada na MIC de ampicilina contra *S. aureus*. A bacteriocina subtilosina isolada de *B. amyloliquefaciens* em combinação com curcumina encapsulada revelou sinergia parcial contra estirpes e tipo selvagem e sensíveis à nisina de *L. monocytogenes*. Outro estudo *in vivo*, em que se utilizou 500 µg / disco de curcumina contra isolado de *S. Aureus* foi demonstrada a atividade sinérgica com os agentes antibacterianos cefixima, cefotaxima, vancomicina e tetraciclina. Os resultados provaram que o consumo de açafrão durante o tratamento de infecções provocadas por *S. aureus*, pode ser bastante útil. O efeito sinérgico da curcumina com ciprofloxacina contra MRSA também foi relatado, embora haja evidência de atividade antagônica contra a *Salmonella enterica serovar Typhi* e a *Salmonella enterica serovar Typhimurium* em combinação com a ciprofloxacina.^[10]

Os complexos metálicos produzidos com agentes antimicrobianos e curcumina, são outro exemplo de atividade sinérgica da curcumina uma vez que esta potencia o efeito do agente antimicrobiano aumentando a força de ligação às paredes bacterianas.

Complexos de curcumina com nanopartículas de cobalto mostraram aumento da atividade antibacteriana contra *E. coli*. A produção de filmes de nanocompósito de prata impregnados com curcumina mostraram atividade antibacteriana mais acentuada contra *E. coli*. Demonstrou-se que a atividade bactericida de películas de nanocompósito de prata de carboximetilcelulose de sódio (SCMC SNCFs) como agente antibacteriano foi melhorada pela presença de curcumina com SNCFs.^[10]

Embora o progresso no tratamento do cancro seja considerável, os efeitos adversos e resistência a alguns fármacos continuam a ser um desafio. Para ultrapassar estes problemas tem sido utilizada quimioterapia combinada, usando dois ou mais fármacos com mecanismos de ação diferentes, permitindo obter melhores resultados relativamente à monoterapia.^[12]

Um grande número de estudos demonstram que a curcumina possui interações sinérgicas quando administrada com outros medicamentos anticancerígenos.^[10]

Na tabela 1, são enumeradas interações sinérgicas da curcumina com quimiopreventivos naturais e sintéticos, assim como o modelo experimental, alvos/vias envolvidos e seus efeitos.

Tabela 1. Efeito sinérgico da curcumina com agentes quimiopreventivos naturais e sintéticos. Adaptado de [12].

Fármaco	Modelo Experimental	Via/Alvo celular	Efeito
5-Fluorouracil	Linhas celulares do cancro colorretal HT29, SW480 e SW742, Linhas celulares NT8e do carcinoma espinho-celular	Cox-2, NF-kB, Bcl-2, Bax, Caspase-3, PARP, ciclinas (D1, E2, B1 e A2), CDK2, p21 e EGFR-ERK1/2	Aumento do número de células hipodiplóides e fragmentação de DNA, diminuição da viabilidade celular, apoptose, paragem do ciclo celular
Bleomicina	linhas celulares Ntera-2 do carcinoma do testículo	Bax, Bcl-2, Cyt C, Caspase-3, 8 e 9	Apoptose
Celecoxib	Células aderentes Osteoartrite sinovial	Cox-2	Apoptose e inibição do crescimento celular
Cisplatina	Células carcinoma pulmonar de células não pequenas	Timidina Fosforilase	Destabilização de mRNA e proteínas envolvidas no mecanismo de inativação MKK1/2-ERK1/2 levando a perda de viabilidade
Citarabina	Células leucemia primária	Genes multi resistentes a fármacos MDR1, BCRP, LRP e FLT3	Perda de viabilidade
Galato de Epigalocatequina	Células PC3	P21	Fase S e G2/M seguido de inibição do crescimento celular
Gemcitabina	BxPC3 e Panc-1 células carcinoma pancreático	NF-kB e STAT-3, Cox-2	Diminuição viabilidade celular
Paclitaxel	células LN18 e U138MG do glioblastoma multiforme	Caspase-8, Bid, Bax, Bcl-2, Smac e factor indutor da apoptose, NF-kB, MMP-2/-9, VEGF, b-FGF, CD31, Survivin, Akt, ICAD, C OX-4	Apoptose, inibição de proliferação, invasão e angiogénese
Resveratrol	Células Hepa 1-6 carcinoma hepatocelular	Caspase-3, -8 e 9, XIAP e survivin	Formação de ROS seguido de apoptose

Docetaxel	linhas celulares C4-2B do cancro da próstata resistente à castração	PI3K/Akt	ER-Stress seguido de apoptose
Tamoxifeno	células MCF-7, MCF-7/LCC2 e LCC9 do cancro mama	Akt/mTOR sinalizador, NF- κ B, Bcl-2 e Bcl-XL, p21, Ciclina D1, c-Myc	Paragem do ciclo celular seguida de apoptose
Carboplatina	Linhagens celulares Y79 e Weri-Rb1 de retinoblastoma humano	Caspase-3	Apoptose e paragem do ciclo celular
Etoposido	Linhagens celulares Y79 e Weri-Rb1 de retinoblastoma humano	Caspase-3, Bax, Bcl-2, p10 e p53	Apoptose e paragem do ciclo celular
Vincristina	Linhagens celulares Y79 e Weri-Rb1 de retinoblastoma humano	Caspase-3	Apoptose e paragem do ciclo celular
Ácido Docosaheptaenóico	células SK-BR-3, MDA-MB-231, MDA-MB-361, MCF-7 e MCF10AT do cancro da mama	Genes envolvidos na progressão do ciclo celular e apoptose, metástase e adesão celular	Apoptose, paragem do ciclo celular e inibição de metástases
Apigenina	Células A549	P53, Bcl-2, Bax, Ciclina B1 e D1, tubulina	Paragem do ciclo celular, indução de hipoploidia, destruição de microtúbulos levando a morte celular
Triptolide	células OVAR3, SKOV3, H8910 e A2780 de cancro do ovário	Hsp27 e Hsp70	Paragem do ciclo celular, formação de ROS perda de potencial de membrana mitocondrial levando a apoptose
Naringenina	células THP-1 da leucemia mielóide aguda	P53, Akt, JNK, ERK1/2	Apoptose e paragem do ciclo celular
Quercetina	células MGC-803 do carcinoma gástrico	Akt, ERK, Citocromo C	Perda de potencial da membrana mitocondrial
α -tomatine	células PC3 do cancro da próstata	Akt, ERK1/2, Bcl-2	Inibição crescimento e apoptose
Genisteína	células PC3 do cancro da próstata	HIF-1 α , Ahr proteína translocação nuclear, VEGF, Caspase-3 e 7	Paragem do ciclo celular e apoptose

5 Aplicações Terapêuticas

Nos últimos anos houve um aumento significativo do número de ensaios clínicos, nos quais a curcumina se tem revelado efetiva, em situações de artrite reumatoide, doença inflamatória do intestino e outros distúrbios gastrointestinais, transplante de órgãos, doenças neurodegenerativas, obesidade, diabetes, diversos cânceros como cólon, estômago, mama, pulmão e pele.^[4,6,8]



Figura 8. A atividade terapêutica da curcumina em humanos. Adaptado de [6]

5.1 Doenças Reumáticas

A curcumina apresenta propriedades anti-inflamatórias, sendo assim possível a sua utilização em doenças debilitantes como é o caso da artrite reumatoide.

Estudos demonstram um efeito anti-reumático da curcumina semelhante a alguns AINEs, sendo considerada uma opção válida no tratamento de diversas doenças reumáticas, face à segurança que a mesma oferece.^[4]

5.2 Transplante de Órgãos

Devido á sua capacidade de modular a resposta imune, a curcumina pode ser utilizada como imunomodulador após transplante de órgãos.

Um estudo demonstrou que a curcumina regula a atividade da enzima antioxidante heme oxigenase-1, melhorando assim a função renal após transplante.^[4]

Outro estudo randomizado e controlado com placebo, revelou que os doentes aos quais foi administrada curcumina durante um mês após transplante renal cadavérico, mostraram uma melhor função renal, verificando-se diminuição dos níveis de creatinina após dois e trinta dias de tratamento; foi ainda verificado uma diminuição de rejeições aos seis meses pós transplante.^[4]

5.3 Doença cardiovascular

A aterosclerose é outra situação clínica que pode ser tratada com a curcumina.

Um estudo, no qual foram administrados diariamente 500 mg de curcumina durante uma semana verificou-se uma diminuição significativa de 33% nos peróxidos lipídicos, um aumento de 29% nos valores de colesterol HDL e uma diminuição de 12% no colesterol total.^[4]

Outro estudo demonstrou que apenas 10 mg de curcumina administrados duas vezes ao dia diminuiriam valores de LDL no soro e aumentaram os valores de HDL, mostrando assim a eficácia da curcumina no tratamento de hipercolesterolemia.^[4]

5.4 Distúrbios neurodegenerativos

Estudos demonstram que a curcumina pode desempenhar um papel preventivo em patologias do foro neurológico.^[4,8]

Diversos estudos com roedores provam a capacidade neuroprotetora da curcumina em doenças neurodegenerativas, especialmente na Doença de Alzheimer e Parkinson.^[8]

Há evidências que revelam a capacidade da curcumina se ligar às placas β -amilóides, reduzindo assim a carga da placa, e atrasando a progressão da doença de Alzheimer.^[4,8,15,16]

Num estudo com 1010 idosos asiáticos sem alterações cognitivas graves, foi demonstrado que aqueles que consumiram curcumina "ocasionalmente", "muitas vezes" ou "muito frequentemente" obtiveram pontuações significativamente maiores no exame do estado mental (questionário de triagem que permite detetar primeiros sinais de demência) comparativamente com aqueles que "nunca" ou "raramente consumiram". Este estudo pode ser considerado inespecífico para a associação da curcumina e do funcionamento cognitivo, mas pode servir para impulsionar a realização de mais experiências no sentido de se verificar a capacidade da curcumina no tratamento deste tipo de patologia.^[4]

5.5 Distúrbios Gastrointestinais

A curcumina demonstrou efeitos terapêuticos em doentes que sofrem de doença inflamatória intestinal. A doença de Crohn e a colite ulcerosa são doenças debilitantes e a longo prazo a inflamação aumenta o risco de cancro colo-rectal.

A título ilustrativo, refere-se um estudo realizado com cinco doentes com colite ulcerosa, a quem foram administrados 550mg de curcumina (duas vezes ao dia durante o 1º mês e três vezes ao dia durante o 2º mês) associada a corticosteroides e a ácido 5-aminosalicílico.^[4]

Ao fim dos dois meses de tratamento, todos os doentes relataram melhoras significativas dos sintomas, e quatro dos cinco doentes deixaram o tratamento com

corticosteroides ou com o ácido 5-aminosalicílico, ou diminuíram a dose de ácido 5-aminosalicílico como resultado da melhoria dos sintomas.

Um estudo semelhante foi realizado abrangendo doentes com doença de Crohn. Os doentes relataram a diminuição dos sintomas nos meses seguintes ao início do tratamento, descrevendo fezes mais sólidas, movimentos intestinais menos frequentes e diminuição de dor abdominal e cólicas.^[4]

Os resultados dos estudos referidos anteriormente foram apoiados pela evidência de dados laboratoriais, verificando-se que após dois meses de tratamento com curcumina, marcadores inflamatórios como a taxa de sedimentação de eritrócitos e os níveis de proteína C reativa voltaram aos valores normais. Foi ainda demonstrada a capacidade da curcumina em prevenir a recaída da colite ulcerosa quando utilizada como terapia de manutenção por seis meses. Em associação com a sulfassalazina ou com a mesalazina (fármacos usados principalmente no tratamento da colite ulcerosa e doença de Crohn), a curcumina conduziu a uma taxa de recaída de 4,7% em comparação com 20,5% sem curcumina.^[4]

5.6 Cancro

Esta é uma das possíveis aplicações da curcumina mais estudada.

Existem ensaios clínicos com a curcumina para tratar vários tipos de cancro: pancreático, hepatocelular, gástrico, mama, próstata, pele, pulmão e cólon, bem como mieloma múltiplo.

Vários estudos têm demonstrado efeitos similares de curcumina e Docetaxel para o cancro de ovário, bem como curcumina e oxaliplatina para o cancro de cólon. Estudos que investigam o uso de docetaxel e curcumina como possíveis tratamentos para o cancro de mama mostraram que a curcumina pode ser bem tolerada em conjunto com a quimioterapia.

Um estudo realizado com 85 doentes do sexo masculino, sujeitos a biópsias de próstata por apresentarem aumento do valor de PSA, mostrou que aqueles que tomaram uma combinação de curcumina e flavonóides durante seis meses obtiveram níveis significativamente mais baixos de PSA.^[4] Este estudo demonstrou que a curcumina pode desempenhar um papel na supressão da produção de PSA.

A curcumina também foi bem tolerada em doses de até 12 g por dia em doentes em tratamento por mieloma múltiplo.^[4] A curcumina também demonstrou diminuir os fatores de risco para cancro de pulmão. Um estudo efetuado com 16 fumadores crónicos, e 6 não fumadores como controlo, após administração de 1,5 g de curcumina por dia durante 30 dias, permitiu observar uma redução significativa nos mutagénicos excretados na urina, enquanto no grupo controlo não houve alterações na excreção. O tratamento com curcumina neste estudo foi bem tolerado, e não houve alterações a nível de AST, ALT, glicémia, creatinina ou perfil lipídico observado.^[4]

6 Efeitos Adversos da Curcumina

Os riscos associados ao uso da curcumina parecem ser mínimos.

Alguns estudos demonstram que doentes aos quais foram administradas doses de 8 g por dia de curcumina por três meses, os efeitos adversos foram pouco significativos.

Doses superiores a 8g/dia tornam-se impraticáveis pela limitação do número de cápsulas que seria necessário administrar, da mesma forma que os efeitos adversos também aumentam com o aumento do número de cápsulas e seu tamanho.

À semelhança de outros suplementos e medicamentos, a tolerância e aceitação da curcumina diminui com o aumento da dose.

Os efeitos adversos dose-dependentes relatados traduzem-se em distúrbios do foro gastrointestinal, fezes soltas, inchaço, refluxo, desconforto abdominal e estão normalmente associadas a ingestão de doses superiores a 4g/dia.^[4]

7 Estratégias para aumentar a atividade biológica e biodisponibilidade

O potencial da curcumina encontra-se limitado devido à sua baixa biodisponibilidade, insuficiente solubilidade em solventes aquosos, fraca absorção, metabolismo e eliminação rápidos.

As vias metabólicas principais da curcumina são a conjugação e a redução. A curcumina obtida por via oral sofre conjugação, o que resulta na formação de glucuronido e sulfatos de curcumina no intestino e no fígado, enquanto a curcumina administrada por via intraperitoneal ou sistêmica transforma-se em hexahidrocurcumina e octahidrocurcumina por redução.^[2]

A curcumina é inicialmente transformada em dihidrocurcumina e tetrahidrocurcumina e estes compostos são convertidos em conjugados monoglucurônicos, sendo os principais metabolitos o glucuronido de curcumina, glucuronido de dihidrocurcumina e glucuronido de tetrahidrocurcumina sendo estes menos ativos.^[2,13]

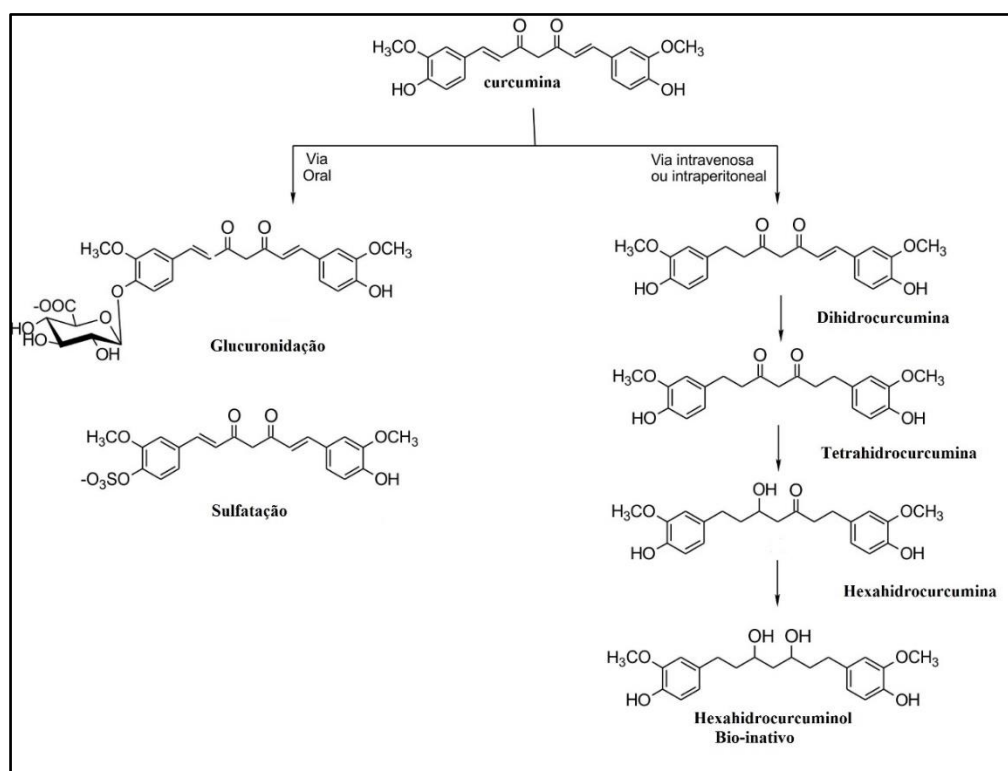


Figura 9. Metabolismo da curcumina. Adaptado de [2]

Devido à sua natureza hidrofóbica a curcumina revela uma reduzida biodisponibilidade. Para contornar este problema têm sido estudadas várias estratégias como o uso de adjuvantes (como a piperina) que interferem com a glucuronidação, o uso de nanopartículas de curcumina, curcumina lipossomal, uso de curcumina em complexo lipossomal e o uso de análogos estruturais de curcumina.^[10,12]

O uso de piperina diminui a eliminação e *clearance* da curcumina, contribuindo assim para o aumento da biodisponibilidade em 154% em ratos e de 2000% em humanos, sem observação de efeitos adversos. No entanto, a piperina é considerada um inibidor do metabolismo e provoca toxicidade quando associada a alguns fármacos o que pode limitar a biodisponibilidade da curcumina.^[12]

Várias estratégias de sistemas de administração de fármacos através da nanotecnologia na forma de nanopartículas lipídicas sólidas, nanogéis, nanoemulsões, nanopartículas poliméricas, micelas, lipossomas têm sido propostos para melhorar a veiculação, atividade biológica e biodisponibilidade da curcumina.^[12,17]

As nanopartículas de curcumina mostraram uma solubilidade melhorada, maior dispersão na água, levando assim a uma maior atividade.^[10]

8 Conclusão e Perspetivas Futuras

A curcumina, objeto de estudo deste trabalho, tem revelado um conjunto de resultados promissores, quer em ensaios pré-clínicos quer em ensaios de eficácia clínica.

A pesquisa sobre a curcumina tem vindo a aumentar nos últimos anos, principalmente pela possibilidade da sua utilização como agente quimioprotetor e como agente anti-inflamatório.

Como perspetivas futuras encontram-se em desenvolvimento sistemas de libertação de fármacos por forma a aumentar a seletividade, especificidade e rapidez, aumentando a concentração no local de ação e conseqüentemente aumentando a biodisponibilidade da curcumina.

Por outro lado, a baixa biodisponibilidade da curcumina é ainda uma questão que necessita de ser solucionada, sendo imperativo realizar mais estudos sobre possíveis efeitos adversos a longo prazo.

Devem ser efetuados estudos na área da farmacocinética por forma a diminuir as doses necessárias de curcumina, o que levará também à diminuição dos efeitos adversos, e ainda estudos farmacológicos e toxicológicos, sendo que a informação disponível é ainda limitada.

São igualmente necessários novos ensaios clínicos em fases mais avançadas, abrangendo um número superior de participantes, de modo a testar a viabilidade do seu uso na prática clínica.

Referências Bibliográficas

1. National Center for Biotechnology Information. Pubchem Compound Database;CID=969516. [Web page], [cited 2017 29 August]. Available from: <https://pubchem.ncbi.nlm.nih.gov/compound/969516>.
2. Joe B, Vijaykumar M, Lokesh BR. Biological Properties of Curcumin-Cellular and Molecular Mechanisms of Action. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition* [serial on the internet]. 2004 [cited 2017 Jul 21];44:2, 97-111. Available from: <http://dx.doi.org/10.1080/10408690424702>
3. Collino L. Curcumina: de especiaria à nutracêutico [PharmD]. São Paulo: Universidade Estadual Paulista; 2014 [cited 2017 Set 27]. Available from: <http://repositorio.unesp.br/handle/11449/124230>
4. Fadus MC, Lau C, Bikhchandani J, Lynch HT. Curcumin: An age-old anti-inflammatory and anti-neoplastic agent. *Journal of Traditional and complementary Medicine* [serial on the internet]. 2017 [cited 21 July 2017];7: 339-346. Available from: <http://dx.di.org/10.2016/j.jtcme.2016.08.002>
5. Sueth-Santiago V, Mendes-Silva GP, Decoté-Ricardo D, Freire de Lima ME. Curcumina, o pó dourado do açafrão-da-terra: introspecções sobre química e atividades biológicas. *Química Nova*. [serial on the internet] 2015;38(4):538-552. Available from: <http://dx.doi.org/10.5935/0100-4042.20150035>
6. Kunnumakkara AB, Bordoloi D, Padmavathi G, Monisha J, Roy NK. Curcumin, the golden nutraceutical: multitargeting for multiple chronic diseases. *British Journal of Pharmacology*. [serial on the internet]. 2017 [cited 2017 Set 30];174:1325-1348. Available from: <http://ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/27638428>

7. Itokawa H, Shi Q, Akiyama T, Morris-Natschke SL, Lee KH. Recent advances in the investigation of curcuminoids. *Chinese Medicine Journal* [serial on the internet]. 2008 [cited 2017 Oct 3] 3:11. Available from:<http://www.cmjournal.org/content/3/1/11>
8. Pulido-Moran M, Moreno-Fernandez J, Ramirez-Tortosa C, Ramirez-Tortosa MC. Curcumin and Health. *Molecules Journal* [serial on the internet]. 2016 [cited 2017 Oct 27]21:264. Available from:[doi:10.3390/molecules21030264](https://doi.org/10.3390/molecules21030264)
9. Wilken R, Veena MS, Wang MB, Srivatsan ES. Curcumin: A review of anti-cancer properties and therapeutic activity in head and neck squamous cell carcinoma. *Molecular Cancer*. 2011 [cited 2017 Oct 26] 10:12. Available from:<http://www.molecular-cancer.com/content/10/1/12>
10. Moghadamtousi SZ, Kadir A, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. A Review on Antibacterial, Antiviral, and Antifungal Activity of Curcumin. *BioMed Research International*. 2014. Available from:<http://dx.doi.org/10.1155/2014/186864>
11. Panda AK, Chakraborty D, Sarkar I, Khan T, Sa G. New insights into therapeutic activity and anticancer properties of curcumin. *Journal of Experimental Pharmacology*. [serial on the internet]. 2017[cited 2017 Oct 26];9:31-45. Available from:<http://www.doi.org/10.2147/JEP.S70568>
12. Kumar G, Mittal S, Sak K, Tuli HS. Molecular mechanisms underlying chemopreventive potential of curcumin: Current challenges and future perspectives. *Life Sciences Journal*. [serial on the internet]. 2016 [cited 2017 July 21];148: 313-328. Available from:<http://dx.doi.org/10.1016/j.lfs.2016.02.022>
13. Lin JK, Lin-Shiau SY. Mechanisms of cancer chemoprevention by curcumin. 2001 [cited 2017 Oct 26]; 25(2):59-66. Available from: <http://www.europemc.org/abstract/med/1/370761>

14. Gupta SC, Kim JH, Basad S, Aggarwal BB. Regulation of survival, proliferation, invasion, angiogenesis and metastasis of tumor cells through modulation of inflammatory pathways by nutraceuticals. *Cancer Metastasis Rev.*2010. Available from:<http://doi:10.1007/s10555-010-9235-2>

15. Yang F, Lim GP, Begum AN, Ubeda OJ. Curcumin inhibits formation of Amyloid beta Oligomers and Fibrils, Bind Plaques, and Reduces Amyloid *in vivo*. *The Journal of Biological Chemistry*. [serial on the internet]. 2005 [cited 2017 Set 26]; 280(7): 5892-5901. Available from:<http://www.jbc.org/content/280/7/5892.long>

16. Zhang L. et al. Curcuminoids enhance amyloid-beta uptake by macrophages of Alzheimer's disease patients. *Journal of Alzheimer's Disease*. [serial on the Internet]. 2006 [cited 2017 Set 27]; 10(1):1-7. Available from:<http://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed/16988474>

17. Prasad S, Tyagi AK, Aggarwal BB. Recent developments in delivery, bioavailability, absorption and metabolism of curcumin: the golden pigment from golden spice. *Cancer Research and Treatment*. 2014; 46:2-18. Available from: <http://dx.doi.org/10.4143/crt.2014.46.1.2>

