

## A Review of the Possible Effects of Curcumin in the Treatment of COVID-19

Amir Vahedian-Azimi <sup>1</sup>, Seyed Reza Hosseini Zijoud <sup>2</sup>, Farshid Rahimi-Bashar <sup>3\*</sup>,  
Amirhossein Sahebkar <sup>4,5\*</sup>

<sup>1</sup> Trauma Research Center, Nursing Faculty, Baqiyatallah University of Medical Sciences, Tehran, Iran

<sup>2</sup> Social Development & Health Promotion Research Center, Health Institute, Kermanshah University of Medical Sciences, Kermanshah, Iran

<sup>3</sup> Department of Anesthesiology and Critical Care, School of Medicine, Hamadan University of Medical Sciences, Hamadan, Iran

<sup>4</sup> Biotechnology Research Center, Pharmaceutical Technology Institute, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran.

<sup>5</sup> Applied Biomedical Research Center, Mashhad University of Medical Sciences, Mashhad, Iran

Received: 24 November 2020 Accepted: 30 January 2021

### Abstract

COVID-19, which is caused by the SARS-Cov-2, begins with early symptoms of fever, cough, shortness of breath, myalgia, and fatigue, affecting the lungs with pneumonia and causing acute respiratory distress syndrome (ARDS). Also, the onset of the disease may with rapid progression, lead to organ dysfunction, such as acute kidney or liver damage, and even death in severe cases. Many scientific efforts are underway around the world to identify the appropriate treatment for this disease. Curcumin is a natural polyphenolic compound, which could be a potential treatment option for patients with Covid-19. In this study, we review some of the possible effects of curcumin, such as inhibiting virus entry into the cell, inhibiting virus replication and viral protease, as well as modulating some intracellular messenger pathways. To comprehensive literature review, information from an internet search of English language databases PubMed, Scopus, Web of Science and ScienceDirect as well as Persian language databases such as SID using related keywords based on MESH such as COVID-19, SARS-COV-2, Curcumin and curcuminoid between January 2020 and January 2021 were collected. This review provides some possible effects of curcumin and its mechanisms for the treatment of COVID-19.

---

---

**Keywords:** Curcumin, Viral Infection, Pulmonary Fibrosis, Acute Respiratory Distress Syndrome.

\*Corresponding author: Amirhossein Sahebkar, Email: [amir\\_saheb2000@yahoo.com](mailto:amir_saheb2000@yahoo.com)  
Farshid Rahimi-bashar, Email: [fr\\_rahimibashar@yahoo.com](mailto:fr_rahimibashar@yahoo.com)

## مروری بر اثرات احتمالی کورکومین در درمان بیماری کووید-۱۹

امیر واحدیان عظیمی<sup>۱</sup>، سید رضا حسینی ذیجود<sup>۲</sup>، فرشید رحیمی بشر<sup>۳\*</sup>، امیرحسین صاحبکار<sup>۴</sup>، ۵

۱ مرکز تحقیقات تروما، دانشکده پرستاری، دانشگاه علوم پزشکی بقیه الله (عج)، تهران، ایران

۲ مرکز تحقیقات توسعه اجتماعی و ارتقاء سلامت، پژوهشکده سلامت، دانشگاه علوم پزشکی کرمانشاه، کرمانشاه، ایران

۳ گروه بیهوشی و مراقبت‌های ویژه، دانشکده پزشکی، دانشگاه علوم پزشکی همدان، همدان، ایران

۴ مرکز تحقیقات بیوتکنولوژی، موسسه تحقیقات دارویی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

۵ مرکز تحقیقات بیومدیکال کاربردی، دانشگاه علوم پزشکی مشهد، مشهد، ایران

### چکیده

بیماری کووید-۱۹ که توسط ویروس SARS-CoV-2 ایجاد می‌شود، با علائم اولیه تب، سرفه، تنگی نفس، میالژی و خستگی آغاز می‌گردد، ریه‌ها را عفونی می‌کند و باعث سندرم دیسترس حاد تنفسی می‌شود. همچنین، شروع بیماری ممکن است، با پیشرفت سریع، منجر به اختلال در عملکرد اندام‌ها شود، مانند آسیب حاد کلیه یا کبد و حتی در موارد شدید منجر به مرگ شود. تلاش‌های علمی بسیاری در سراسر جهان برای شناسایی روش‌های درمانی مناسب برای این بیماری در حال انجام است. کورکومین یک ترکیب پلی فنولی طبیعی است که می‌تواند یک گزینه درمانی بالقوه برای بیماران مبتلا به کووید-۱۹ باشد. در این مطالعه، برخی از اثرات بالقوه کورکومین مانند مهار ورود ویروس به سلول، مهار تکثیر ویروس و پروتئاز ویروسی و همچنین تعدیل برخی مسیرهای پیام‌رسان درون سلولی را مرور می‌کنیم. برای مرور جامع متون علمی، اطلاعات حاصل از جستجوی اینترنتی پایگاه‌های علمی انگلیسی زبان پابمد، اسکوپوس، Web of Science، Science Direct و همچنین پایگاه‌های فارسی زبان مانند SID با استفاده از کلمات کلیدی مرتبط بر اساس MESH مانند کووید-۱۹، SARS-COV-2، کورکومین و curcuminoid منتشر شده بین ژانویه ۲۰۲۰ تا ژانویه ۲۰۲۱ جمع‌آوری شد. این مطالعه مروری، برخی اثرات احتمالی کورکومین و مکانیسم آنها را در درمان کووید-۱۹ ارائه می‌کند.

**کلیدواژه‌ها:** کورکومین، کرونا ویروس، عفونت ویروسی، فیبروز ریوی، سندرم دیسترس تنفسی حاد.

\* نویسنده مسئول: امیرحسین صاحبکار. پست الکترونیک: [amir\\_saheb2000@yahoo.com](mailto:amir_saheb2000@yahoo.com)

فرشید رحیمی بشر. پست الکترونیک: [fr\\_rahimibashar@yahoo.com](mailto:fr_rahimibashar@yahoo.com)

دریافت مقاله: ۱۳۹۹/۰۹/۰۴ پذیرش مقاله: ۱۳۹۹/۱۱/۱۱

## مقدمه

بیماری کرونایروس ۲۰۱۹ (COVID-19) نوعی ذات‌الریه ویروسی است که در دسامبر سال ۲۰۱۹ در ووهان چین شیوع یافت. این بیماری، ویروس جدیدی است که از خانواده کرونا ویروس‌ها به وجود آمده است و کمپسیون بین‌المللی طبقه‌بندی ویروس در ۱۱ فوریه ۲۰۲۰ نام علمی سندرم تنفسی حاد شدید ۲ (SARS-CoV-2) را برای آن در نظر گرفت. در اوایل سال ۲۰۲۰ میلادی سازمان بهداشت جهانی نیز طی اطلاعیه‌هایی، شیوع این ویروس را عامل وضعیت اضطراری بهداشت عمومی در سرتاسر جهان اعلام کرد و گسترش بسیار سریع این بیماری در چین و سپس در جهان نگرانی و وحشت زیادی را در بین مردم جهان به وجود آورد. کرونا ویروس‌ها از ابتدای قرن بیستم و یکم باعث شیوع عمده پنومونی کشنده انسان شده‌اند. سندرم حاد شدید تنفسی (SARS-CoV) در سال ۲۰۰۳ با نسبت مرگومیر ۱۰ درصد در ۵ قاره دنیا گسترش یافت (۱) و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) در شبه‌جزیره عربستان در سال ۲۰۱۲ با نرخ مرگومیر ۳۵ درصد شیوع یافت (۲).

به نظر می‌رسد SARS-CoV-2 دارای قابلیت شیوع و انتقال بالاتری از دیگر اعضای خانواده کرونایروس‌ها مانند SARS و MERS است، به این معنی که تعداد متوسط بیشتری از افراد آلوده با شخصی که اخیراً آلوده بوده است، گرفتار شده‌اند (۳). اگرچه نرخ مرگومیر ناشی از کرونا ویروس جدید بسیار پایین‌تر از سایر کرونایروس‌ها است. یک مؤلفه بسیار مهم در ارتباط با سرایت ویروس فاکتور نرخ تولید مثل (The basic reproduction number R0) است که بیانگر تعداد میانگین افرادی است که از طریق شخص آلوده، در معرض خطر ابتلا به بیماری قرار دارند؛ با این فرض که هیچکدام در برابر ویروس ایمن‌سازی نشده‌اند. برآوردهای R0 برای SARS-CoV-2 از میانگین ۱/۹۵ تا ۱/۶-۴/۲) گزارش شده توسط سایر مطالعات متغیر است (۴-۶). مقدار R0 کمتر از یک، بدان معنی است که این عفونت به ازای یک بیمار به کمتر از یک نفر دیگر منتقل می‌شود. در این مواقع این مؤلفه بیانگر این است که بیماری در حال کاهش است. وقتی که R0 برابر یک است، یعنی که بیماری به ثبات نسبی رسیده است و وقتی این عدد بزرگ‌تر از یک باشد، یعنی بیماری در حال گسترش است (۷).

ویروس SARS-CoV-2 یک ویروس پوشش دار با ژنوم تک رشته‌ای مثبت از نوع ریبونوکلوئیک اسید (RNA) با طولی در حدود ۲۹ تا ۲۲ هزار جفت باز، و از جنس بتاکرونایروس (Betacoronaviruses ( $\beta$ )) می‌باشد. یکی از بارزترین ویژگی خانواده کرونایروس‌ها اندازه ژنوم آن‌ها است که دارای بزرگ‌ترین اندازه ژنوم در بین تمامی ویروس‌های RNA دار هست و ذرات

ویروسی کرونا به صورت دایره‌ای شکل در ابعاد ۱۵۰ تا ۱۶۰ نانومتر است که دارای اجزاء مشخصی است: (الف) گلیکو پروتئین اسپایک (Spike Glycoprotein) (S) که به صورت تریمر بوده و نقش آنتی ژنیک اصلی ویروس را داشته و همچنین قابلیت اتصال به گیرنده سطح سلول را به عهده دارد. (ب) فسفوپروتئین نوکلئوکپسیدی (Nucleocapsid proteins) (N) که نقش اتصال به RNA، سنتز و ترجمه آن را برعهده دارد. (ج) گلیکوپروتئین غشایی (Membrane) (M) که به صورت سه تایی پوشاننده غشاء ویروس است. (د) گلیکوپروتئین پوششی کوچک (Envelope) (E) که به صورت پنتامریک (پنج رشته‌ای) به عنوان کانال‌های یونی عمل می‌کند. (ه) یک رشته RNA مثبت، که نقش توارث و تکثیر را برعهده دارد. (و) پوشش دوتایی لیبیدی که از سلول‌های میزبان گرفته شده است. علاوه بر موارد فوق کووید-۱۹ دارای یک گلیکوپروتئین اضافی با ویژگی‌های آستیل کولین استراز (Acetylcholinesterase) و هم آگلوتیناسیونی (Agglutination) است که از این جهت با دیگر کرونایروس‌ها متفاوت است (۸).

مبارزه با ویروس‌های نوظهور به دلیل RNA پلیمراز ویروسی که سرعت جهش بالایی دارد، همیشه یک چالش بوده است. این ویژگی به ویروس‌های دارای ژنوم RNA کمک می‌کند تا در برابر داروهای ضد ویروسی که از قبل وجود داشته‌اند، مقاوم باشند (۹،۱۰). بنابراین شناخت کامل ژنوم ویروس و همچنین مکانیسم اتصال ویروس به میزبان کمک شایانی جهت اتخاذ استراتژی مناسب برای مبارزه و درمان ویروس می‌کند. مرحله اولیه در عفونت ویروس SARS-CoV-2 مربوط به برهمکنش گلیکوپروتئین ساختاری اسپایک است که در سطح غشای ویروس قرار دارد و تمایل بالایی در اتصال به گیرنده آنزیمی تبدیل کننده آنژیوتانسین ۲ (Human Angiotensin-Converting Enzyme 2) (ACE2) در انسان دارد که این گیرنده‌ها عمدتاً در سلول‌های مربوط به دستگاه تنفسی تحتانی یافت می‌شود. ژنوم ویروسی RNA پس از همجوشی غشا در سیتوپلاسم برای تکثیر و رونویسی RNA آزاد می‌شود (۱۱،۱۲). پس از ورود به سلول، ویروس بیان ژن را تسهیل می‌کند و رمزگذاری ژنوم رخ می‌دهد. این، به نوبه خود، پروتئین‌های جانبی را کد می‌کند، که سازگاری کرونایروس‌ها با میزبان انسانی آنها را تسهیل می‌کند. از آنجا که RNA پلیمراز وابسته به (RNA-dependent RNA polymerase (RdRP)) RNA آنزیمی است که همانندسازی RNA را از یک الگوی RNA کاتالیز می‌کند. به‌طور خاص، سنتز رشته RNA مکمل یک الگوی RNA داده شده را کاتالیز می‌کند می‌تواند جهش پیدا کرده و به‌طور مداوم خطاهای رونویسی ایجاد کند (۱۳). به دلیل نرخ جهش بالا در کرونایروس‌ها که پاتوژن‌های مشترک انسان و دام هستند و می‌توانند حیوانات و انسان‌ها را در طیف گسترده‌ای از ویژگی‌های بالینی از دوره بدون علامت تا نارسایی چند ارگان آلوده کنند (۱۴).

در حال حاضر، هیچ استراتژی درمانی مؤثری برای مدیریت عفونت کووید-۱۹ وجود ندارد و هیچ تحقیق کافی برای راهنمایی درمان در این زمینه وجود ندارد (۱۵). درمان‌های احتمالی ضد ویروس کرونا، سلول‌های انسانی یا خود ویروس را هدف قرار می‌دهد. سیستم ایمنی بدن انسان نقش مهمی در از بین بردن ویروس دارد و مطالعات نشان داده است که فعالیت ضدویروسی اینترفرون‌های نوع I و II وجود دارد. گزارش شده است که اینترفرون بتا ( $IFN-\beta$ ) باعث کاهش پیچیدگی MERS-CoV می‌شود (۱۶). مسدود کردن گیرنده‌های سطح سلول برای اتصال ویروس کرونا و مسیرهای سیگنالینگ سلولی که به تکثیر ویروس کمک می‌کند از دیگر اهداف سلول‌های انسانی است. آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) یکی از گزینه‌های پیشنهادی برای هدف قرار دادن درمان دارویی است که از ابتدا به ویروس از طریق گیرنده‌های ACE2 به سلول، از عفونت ویروس جلوگیری می‌کند (۱۷، ۱۸). این را می‌توان با آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد ACE2، آنتی‌بادی‌های مونوکلونال ضد SARS-CoV-2، مهارکننده‌های همجوشی پپتیدی و ضدپروتئازها به دست آورد (۱۹).

باتوجه به این که این ویروس تبدیل به یک معضل جهانی شده است، به روش‌های درمانی جدید و کارا، جهت بهبود بیماران مبتلا و کاهش نرخ ابتلا به آن نیاز می‌باشد. با این حال، تاکنون روش‌های درمانی مختلفی جهت حل این معضل پیشنهاد و استفاده شده است. از جمله مهم‌ترین روش‌های درمانی برای بهبود و درمان این بیماری، استفاده از داروهایی با ساختار مولکولی کوچک (small molecule) می‌باشد که معمولاً عملکرد آن‌ها براساس مکانیسم‌های مهار آنزیم‌های ویروسی از جمله DNA و RNA پلیمرز، گلیکوزیلاسیون پروتئین ویروسی، مونتاژ ویروس (Virus assembly)، انتقال ذرات جدید ویروسی و رهاسازی ویروس و همچنین مهارکننده پروتئازی جهت مقابله با ویروس بنا شده است و شامل داروهای ضد ویروسی، داروهای ضد HIV، داروهای ضد التهابی و داروهای کورتیکواستروئید می‌باشند (۲۰، ۲۱). از جمله داروهای دارای مکانیسم مهارکننده پروتئازی که جهت بهبود کووید-۱۹ مورد استفاده قرار گرفته، می‌توان به داروهای ضدویروسی داروناویر (Darunavir)، نلفیناویر (Nelfinavir) و ساکیناویر (Saquinavir) و داروی ضد آسم مونته لوکاست (Montelukast) و داروی ضد حساسیت فکسوفنادین (Fexofenadine) اشاره نمود (۲۲). دیگر داروی ضدویروسی مورد استفاده جهت درمان کووید-۱۹ ریباویرین (Ribavirin) می‌باشد. ریباویرین یک آنالوگ گوانوزین است که در تکثیر ویروس‌های DNA و RNA دخالت دارد (۲۳). همچنین، آربیدول (Arbidol)، یک آنتی‌ویروس غیرنوکلئوزیدی است که در سال ۱۹۹۰ برای درمان آنفولانزا در دو کشور روسیه و چین تأیید شده است. سوفوسبوویر (Sofosbuvir)، یک داروی ضدویروسی با منشا آنالوگ نوکلئوتیدی است که استفاده از آن برای عفونت ویروس

هپاتیت C تأیید شده است. از بین small molecules که با موفقیت چشمگیر همراه بوده‌اند می‌توان به دارو رمدسویور (Remdesivir) اشاره نمود. علاوه بر تمامی اینها، جداسازی و انتقال پلاسما خون افراد بیمار بهبود یافته از کووید-۱۹ به بیماران جدید و استفاده از پروتئین نوترکیب مبدل آنژیوتانسین ۲ از درمانهای بیولوژیک موفق بوده است. با این حال، این یافته‌های اولیه است و هیچ یک از این عوامل برای استفاده درمانی برای مدیریت بیماران آلوده به کووید-۱۹ تأیید نشده است (۱۸، ۲۴).

از سوی دیگر شواهد فزاینده‌ای در مورد توانایی ضد ویروسی ترکیبات گیاهی وجود دارد. در این راستا، استفاده از فیتوکمیکال‌ها (Phytochemicals) (گیاه شیمیایی) به دلیل کارایی و ایمنی زمینه‌ای آن‌ها با توجه به گزارشات پزشکی مورد توجه قرار گرفته است. علاوه بر این، تحقیقات دارویی مدرن و آزمایشات بالینی فعالیت‌های دارویی بی‌شماری را برای فیتوکمیکال‌ها در بدن انسان گزارش کرده‌اند. دانشمندان هزاران فیتوکمیکال مختلف را در غذاهای گیاهی مشخص کرده‌اند. خیلی از این مواد به نظر می‌رسد که در حفاظت از بدن ما در برابر بیماری‌ها نقش دارند. در حقیقت خوردن مقدار زیادی از گیاهان حاوی فیتوکمیکال (شامل سبزیجات، میوه‌ها، حبوبات، غلات کامل، مغزها و دانه‌ها) ممکن است به جلوگیری از سرطان‌ها و همچنین بیماری‌های دیگر مثل بیماری‌های قلبی-عروقی کمک کند (۲۵). در برخی از مطالعات به خواص ضدسرطانی، تقویت سیستم ایمنی، دفاع بدن در مقابل ویروس‌ها و باکتری‌ها، کاهش التهاب، جلوگیری از ایجاد مواد کارسینوژن، جلوگیری از تخریب DNA و کمک به مکانیسم ترمیم DNA کاهش اکسیداسیون و تخریب سلول‌ها به دنبال پیری و افزایش آلودگی محیطی، توسط فیتوکمیکال‌ها اشاره شده است (۲۶-۲۸).

کورکومین، ماده فعال زیستی زردچوبه، نمونه خوبی از فیتوکمیکال‌ها با عملکرد چندگانه محافظتی است (۳۵-۲۹). کورکومین قبلاً توسط اداره غذا و داروی آمریکا (FDA) تأیید شده است. بیش از ۳۰۰ آزمایش بالینی اثرات محافظتی مفید کورکومین را در برابر بیماری‌های مختلف از جمله بیماری‌های التهابی، بیماری‌های عصبی، قلبی-عروقی، بیماری‌های ریوی، بیماری‌های متابولیک، بیماری‌های کبدی و سرطان گزارش کرده‌اند (۳۶). همچنین کورکومین فعالیت‌های ضدویروسی را در برابر ویروس‌های مختلف نشان داده است، بنابراین می‌تواند به‌عنوان یک گزینه درمانی برای مدیریت عفونت کووید-۱۹ نیز محسوب گردد. تمام فرضیه‌های ذکر شده در این بررسی براساس این فرضیه است که واکنش‌های ایمنی بدن در برابر کووید-۱۹ مشابه سایر واکنش‌ها در برابر سایر خانواده کروناویروس‌ها بوده، که باید با بینش آینده و طراحی مطالعات بالینی در مورد SARS-CoV-2 تأیید شود.

سلولی پس از رونویسی و پس از ترجمه تأثیر می‌گذارد، در نتیجه ضرب ویروس را با تداخل در مراحل مهم در چرخه تکثیر آنها، از جمله تکثیر ژنوم، و پیوست ویروسی محدود می‌کند (۲۵، ۴۴-۴۲). نشان داده شده است که درمان با کورکومین می‌تواند ساختار پروتئین سطح کروناویروس را تغییر داده، و مانع از اتصال ویروس و ورود آن به سلول شود. علاوه بر این، کورکومین با تغییر دادن ویژگی‌های غشاء دو لایه لیپیدی (lipid bilayer) میزبان، بر پروتئین‌های غشایی نیز تأثیر می‌گذارد (۴۵). در مطالعه Utomo و Meiyanto (۴۶)، توسط شبیه‌سازی اتصال مولکولی (داکینگ) (Molecular docking) با استفاده از برنامه MOE 2010 (دارای مجوز از دانشکده داروسازی UGM، اندونزی)، از اهداف گیرنده‌های پروتئینی از جمله دومین اتصال گیرنده گلیکو پروتئین اسپایک (RBDS (PDB ID:6LXT)، دومین پپتیداز- آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین ۲ (PD-ACE2 (PDB ID: 6VW1) و پروتئاز SARS-CoV-2 (PDB ID:6LU7)، استفاده شده که اعتقاد بر این است در مقایسه با لیگاند یا داروهای شناخته شده به‌عنوان عفونت ویروس شرکت می‌کنند. نتایج حاصل از مطالعه آن‌ها نشان داد که چندین ترکیب گیاهی از جمله کورکومین توانایی مهار عفونت و تکثیر ویروس را دارند و بنابراین به‌عنوان یک بازدارنده در توسعه SARS-CoV2 می‌تواند در زندگی روزمره به‌عنوان پیشگیری از کووید-۱۹ مصرف شود.

### کورکومین می‌تواند به‌طور بالقوه مراحل مهم چرخه تکثیر ویروس را هدف قرار دهد

ویروس‌ها برای تکثیر خود احتیاج به سیستم حیاتی یک سلول زنده دارند، بنابراین یافتن یک میزبان مناسب و ورود به آن مهم‌ترین مرحله یک عفونت ویروسی است. ویروس با استفاده از امکانات سلولی میزبان تکثیر می‌شود و فعالیت اصلی یاخته‌های میزبان را مختل می‌کند. ویروس با گیرنده‌های در غشاء سلولی تماس پیدا نموده (Receptor) و سبب جذب و اتصال ویروس به سلول شده و شروع عفونت پایه‌گذاری می‌شود. این اتصال ویروس به رستپور و وجود رستپورهای مذکور در بافت‌های خاص باعث اختصاصیت ویروس به بافت‌های خاص و ایجاد بیماری‌های مشخص در همان سلول‌های بافتی شده‌است. حرارت محیط، پی‌اچ مناسب، نیروی الکترواستاتیک و وجود نمک‌های معدنی در جذب ویروس و اتصال به رستپورهای سطح سلول از اهمیت زیادی برخوردارند. اتصال ویروس به رستپور اتصالی ضعیف و غیر کووالانسی است. انتظار می‌رود که عوامل ضد ویروسی از آسیب ویروس‌ها در سلول‌های آلوده جلوگیری کنند بدون اینکه به سلول‌های سالم آسیب برسانند. فرآیند تکثیر ویروس‌ها، از جمله نفوذ (Penetration) (ورود به سلول)، پوشش برداری، رونویسی و ترجمه اولیه، همانندسازی ژنوم و بیان ژن ویروس و در نهایت بلوغ و رها شدن ویروس اهداف درمانی بالقوه هستند. برخی از اثرات

### مروری بر کورکومین به‌عنوان یک ماده ضد ویروسی

کورکومین ماده مؤثر و اصلی گیاه زردچوبه با نام انگلیسی Turmeric و نام علمی *Curcuma longa* می‌باشد. علاوه بر کورکومین، زردچوبه حاوی ترکیبات دیگری نیز هست که کرکومینوئید (Curcuminoid) نامیده می‌شوند. دمتوکسی کورکومین (Demethoxycurcumin)، بیس دمتوکسی کورکومین (Bisdemethoxycurcumin) و یک جز تازه شناخته شده به نام سیکلوکورکومین (Cyclocurcumin) از جمله این ترکیبات می‌باشند (۳۷). زردچوبه به‌عنوان چاشنی به فراوانی در غذا در کشورهای مختلف به‌خصوص کشورهای آسیایی استفاده می‌شود. کورکومین یکی از ترکیبات مهم با منشأ گیاهی می‌باشد که حتی داروی قدیمی برای درمان بسیاری از بیماری‌ها می‌باشد به‌طوری‌که از زردچوبه در طب سنتی در برخی از کشورها مانند هند و ایران برای درمان بیماری‌های تنفسی، کبدی، سینوزیت، گوارشی، خشک شدن زخم و کاهش درد استفاده می‌شد. در مطالعات بالینی اثرات دارویی متعددی را برای کورکومین گزارش شده است که می‌توان به اثرات ضد التهابی، ضد میکروبی، درمان بیماری‌های دیابتی، آرتريت روماتوئید، پسرپازیس، آلزایمر و سرطان اشاره کرد (۳۸، ۳۹). علاوه بر تمامی این موارد، شواهد نشان می‌دهد که کورکومین در برابر عفونت‌های ویروسی مختلف نیز دارای خواص مهارکنندگی است. اثرات ضد ویروسی کورکومین در برابر ویروس‌ها از جمله ویروس استوماتیت وزیکولار (Vesicular stomatitis virus)، ویروس پارا آنفلوآنزا نوع ۳ (Parainfluenza virus type 3)، ویروس هرپس سیمپلکس (Herpes simplex virus) و ویروس سین‌سیشیال تنفسی (Respiratory Syncytial Virus) مشاهده شد (۴۰).

کورکومین مولکولی به شدت پلی‌تروپیک یا چندجانبه است و اثرات درمانی بسیار زیادی برای آن برشمرده شده است. تأثیرات چندجانبه کورکومین به‌خاطر ظرفیت آن در اینترکشن با مولکول‌های مختلف و تنظیم مسیرها و اهداف مولکولی متعدد است. در هر رویداد بیولوژیک و پاتولوژیک، مولکول‌ها و مکانیسم‌های بسیاری دخیل هستند و کورکومین با اثرات مهارکنندگی یا فعال‌کنندگی بر روی این مولکول‌ها موجب غلبه بر شرایط پاتولوژیک می‌شود. کورکومین با اینترکشن مستقیم و یا غیرمستقیم با این مولکول‌ها، موجب تنظیم عملکرد آنها می‌شود و تأثیر خود را اعمال می‌کند (۴۱). تحقیقات قبلی نشان داده است که کورکومین با بیش از سی پروتئین مختلف از جمله DNA پلیمرز، تیوردوکسین ردوکتاز (Thioredoxin reductase)، پروتئین کیناز (Protein kinase (PK)، توبولین (Tubulin) و لیپوکسیژناز (Lipoxygenase (LOX) ارتباط مستقیم دارد. علاوه بر این، کورکومین آبشارهای سیگنالینگ بین سلول را تعدیل می‌کند که برای همانندسازی مؤثر ویروس مانند تضعیف NF-κB و PI3K / Akt signaling ضروری است. همچنین بر تغییرات

کرونا، اثرات کورکومین بر سنتز RNA رشته منفی را مطالعه کرد. آنها نشان دادند که کورکومین می‌تواند PEDV را در مرحله تکرار مهار کند. و همچنین تعداد پلاگ‌های ویروسی هنگام قرار گرفتن در معرض کورکومین کاهش یافت. کاهش تعداد پلاگ‌ها و تیتراژ ویروس نشان داد که کورکومین می‌تواند از تکثیر ویروس جلوگیری کند (۴۸). این شواهد از نقش بالقوه کورکومین به‌عنوان یک عامل ضد ویروسی پشتیبانی می‌کند.

### اثر مهارى بالقوه کورکومین بر پروتئاز ویروسی

سندرم حاد شدید تنفسی (SARS-CoV) و و سندرم تنفسی خاورمیانه (MERS-CoV) پروتئین‌های (Papain-like) (proteinase) را رمزگذاری می‌کنند که می‌توانند مانع پاسخ ایمنی شوند (۵۰). پروتئین PLpro مسئول برش N ترمینال از پلی پروتئین رپلیکاز و آزاد سازی Nsp1, Nsp2 و Nsp3 است که برای تکثیر ویروس ضروری هستند. همچنین تأیید شده که پروتئین PLpro برای تضعیف و مهار مصونیت ذاتی میزبان از اهمیت زیادی برخوردار است. PLpro به‌عنوان یک آنزیم ضروری در روند تکثیر کرونا ویروس و عفونت میزبان، یک هدف مهم برای مهارکننده‌های کرونا ویروس بوده است. داروهایی که در حال حاضر برای مدیریت کووید-۱۹ آزمایش می‌شوند، مهارکننده‌های پروتئاز هستند که در درجه اول بر روی پروتئاز اصلی (Main Protease) عمل می‌کنند. بتا-کروناویروس‌ها پروتئاز را برای تجزیه پروتئین‌های ساختاری ضروری سلول‌های میزبان در طی تشکیل ویروس استفاده می‌کنند. مهارکننده‌های پروتئاز برای جلوگیری از تکثیر ویروس‌هایی مانند MERS، HIV-AIDS و SARS ساخته شده‌اند (۵۱).

مطالعه Khaerunnisa و همکاران با هدف ارزیابی ترکیبات زیست فعال موجود در گیاهان دارویی از جمله کورکومین که پتانسیل مهار عفونت کووید-۱۹ را با اتصال مولکولی داشته باشند، مورد بررسی قرار داده است. در این مطالعه داکینگ مولکولی پروتئاز اصلی (Main Protease) در کووید-۱۹ با چندین ترکیب متصل شد، و اتصال توسط Autodock 4.2، Pymol نسخه ۱,۷,۴,۵ و Edu و Biovia Discovery Studio 4.5 مورد تجزیه و تحلیل قرار گرفت. از Nelfinavir و Lopinavir به‌عنوان استاندارد برای مقایسه استفاده شد و در نتایج کورکومین انرژی اتصال ناپایدار و ثابت مهارى را نشان داد. آنها پیشنهاد کردند که کورکومین می‌تواند یک اثر مهارى بالقوه بر پروتئاز اصلی (Main Protease) در کووید-۱۹ داشته باشد و به‌طور بالقوه می‌تواند به‌عنوان یک عامل درمانی عمل کند (۵۲) (شکل-۱).

### اثر بالقوه کورکومین بر اینترفرون ها

اینترفرون سایتوکاین‌های پلئوتروپیک هستند که دارای خاصیت ضدویروسی و تنظیم‌کنندگی ایمنی می‌باشند. فعالیت آنها از طریق اتصال به گیرنده‌ها و مسیرهای انتقال پیام انجام می‌گیرد.

شناخته شده کورکومین شامل جلوگیری از عفونت ویروسی با هدف قرار دادن نفوذ ویروس و حمله به اجزای مورد نیاز برای تکثیر ویروس است (۴۷).

### اتصال و نفوذ ویروس

هنگامی که کورکومین قبل یا بعد از عفونت روی سلول‌ها اعمال شوند، باعث کاهش عفونت برخی ویروس‌ها مانند ویروس‌های پوشش‌دار، از جمله خانواده ویروس آبله (Poxvirus)، فلاوی ویروس (Flavivirus)، ویروس هرپس (Herpesvirus) و ارتومیکسوویروس‌ها (Orthomyxovirus) می‌شود (۴۵). Ting و همکاران تأثیر کورکومین بر ورود ویروس به سلول میزبان را ارزیابی کردند. آنها نشان دادند که کورکومین می‌تواند ساختار پروتئین سطحی ویروس‌ها را تغییر داده و در نتیجه از ورود ویروس به سلول میزبان جلوگیری کند. در این مطالعه از ویروس اپیدمی اسهال حاد خوک (Porcine epidemic diarrhea virus) که از خانواده کروناویروس‌ها می‌باشد، استفاده شده است. نتایج نشان داد که کورکومین با بار مثبت روی سطح تحت تعاملات الکترواستاتیک با PEDV یا غشای سلولی قرار گرفته و برای اتصال با سلول‌ها با ویروس به رقابت می‌پردازد. همچنین می‌تواند سنتز RNA رشته منفی ویروس، تکثیر ویروس و تجمع گونه‌های اکسیژن واکنش‌پذیر توسط PEDV را مهار کند. همچنین درمان با کورکومین برای سرکوب تکثیر ویروس با تحریک تولید ژن‌های تحریک کننده اینترفرون (-Interferon stimulating genes) و سیتوکین‌های پیش التهابی است. نتایج حاصل از این مطالعه، استفاده از کورکومین را به‌عنوان داروی ضدویروسی برای درمان عفونت‌های مرتبط به خانواده کروناویروس‌ها، از جمله PEDV را پیشنهاد می‌دهد (۴۸).

### تکثیر ویروسی

یکی از راهکارهای درمانی برای مهار ویروس مبتنی بر استفاده از عواملی است که می‌توانند به‌طور بالقوه از تکثیر ویروس جلوگیری کنند. در مطالعه‌ای توسط Wen و همکاران، ۲۲۱ ترکیب گیاهی از جمله کورکومین برای فعالیت علیه سندرم حاد تنفسی (SARS-CoV) با استفاده از یک روش مبتنی بر سلول اندازه‌گیری، اثر سیتوپاتوژنیک ناشی از SARS-CoV بر روی سلول‌های Vero E6 مورد بررسی قرار گرفت و اثر کورکومین را بر روی تکثیر ویروس بررسی کرده‌اند. نتیجه آنها نشان داد که اثر مهارى کورکومین در مقادیر EC50 بیشتر از ۱۰ میکرومولار بر تکرار SARS-CoV بود (۴۹). یافته‌های این مطالعه حاکی از آن است که خاصیت نوع آبتیتان (Abietane-type) و دیتروپنوئیدها (Diterpenoids) و لیگنوئیدها (Lignoids) دارای اثرات ضد SARS-CoV قوی هستند.

علاوه بر این، Ting و همکاران با استفاده از (Porcine epidemic diarrhea virus) (PEDV) به‌عنوان مدل ویروس

acid)، نشان داد که می‌تواند باعث کاهش مرگومیر SARS در مراحل اولیه بیماری شود. افزودن اینترفرون- $\gamma$  به یک اینترفرون-I، به‌عنوان یک درمان ترکیبی هم‌افزا، ممکن است مزایای آن را به حداکثر برساند. با این حال، در مراحل بعدی بیماری، تعادل واکنش‌های ایمنی به‌هم می‌خورد و پاسخ‌ها به سمت واکنش‌های بیش از حد غیر ایمنی می‌روند و حتی باعث احتمال طوفان سیتوکین شوند، که در چنین شرایطی تعدیل فعالیت سیستم ایمنی بدن و مراقبت‌های حمایتی می‌تواند رویکرد بهینه باشد (۵۸،۵۹). با وجود نتایج مثبت مطالعات پیش‌بالینی در مورد اثر اینترفرون‌ها در درمان عفونت‌های ناشی از کروناویروس‌ها، دوز مناسب و زمان مناسب برای چنین مداخلاتی نیاز به بررسی در آزمایشات بالینی دارد (۵۷).

شواهد فزاینده‌ای در مورد تأثیر کورکومین بر IFN در بیماری‌های مختلف ویروسی وجود دارد (۶۲-۶۰). ویروس‌ها می‌توانند NF- $\kappa$ B و عوامل تنظیم‌کننده اینترفرون را تحریک کرده و سایتوکاین‌های ضد ویروسی متعددی تولید کنند. IFN‌های ضد ویروسی از طریق مسیر JAK/STAT سنتز انواع ژن‌های تحریک شده با IFN (ISG) را القا می‌کند. IFN‌های ضد ویروسی نیز مستقیماً مسیرهای مستقل از IFN را تحریک می‌کنند تا مراحل مختلف تکثیر ویروس را متوقف کند (۶۳). Ting و همکاران نشان داده‌اند که درمان با نقاط کربن کاتیونی بر اساس کورکومین می‌تواند با تحریک تولید ژن‌های تحریک‌کننده اینترفرون (Interferon-stimulating genes (ISGs)) و سیتوکین‌ها (Interleukin 6, 8) سلول‌های Vero با تحریک ایمنی ذاتی میزبان، مدل (Porcine epidemic diarrhea virus (PEDV)) تولیدمثل ویروس کرونا را سرکوب کند (۴۸).

### اثر بالقوه کورکومین در درمان التهاب ریوی، ورم و فیبروز

کروناویروس‌ها می‌توانند سیتوکین‌های مختلف التهابی را القا کنند. آنها "آبشار سیتوکین" (Cytokine cascade) یا "طوفان سیتوکین" (Cytokine storm) را تحریک می‌کنند که منجر به آسیب‌های مختلف اعضای بدن می‌شود. کروناویروس‌ها سلول‌های ایمنی را تحریک می‌کنند تا سیتوکین‌های التهابی مختلفی را به سلول‌های اندوتلیال عروق ریوی ترشح کنند. طوفان سیتوکین یک واکنش غیرطبیعی ایمنی است. این واکنش نوعی سندرم پاسخ التهابی سیستمیک است و می‌تواند با علائم مانند تب، خستگی، بی‌اشتهایی، درد مفاصل، تهوع، استفراغ، اسهال، عوارض پوستی، تنفس سریع، تپش قلب، افت فشار خون، تشنج، سردرد، توهّم و لرزش همراه باشد. محققان در جریان یک تحقیق جدید برای بررسی پیشرفت عفونت ویروس کرونا در موش‌ها، متوجه شدند که طوفان سیتوکین یک چرخه معیوب است که از تولید بیش از حد دو پروتئین سیگنالینگ به نام "فاکتور نکروز توموری آلفا" (TNF)

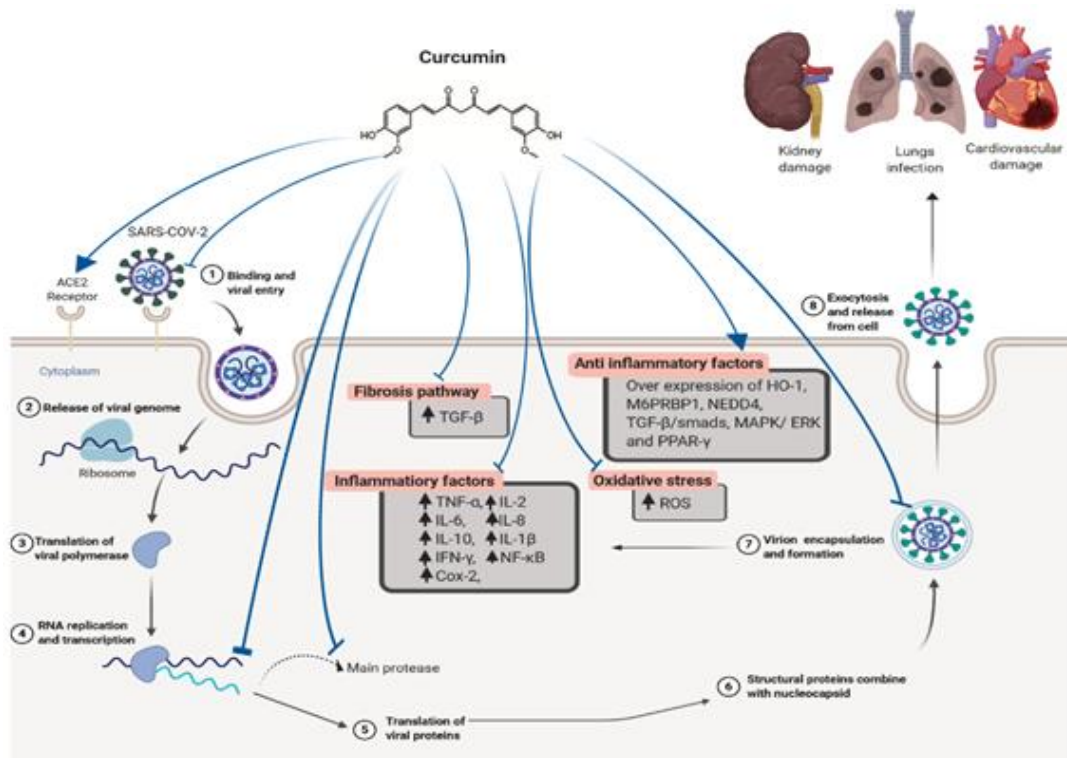
بعضی از انواع اینترفرون‌ها نقش پیش التهابی و بعضی دیگر نیز اثرات ضد التهابی دارند (۵۳). اینترفرون‌ها در سه گروه اصلی طبقه‌بندی می‌شوند؛ نوع I اولین اینترفرون شناخته شده است که در پاسخ به عفونت‌های ویروسی تولید می‌شود و شامل خانواده چندژنی اینترفرون آلفا (IFN- $\alpha$ ) است. به صورت طبیعی RNA تک رشته‌ای و یا DNA ویروس‌ها به ترتیب مسیرهای (Toll-like receptor 7) یا (Toll-like receptor 9) را فعال کرده و سبب تولید IFN- $\alpha$  از سلول‌های دندریتیک پلاسما سیتوئید (Plasmacytoid dendritic cells) می‌گردد. عضو دیگر این گروه محصولات ژنی اینترفرون بتا (IFN- $\beta$ ) هستند. توسط بیستر سلول‌ها تولید می‌شود اما فیبروبلاست‌ها از سازندگان اصلی آنها به شمار می‌آیند. به‌طور کلی اینترفرون‌های گروه آلفا و بتا دارای فعالیت‌های ضد ویروسی، ضد توموری و تنظیم‌کننده پاسخ‌های ایمنی ذاتی و اکتسابی می‌باشند (۵۴). اینترفرون نوع دوم II محصول ژن اینترفرون گاما (IFN- $\gamma$ ) است که بیشتر از آنکه توسط عفونت‌های ویروسی فعال شود توسط لنفوسیت‌های T فعال و سلول‌های کشنده طبیعی (Natural killer) تولید می‌گردد. این اینترفرون در فعالسازی مالکروفاژها، فعالیت‌های ضد ویروسی و ضد باکتریایی، افزایش عرضه آنتی ژن، تنظیم تعادل (T helper) و کنترل تکثیر و آپوپتوز سلولی نقش دارد. سومین گروه اینترفرون‌ها، اینترفرون لامبادا است که نقش اصلی آن مشخص نشده است، اما همانند اینترفرون‌های گروه یک دارای فعالیت‌های ضد ویروسی است (۵۵).

بر اساس مطالعات انجام شده، اینترفرون‌ها نقشی محوری در دفاع در برابر عفونت کروناویروس‌ها دارند. این ویروس‌ها می‌توانند مانع القای اینترفرون در انسان شوند. علاوه بر این، این ویروس‌ها می‌توانند فاکتور رونویسی که در انسان توسط ژن (Signal transducer and activator of transcription 1 (STAT1)) (ترا رساننده پیام و فعال کننده رونویسی شماره ۱) کد می‌شود را، درگیر کنند. این پروتئین در اثر تماس با ملکول‌هایی چون اینترفرون آلفا، اینترفرون گاما، فاکتور رشد اپیدرمی، فاکتور رشد مشتق از پلاکت و اینترلوکین ۶ فعال می‌شود. و این ممکن است افزایش آستانه پاسخ سلول‌های ایمنی به IFN‌ها در طی عفونت‌های کروناویروس‌ها را توضیح دهد (۵۶).

ارتباط واضحی بین آستانه پاسخ ایمنی ذاتی و میزان مرگ و میر در کووید-۱۹ یافت می‌شود. تفاوت در پویایی پاسخ‌های ایمنی ذاتی مرتبط با اینترفرون‌ها در کودکان، بزرگسالان و افراد مسن ممکن است میزان مرگ و میر گزارش شده را توضیح دهد. افزایش میزان مرگ و میر در افراد مسن را می‌توان با آستانه بالاتر پاسخ‌های ایمنی با واسطه اینترفرون توضیح داد (۵۷). القای زودتر اینترفرون در کودکان و سیستم ایمنی کمتر توسعه یافته آنها می‌تواند دلیل مرگ و میر صفر یا نزدیک به صفر آنها باشد. تجویز عوامل القاکننده اینترفرون، مانند (Polyinosinic-polycytidylic)

می‌شوند که در نهایت می‌تواند به التهاب، آسیب به عضو و حتی مرگ منجر شود (۶۴).

و «اینترفرون گاما» (INF) توسط سیستم ایمنی بدن ایجاد می‌شود. این دو پروتئین با همکاری یکدیگر منجر به ایجاد وضعیت جدی



شکل-۱. اثرات مهاری کورکومین در پاتوژنز کووید-۱۹

Reused with permission from [Zahedipour F, Hosseini SA, Sathyapalan T, Majeed M, Jamialahmadi T, Al-Rasadi K, Banach M, Sahebkar A. Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. *Phytother Res.* 2020 Nov;34(11):2911-2920. doi: 10.1002/ptr.6738. Epub 2020 Jun 23. PMID: 32430996; PMCID: PMC7276879]. License Number: 4966880217636

پیش‌التهابی آزاد می‌کند. اتصال SARS-CoV-2 به (Toll-like receptor) منجر به آزاد شدن  $\text{pro-IL-1}\beta$  می‌شود که توسط کاسپاز ۱ جدا شده و به فعال شدن التهاب و تولید  $\text{IL-1}\beta$  منجر می‌شود که واسطه التهاب ریوی و فیبروز است (۶۹). فیبروز ریوی با آسیب سلول اپیتلیال، تجمع میوفیبروبلاست‌ها و رسوب بیش از حد کلاژن و سایر عناصر ماتریکس خارج سلولی مشخص می‌شود که منجر به از دست دادن عملکرد ریوی می‌شود. مطالعات در هر دو مدل انسان و حیوان به شدت نشان می‌دهد که فاکتور رشد تومور بتا  $\text{TGF-}\beta$  و مسیر سیگنالینگ آن نقشی اساسی در پاتوژنز فیبروز ریوی دارد (۷۰)، و بیان بیش از حد آن با پیش‌آگهی ضعیف ARDS ارتباط دارد (۷۴-۷۱). در مدل حیوانی (موش‌های آلوده به ARDS) نشان داده شده است که کورکومین با کاهش بیان سیتوکین / کموکاین از طریق مسیر  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  و پاسخ فیبروتیک در طول مرحله بازسازی بیماری از طریق کاهش مسیر  $\text{TGF-}\beta$  از پاسخ التهابی سلولی جلوگیری می‌کند. کورکومین همچنین می‌تواند مسیرهای آپوپتوز را به واسطه مسیر  $\text{p38 MAPK}$  مهار کند (۶۶). علاوه بر این، نشان داده شده است که کورکومین باعث کاهش کلاژن در مدل‌های آزمایشی فیبروز ریوی ناشی از بلئومایسین (Bleomycin) و سیکلوفسفامید (Cyclophosphamide) می‌شود (۸۱-۷۵).

**التهاب ریوی:** شواهد فزاینده‌ای در مورد اقدامات مهاری کورکومین در سائتوکاین‌های التهابی وجود دارد. کورکومین سیگنال‌های اساسی تنظیم‌کننده بیان سیتوکین‌های مختلف پیش‌التهابی از جمله فاکتور (Nuclear factor kappa-light-chain-)  $\text{NF-}\kappa\text{B}$  (enhancer of activated B cells) و مسیر سیگنالینگ (Mitogen-activated protein kinase (MAPK) signalling pathways) را مسدود می‌کند (۶۵). کورکومین با کاهش بیان کموکاین‌های حیاتی و سیتوکین‌های درگیر در عفونت ریه مانند  $\text{IL-6}$ ،  $\text{MCP-1}$ ،  $\text{IL-10}$  و  $\text{IL-6}$  دارای اثرات ضد التهابی و ضد فیبروتیکی است (۶۶). کورکومین با جلوگیری از تکثیر (Respiratory syncytial virus)، ترشح  $\text{TNF-}\alpha$  و تنظیم ناچیز فسفو- $\text{NF-}\kappa\text{B}$ ، اثر مهاری در برابر عفونت ویروس انسدادی تنفسی انسان (RSV) دارد (۶۷).

**فیبروز ریوی:** فیبروز ریوی یک عارضه ویرانگر مرتبط به عفونت کووید-۱۹ است که در حدود ۳۲٪ از بیماران آلوده به این ویروس دچار سندرم دیسترس حاد تنفسی (Acute respiratory distress syndrome (ARDS)) می‌شوند (۶۸). هنگامی که SARS-CoV-2 دستگاه تنفسی فوقانی و تحتانی را تحت تأثیر قرار می‌دهد، در درجات مختلف ARDS، سیتوکین‌های



کمک می‌کند، بخشی از آن به دلیل افزایش تحریک گیرنده AT1 توسط آنژیوتانسین II است (۹۱). Pang و همکاران نشان داد که کورکومین به‌طور قابل توجهی فشار خون شریانی را کاهش می‌دهد و فیبروز قلب را در موش‌ها از طریق تنظیم گیرنده‌های II آنژیوتانسین نوع II، تنظیم پایین گیرنده‌های نوع I آنژیوتانسین II و افزایش ACE2 در میوکارد بهبود می‌بخشد (۹۲).

در بیماران مبتلا به عفونت کووید-۱۹، علائم قلبی عروقی به دلیل پاسخ التهابی سیستمیک ناشی از پاسخ عدم تعادل سلول‌های تی کمکی (T-helper) نوع ۱ و نوع ۲ ایجاد می‌شود (۹۳). نشان داده شده است که کورکومین با مهار پاسخ رشد زودرس-۱ و کاهش فاکتور نکروز تومور-آلفا و اینترلوکین-۶ باعث کاهش التهاب و بافت نکروتیک در مدل ایسکمی-پرفیوژن مجدد میوکارد در موش می‌شود (۹۴). کورکومین از طریق کاهش c-Jun N-ترمینال کیناز (JNK) و فسفوریلاسیون انتقال هسته NF-κB آسیب ایسکمی خون‌رسانی مجدد میوکارد را کاهش می‌دهد (۹۵). علاوه بر این، کورکومین نفوذ سلول‌های ایمنی و بیان مولکول‌های چسبندگی و سلول‌های عروقی واسطه پیش التهاب را کاهش می‌دهد (۹۶).

### اثر درمانی کورکومین بر روی آسیب کلیوی مرتبط به کووید-۱۹

به دنبال عفونت با کووید-۱۹، بیماری‌های کلیوی افزایش یافته است به طوری که در مطالعه‌ای توسط Cheng و همکاران، در ۷۱۰ بیمار مبتلا به کووید-۱۹، ۴۴ درصد و ۲۶٫۹ درصد به ترتیب پروتئینوری (Proteinuria) (مقادیر غیرطبیعی پروتئین در ادرار)، و همیاچوری (Hematuria) (خون در ادرار) گزارش شده است. میزان بالای سرم کراتینین در ۱۵/۵ درصد بیماران یافت شد و به‌طور کلی بروز آسیب حاد کلیوی (AKI) (Acute kidney injury) در ۳٫۲٪ بیماران گزارش شده است (۹۷).

پاتوژنز کامل آسیب کلیه در کووید-۱۹ هنوز روشن نشده است، اما به نظر می‌رسد چند فاکتوری باشد. به نظر می‌رسد ویروس SARS-CoV-2، اثر سیتوپاتیک مستقیم بر روی سلول‌های ساکن کلیه داشته باشد. پروتئین اسپایک (S) در ویروس SARS-CoV-2 از آنزیم تبدیل‌کننده آنژیوتانسین II (ACE2) و (Type-II serine transmembrane protease) به‌عنوان گیرنده ورود سلول استفاده می‌کند، که ACE2 در کلیه بسیار بیان می‌شود (۹۸). احتمال دارد که در اثر رسوب کمپلکس‌های ایمنی آنتی ژن ویروسی یا آنتی بادی ناشی از ویروس، آسیب کلیه نیز رخ دهد (۱۰۰). مکانیسم فرضی دیگر این است که در موارد بحرانی کووید-۱۹، سطح بسیار بالایی از عوامل پیش التهابی مانند IL2، IL10، MCP1، GSCF، TNFα و نشان می‌دهد که وقوع طوفان سیتوکین است که می‌تواند منجر به آسیب به کلیه، قلب، ریه و سایر ارگان‌های بدن می‌گردد (۱۰۱).

**ادم ریوی:** بررسی هیستوپاتولوژیک برخی از بیماران مبتلا به کووید-۱۹، ادم ریوی همراه با خوشه‌های التهابی متشکل از مواد فیبرینوئیدی و سلول‌های غول پیکر چند هسته‌ای را نشان داد (۸۲). ادم ریوی از تجمع مایعات در ریه‌ها ناشی می‌شود (۸۳، ۸۴). مطالعات نشان داده است که در عفونت SARS-CoV، فعال شدن پروتئین کیناز سی (Protein kinase C) توسط پروتئین پوششی (E)، منجر به کاهش فعالیت کانال‌های سدیم اپیتلیال (Epithelial sodium channels (ENaC) (ENaC) در سطح آپیکال سلول‌های اپیتلیال ریوی (Apical surface of pulmonary epithelial cells) و فعالیت کانال یونی پروتئین E منجر به ادم ریوی می‌گردد (۸۵).

اخیراً شواهد نشان می‌دهد که استفاده کورکومین به‌منظور پیشگیری باعث کاهش التهاب در نتیجه کاهش هجوم مایعات در ریه‌های موش‌های تحت هیپوکسی می‌شود. این از طریق تنظیم سیتوکین‌های پیش التهابی و مولکول‌های چسبندگی سلول با تعدیل فعالیت NF-κB و تثبیت فاکتور القایی ناشی از هیپوکسی (Hypoxia-inducible factor 1-alpha) بقا را بازیابی می‌کند و سطح آنتی‌اکسیدان‌های آلوئولار را همراه با افزایش قابل توجهی در بیان ENaC و Na/K-ATPase تقویت می‌کند (۴۳، ۸۶، ۸۷).

### اثر درمانی کورکومین بر روی آسیب قلبی-عروقی مرتبط به کووید-۱۹

مطالعه‌ای نشان داده که ۸۳ درصد بیان آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) سلول‌ها مربوط به سلول‌های اپی تلبال آلوئول نوع II (Alveolar type II epithelial cells (AECII)) در ریه بودند که نشان می‌دهد این سلول‌ها می‌توانند به‌عنوان میزبان اصلی ویروس عمل کنند. بیان گیرنده ACE2 در بسیاری از بافتهای غیرریوی مانند قلب، کلیه و روده نیز یافت می‌شود (۸۸). توزیع ACE2 در سایر ارگان‌ها می‌تواند عملکرد تخریب چند ارگان طی عفونت SARS-CoV-2 را توضیح دهد. آنزیم مبدل آنژیوتانسین ۲ (ACE2) در عملکرد قلب و عروق و همچنین در پیشرفت دیابت و فشار خون بالا نقش دارد (۸۹). عفونت SARS-CoV-2 با اتصال پروتئین اسپایک ویروس به ACE2 آغاز می‌شود. SARS-CoV-2 با آلوده شدن سلول‌های اپیتلیال آلوئولار علائم تنفسی ایجاد می‌کند. این علائم در بیمارانی که بیماری قلبی عروقی دارند بیشتر مشهود است. این می‌تواند به‌طور بالقوه به این دلیل باشد که ACE2 در بیماران مبتلا به بیماری قلبی عروقی بیشتر از افراد بدون بیماری قلبی عروقی بیان می‌شود. از آنجا که ACE2 مانند یک گیرنده برای SARS-CoV-2 عمل می‌کند، باید ایمنی و اثرات بالقوه درمان ضد فشار خون با مسدود کننده‌های گیرنده آنژیوتانسین یا مهار کننده‌های ACE در بیماران آلوده به کووید-۱۹ مورد بررسی قرار گیرد (۹۰). با این حال، کاهش فعالیت ACE2 برای قلب مضر است، زیرا این امر به اختلال عملکرد قلب

می‌دهد. این ترکیب با خنثی نمودن ROS می‌تواند سلول‌های زنده را از آسیب‌های اکسیداتیو محافظت نماید. استنباط شده است که فعالیت آنتیاکسیدانی و جاروبکنندگی رادیکال‌های آزاد کورکومین برخاسته از گروه‌های OH فنولی گروه CH<sub>2</sub> بخش بتا-دی کتون مولکول می‌باشد. رادیکال‌های آزاد با دریافت پروتون از کورکومین و یا با گرفتن الکترون از اینترکیب، خنثی و غیرفعال می‌شوند. البته اثبات شده است که کورکومین توانایی دریافت الکترون و احیاء شدن را نیز دارد (۱۰۶، ۱۰۷).

کورکومین اثرات آنتی اکسیدانی خود را به‌ویژه در محیط‌های زنده از طریق مکانیسم‌های دیگری نیز اعمال می‌نماید. این ترکیب عمدتاً از طریق مهار رادیکال‌های سوپراکساید، هیدروژن پراکساید و نیتریک اکساید اثرات آنتی اکسیدانی را نمایان می‌سازد. اثبات شده است که کورکومین همچنین فعالیت بسیاری از آنزیم‌های آنتی اکسیدان را از قبیل کاتالاز، سوپراکسید دیسموتاز، هم‌اکسیژناز و گلوتاتیون پراکسیداز را افزایش داده و از این طریق از پراکسیداسیون لیپیدی جلوگیری می‌نماید. همچنین کورکومین فعالیت آنزیم‌های دیگری از قبیل گلوتاتیون ترانسفراز را تقویت نموده و میزان گلوتاتیون احیاء شده و گروه‌های سولفیدریل آزاد را افزایش داده و در نهایت سطح آنتی اکسیدانی محیط زنده را بالا می‌برد (۱۰۸، ۱۰۹).

ثابت شده است که استرس اکسیداتیو، مسیرهای سیگنالینگ Nrf2-HO-1 و TLR-MAPK/NF-κB در تکثیر ویروس آنفلوانزا نوع A و پنومونی آنفلوانزا نقش دارند. در مطالعه‌ای توسط Dai و همکاران، اثر و مکانیسم عملکرد کورکومین علیه آنفلوانزا نوع A در شرایط *in vitro* و *in vivo* بررسی شده است. نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که کورکومین می‌تواند با فعال کردن سیگنالینگ Nrf2 و تولید آنتی اکسیدان‌های مختلف، عفونت با ویروس آنفلوانزا A و پنومونی آنفلوانزا را کاهش دهد. کورکومین همچنین استرس اکسیداتیو واسطه آنفلوانزا را مهار کرده و به‌طور غیر مستقیم باعث مهار فعال شدن ویروس‌های مسیره‌های TLR2 / 4 MAPK و NF-κB در اثر ویروس می‌شود. فرآیندهای فوق ممکن است التهاب و تکثیر ناشی از ویروس آنفلوانزا A را سرکوب کند (۱۱۰). بنابراین، می‌توان گفت که کورکومین به‌طور بالقوه دارای خواص آنتی اکسیدانی مفیدی در درمان استرس اکسیداتیو مرتبط به عفونت ویروسی SARS-COV-2 در ریه‌ها است.

### بحث و نتیجه‌گیری

در این مطالعه، ما سعی کرده‌ایم مروری بر اثرات ضد ویروسی بالقوه کورکومین داشته باشیم که می‌تواند برای محققان در بررسی بیشتر قدرت کورکومین در برابر عفونت ویروسی نوظهور SARS-CoV-2 مفید باشد. توانایی کورکومین در تعدیل طیف وسیعی از اهداف مولکولی، آن را به کاندیدایی مناسب برای مدیریت عفونت ویروس کرونا تبدیل می‌کند.

در مطالعه‌ای توسط Xu و همکاران، اثر کورکومین بر روی گلوکز خون، میزان سرم کراتینین، نیتروژن اوره، آلبومین ادرار/۲۴ ساعت، تغییرات پاتولوژیک اندام‌های اصلی، سطح آنزیم ACE2 و ACE2 mRNA در مدل موش صحرایی مبتلا به دیابت نوع II ناشی از استرپتوزوتوسین (Streptozotocin) مورد مطالعه قرار گرفته است (۱۰۲). نتایج حاصل از این مطالعه نشان داد که درمان توسط کورکومین می‌تواند کراتینین سرم، نیتروژن اوره و آلبومین ادرار را کاهش دهد، تغییرات پاتولوژیک کلیه را در موش‌های دیابتی بهبود بخشد و سطح ACE2 و ACE2 mRNA را افزایش دهد. در مدل‌های حیوانی نشان داده شده است که کورکومین با سرکوب التهاب ناشی از کاهش سطح MCP-1، NF-κB، TNF-α، IL-1β، COX-2 و cav-1 به‌طور بالقوه فیبروز کلیه را در مراحل اولیه و فعال سازی کاهش می‌دهد. کورکومین همچنین بیان فاکتورهای ضد التهابی مانند سلول پیش ساز عصبی را بیان می‌کند که پروتئین ۴ با تنظیم رشد پایین (NEDD4)، پروتئین اتصال گیرنده مانوز-۶-فسفات ۱ (M6PRBP1) و اکسیژناز ۱- (HO-1) را نشان می‌دهد. کورکومین همچنین مسیرهای MAPK/ERK، TGF-β/smads و PPAR-in را در مدل‌های حیوانی دارای بیماری کلیوی هدف قرار می‌دهد (۱۰۳). بنابراین، کورکومین می‌تواند به‌طور بالقوه برای درمان التهاب کلیه مرتبط با کووید-۱۹ نیز مفید باشد.

### اثر بالقوه کورکومین در مهار استرس اکسیداتیو در عفونت ویروسی

استرس اکسیداتیو (Oxidative stress) در همه آسیب‌های شدید ریوی از جمله ARDS ناشی از عفونت کروناویروس‌ها و عفونت‌های ویروس آنفلوانزا وجود دارد (۱۰۴). استرس اکسیداتیو، بازتاب دهنده عدم تعادل میان تظاهرات سیستماتیک «گونه‌های فعال (واکنش‌پذیر) اکسیژن» (ROS) و توانایی یک سیستم زیستی در خنثی‌سازی و مهار میانجی‌های سمی آن یا ترمیم آسیب‌های وارده است. نشان داده شده است که آنزیم‌های پروتئاز شبه پاپائین (Papain-like protease) از کروناویروس‌ها، به‌طور قابل توجهی تولید گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) را القا می‌کند و پاسخ پیش فیبروتیک TGF-β1 واسطه را فعال می‌کند (۱۰۵). گزارش‌های متعددی مبنی بر این است که کورکومین می‌تواند هم نقش پیش اکسیدانی و آنتی اکسیدانی را ایفا کند. در مورد مکانیسم اثرات پیش اکسیدانی اول آنکه کورکومین می‌تواند بیان گونه‌های اکسیژن فعال (ROS) را در سلول تهییج کند که نقش مهمی در القای اثرات ضد تکثیر سلولی این ترکیب ایفا می‌نماید. دوم آنکه کورکومین به تیوردوکسین ردوکتاز (TR) متصل شده و این آنزیم را به NADPH oxidase تبدیل می‌کند و بدین ترتیب منجر به تولید بیشتر ROS می‌شود. اثرات آنتی اکسیدانی و جاروب‌کنندگی رادیکال‌های آزاد بارزی در محیط‌های زنده و غیرزنده از خود نشان

را به‌عنوان یک گزینه امیدوارکننده برای درمان کووید-۱۹ تبدیل کرده است. از آنجا که کورکومین به‌عنوان اثرات مهار قوی بر NF- $\kappa$ B و چندین سیتوکین پیش التهاب شناخته شده است، می‌تواند به‌عنوان یک مکمل در معکوس کردن طوفان سیتوکین مهلک که در موارد حاد عفونت ویروسی کووید-۱۹ اتفاق می‌افتد، مفید باشد.

به‌طور خلاصه، این مطالعه مروری نشان می‌دهد که کورکومین به‌عنوان یک ماده ضد ویروسی و ضد التهابی می‌تواند برای پیشگیری و درمان بیماری نوظهور کووید-۱۹ مفید باشد. با این حال، برای نشان دادن اثر بالقوه کورکومین در برابر عفونت SARS-CoV-2 و عوارض ناشی از آن، آزمایش‌های بالینی کاملاً طراحی شده مورد نیاز است.

### تشکر و قدردانی: بدین وسیله نویسندگان از واحد توسعه

تحقیقات بالینی بیمارستان بعثت دانشگاه علوم پزشکی همدان به جهت پشتیبانی و همکاری در انجام این مطالعه تشکر و قدردانی به عمل می‌آورند؛ همچنین از همکاری‌ها، راهنمایی‌ها و مشاوره‌های واحد توسعه تحقیقات بالینی بیمارستان بقیه الله (عج) تقدیر و تشکر می‌شود.

### نقش نویسندگان: همه نویسندگان در نگارش اولیه مقاله

یا بازرنگری آن سهیم بودند و همه با تأیید نهایی مقاله حاضر، مسئولیت دقت و صحت مطالب مندرج در آن را می‌پذیرند.

### تضاد منافع: نویسندگان تصریح می‌کنند که هیچ‌گونه تضاد

منافی در مطالعه حاضر وجود ندارد.

### منابع:

- Lee N, Hui D, Wu A, Chan P, Cameron P, Joynt GM, et al. A major outbreak of severe acute respiratory syndrome in Hong Kong. *New England Journal of Medicine*. 2003;348(20):1986-94. doi:10.1056/NEJMoa030685
- de Groot RJ, Baker SC, Baric RS, Brown CS, Drosten C, Enjuanes L, et al. Commentary: Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): announcement of the Coronavirus Study Group. *Journal of virology*. 2013;87(14):7790-2. doi:10.1128/JVI.01244-13
- Shojaee S, Pourhoseingholi MA, Ashtari S, Vahedian-Azimi A, Asadzadeh-Aghdaei H, Zali MR. Predicting the mortality due to Covid-19 by the next month for Italy, Iran and South Korea; a simulation study. *Gastroenterology and hepatology from bench to bench*. 2020;13(2):177-9.
- Olfatifar M, Hourri H, Shojaee S, Pourhoseingholi MA, Alali WQ, Busani L, et al. The Required Confronting Approaches Efficacy and Time to Control COVID-19 Outbreak in Iran. *Arch Clin Infect Dis*.

کورکومین از طریق توانایی تعدیل اهداف مختلف مولکولی که به اتصال و داخلی سازی SARS-CoV-2 در بسیاری از اندام‌ها از جمله کبد، سیستم قلبی-عروقی و کلیه کمک می‌کند، ممکن است اثرات مفیدی در برابر عفونت کووید-۱۹ داشته باشد. کورکومین همچنین می‌تواند مسیرهای سیگنالینگ سلولی مانند التهاب، آپوپتوز و همانند سازی RNA را تعدیل کند. کورکومین همچنین ممکن است ادم ریوی و مسیرهای مرتبط با فیبروز ریوی را در عفونت کووید-۱۹ سرکوب کند.

با وجود اثرات مفید بالقوه و مشخصات ایمنی کورکومین در برابر بیماری‌های مختلف، فراهمی زیستی محدود این ترکیب مشتق شده از زردچوبه، به ویژه از طریق تجویز خوراکی ممکن است یک مسئله مشکل‌ساز باشد (۱۱۱). Yang و همکاران نشان دادند که تجویز وریدی کورکومین (۱۰ میلی گرم در کیلوگرم) منجر به فراهمی زیستی بهتر در مقایسه با تجویز خوراکی با دوز بالاتر (۵۰۰ میلی گرم در کیلوگرم) می‌شود (۱۱۲). چندین آزمایش بالینی نشان داده است که می‌توان با استفاده از غلظت‌های بالاتر در محدوده‌های غیرسمی مسئله مربوط به فراهمی زیستی کورکومین را کاهش داد (۱۱۳). علاوه بر این، مطالعات متعددی روش‌های مختلفی را برای بهبود فراهمی زیستی کورکومین مانند دستکاری و کپسول کورکومین در میسل‌ها، لیپوزومها، کمپلکس‌های فسفولیپید و همچنین استفاده از کورکومین در ترکیب با مشتقات سلولزی، آنتی اکسیدان‌های طبیعی و حامل‌های هیدروفیلیک پیشنهاد داده‌اند (۳۶، ۱۱۴). علاوه بر این، چندین مطالعه اثرات درمانی هم‌افزایی کورکومین را در ترکیب با سایر ترکیبات طبیعی یا مصنوعی گزارش کرده‌اند (۱۱۵).

به‌طور کلی، اثرات ضد التهابی و تعدیل‌کننده سیستم ایمنی کورکومین به خوبی مستند و همراه با شواهدی در مورد اثرات ضد فیبروتیک و محافظتی این ماده فیتوکمیکال بر روی بافت ریه، آن

2020;15(COVID-19):e102633.

doi:10.5812/archcid.102633

5. Rahman B, Sadraddin E, Porreca A. The basic reproduction number of SARS-CoV-2 in Wuhan is about to die out, how about the rest of the World? *Reviews in medical virology*. 2020;30(4):e2111. doi:10.1002/rmv.2111

6. D'Arienza M, Coniglio A. Assessment of the SARS-CoV-2 basic reproduction number, R (0), based on the early phase of COVID-19 outbreak in Italy. *Biosafety and health*. 2020;2(2):57-9. doi:10.1016/j.bshealth.2020.03.004

7. Liu Y, Gayle AA, Wilder-Smith A, Rocklöv J. The reproductive number of COVID-19 is higher compared to SARS coronavirus. *Journal of travel medicine*. 2020;27(2). doi:10.1093/jtm/taaa021

8. Chen Y, Liu Q, Guo D. Emerging coronaviruses: genome structure, replication, and pathogenesis. *Journal of medical virology*. 2020. doi:10.1002/jmv.25681

9. Elena SF, Sanjuán R. Adaptive value of high mutation rates of RNA viruses: separating causes from

- consequences. *Journal of virology*. 2005;79 (18):11555-8. doi:10.1128/JVI.79.18.11555-11558.2005
10. Bolken TC, Hruby DE. Discovery and development of antiviral drugs for biodefense: experience of a small biotechnology company. *Antiviral research*. 2008;77(1):1-5. doi:10.1016/j.antiviral.2007.07.003
11. Jia HP, Look DC, Shi L, Hickey M, Pewe L, Netland J, et al. ACE2 receptor expression and severe acute respiratory syndrome coronavirus infection depend on differentiation of human airway epithelia. *Journal of virology*. 2005;79(23):14614-21. doi:10.1128/JVI.79.23.14614-14621.2005
12. de Wilde AH, Snijder EJ, Kikkert M, van Hemert MJ. Host factors in coronavirus replication. *Roles of Host Gene and Non-coding RNA Expression in Virus Infection*: Springer; 2017. p. 1-42. doi:10.1007/82\_2017\_25
13. Drexler JF, Gloza-Rausch F, Glende J, Corman VM, Muth D, Goettsche M, et al. Genomic characterization of severe acute respiratory syndrome-related coronavirus in European bats and classification of coronaviruses based on partial RNA-dependent RNA polymerase gene sequences. *Journal of virology*. 2010;84(21):11336-49. doi:10.1128/JVI.00650-10
14. Yin Y, Wunderink RG. MERS, SARS and other coronaviruses as causes of pneumonia. *Respirology*. 2018;23(2):130-7. doi:10.1111/resp.13196
15. Rodríguez-Morales AJ, MacGregor K, Kanagarajah S, Patel D, Schlägenhauf P. Going global-Travel and the 2019 novel coronavirus. *Travel Med Infect Dis*. 2020;33:101578. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101578
16. Hui DS, I Azhar E, Madani TA, Ntoumi F, Kock R, Dar O, et al. The continuing 2019-nCoV epidemic threat of novel coronaviruses to global health-The latest 2019 novel coronavirus outbreak in Wuhan, China. *International Journal of Infectious Diseases*. 2020;91:264-6. doi:10.1016/j.ijid.2020.01.009
17. Xu H, Zhong L, Deng J, Peng J, Dan H, Zeng X, et al. High expression of ACE2 receptor of 2019-nCoV on the epithelial cells of oral mucosa. *International Journal of Oral Science*. 2020;12(1):1-5. doi:10.1038/s41368-020-0074-x
18. Yan R, Zhang Y, Li Y, Xia L, Guo Y, Zhou Q. Structural basis for the recognition of the SARS-CoV-2 by full-length human ACE2. *Science*. 2020. doi:10.1101/2020.02.19.956946
19. Shanmugaraj B, Siri-wattananon K, Wangkanont K, Phoolcharoen W. Perspectives on monoclonal antibody therapy as potential therapeutic intervention for Coronavirus disease-19 (COVID-19). *Asian Pacific journal of allergy and immunology*. 2020.
20. Smith T, Bushek J, LeClaire A, P. P. COVID-19 drug therapy. Elsevier. 2020.
21. Vellingiri B, Jayaramayya K, Iyer M, Narayanasamy A, Govindasamy V, Giridharan B, et al. COVID-19: A promising cure for the global panic. *The Science of the total environment*. 2020;725:138277. doi:10.1016/j.scitotenv.2020.138277
22. Lu H. Drug treatment options for the 2019-new coronavirus (2019-nCoV). *Bioscience trends*. 2020;14(1):69-71. doi:10.5582/bst.2020.01020
23. Khalili JS, Zhu H, Mak NSA, Yan Y, Zhu Y. Novel coronavirus treatment with ribavirin: Groundwork for an evaluation concerning COVID-19. *J Med Virol*. 2020;92(7):740-6. doi:10.1002/jmv.25798
24. Dotolo S, Marabotti A, Facchiano A, Tagliaferri R. A review on drug repurposing applicable to COVID-19. *Briefings in bioinformatics*. 2020. doi:10.1093/bib/bbaa288
25. Praditya D, Kirchhoff L, Brüning J, Rachmawati H, Steinmann J, Steinmann E. Anti-infective properties of the golden spice curcumin. *Frontiers in microbiology*. 2019;10. doi:10.3389/fmicb.2019.00912
26. Craig WJ. Phytochemicals: guardians of our health. *Journal of the American Dietetic Association*. 1997;97(10 Suppl 2):S199-204. doi:10.1016/S0002-8223(97)00765-7
27. Sivakumar D, Chen L, Sultanbawa Y. A comprehensive review on beneficial dietary phytochemicals in common traditional Southern African leafy vegetables. *Food science & nutrition*. 2018;6(4):714-27. doi:10.1002/fsn3.643
28. Yoo S, Kim K, Nam H, Lee D. Discovering Health Benefits of Phytochemicals with Integrated Analysis of the Molecular Network, Chemical Properties and Ethnopharmacological Evidence. *Nutrients*. 2018;10(8). doi:10.3390/nu10081042
29. Abdollahi E, Momtazi AA, Johnston TP, Sahebkar A. Therapeutic effects of curcumin in inflammatory and immune-mediated diseases: A nature-made jack-of-all-trades? *Journal of Cellular Physiology*. 2018;233(2):830-48. doi:10.1002/jcp.25778
30. Iranshahi M, Sahebkar A, Takasaki M, Konoshima T, Tokuda H. Cancer chemopreventive activity of the prenylated coumarin, umbelliprenin, in vivo. *European Journal of Cancer Prevention*. 2009; 18 (5): 412-5. doi:10.1097/CEJ.0b013e32832c389e
31. Mollazadeh H, Cicero AFG, Blesso CN, Pirro M, Majeed M, Sahebkar A. Immune modulation by curcumin: The role of interleukin-10. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*. 2019;59(1): 89-101. doi:10.1080/10408398.2017.1358139
32. Panahi Y, Hosseini MS, Khalili N, Naimi E, Simental-Mendía LE, Majeed M, et al. Effects of curcumin on serum cytokine concentrations in subjects with metabolic syndrome: A post-hoc analysis of a randomized controlled trial. *Biomedicine and Pharmacotherapy*. 2016;82:578-82. doi:10.1016/j.biopha.2016.05.037
33. Panahi Y, Kianpour P, Mohtashami R, Jafari R, Simental-Mendía LE, Sahebkar A. Efficacy and Safety of Phytosomal Curcumin in Non-Alcoholic Fatty Liver Disease: A Randomized Controlled Trial. *Drug Research*. 2017;67(4):244-51. doi:10.1055/s-0043-100019
34. Rezaee R, Momtazi AA, Monemi A, Sahebkar A. Curcumin: A potentially powerful tool to reverse cisplatin-induced toxicity. *Pharmacological Research*. 2017;117:218-27. doi:10.1016/j.phrs.2016.12.037
35. Sahebkar A. Molecular mechanisms for curcumin benefits against ischemic injury. *Fertility and Sterility*. 2010;94(5):e75-e6. doi:10.1016/j.fertnstert.2010.07.1071
36. Jäger R, Lowery RP, Calvanese AV, Joy JM, Purpura M, Wilson JM. Comparative absorption of curcumin formulations. *Nutrition journal*. 2014;13:11. doi:10.1186/1475-2891-13-11
37. Aggarwal BB, Sung B. Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets. *Trends in pharmacological*

- sciences. 2009;30(2):85-94. doi:10.1016/j.tips.2008.11.002
38. Jagetia GC, Aggarwal BB. "Spicing up" of the immune system by curcumin. *Journal of clinical immunology*. 2007;27(1):19-35. doi:10.1007/s10875-006-9066-7
39. Maheshwari RK, Singh AK, Gaddipati J, Srimal RC. Multiple biological activities of curcumin: a short review. *Life sciences*. 2006;78(18):2081-7. doi:10.1016/j.lfs.2005.12.007
40. Zorofchian Moghadamtousi S, Abdul Kadir H, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. A review on antibacterial, antiviral, and antifungal activity of curcumin. *BioMed research international*. 2014;2014. doi:10.1155/2014/186864
41. Zhou H, Beevers CS, Huang S. The targets of curcumin. *Current drug targets*. 2011;12(3):332-47. doi:10.2174/138945011794815356
42. Ahn KS, Sethi G, Jain AK, Jaiswal AK, Aggarwal BB. Genetic deletion of NAD(P)H:quinone oxidoreductase 1 abrogates activation of nuclear factor-kappaB, IkkappaBalpha kinase, c-Jun N-terminal kinase, Akt, p38, and p44/42 mitogen-activated protein kinases and potentiates apoptosis. *The Journal of biological chemistry*. 2006;281(29):19798-808. doi:10.1074/jbc.M601162200
43. Mathew T, Sarada S. Attenuation of NFkB activation augments alveolar transport proteins expression and activity under hypoxia. *Int J Sci Res*. 2015;4:2230-7.
44. Puar YR, Shanmugam MK, Fan L, Arfuso F, Sethi G, Tergaonkar V. Evidence for the Involvement of the Master Transcription Factor NF-κB in Cancer Initiation and Progression. *Biomedicines*. 2018;6(3). doi:10.3390/biomedicines6030082
45. Chen T-Y, Chen D-Y, Wen H-W, Ou J-L, Chiou S-S, Chen J-M, et al. Inhibition of enveloped viruses infectivity by curcumin. *PloS one*. 2013;8(5). doi:10.1371/journal.pone.0062482
46. Utomo RY, Meiyanto E. Revealing the Potency of Citrus and Galangal Constituents to Halt SARS-CoV-2 Infection. 2020. doi:10.20944/preprints202003.0214.v1
47. Mathew D, Hsu W-L. Antiviral potential of curcumin. *Journal of functional foods*. 2018;40:692-9. doi:10.1016/j.jff.2017.12.017
48. Ting D, Dong N, Fang L, Lu J, Bi J, Xiao S, et al. Multisite inhibitors for enteric coronavirus: antiviral cationic carbon dots based on curcumin. *ACS Applied Nano Materials*. 2018;1(10):5451-9. doi:10.1021/acsanm.8b00779
49. Wen C-C, Kuo Y-H, Jan J-T, Liang P-H, Wang S-Y, Liu H-G, et al. Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of medicinal chemistry*. 2007;50(17):4087-95. doi:10.1021/jm070295s
50. Sun L, Xing Y, Chen X, Zheng Y, Yang Y, Nichols DB, et al. Coronavirus papain-like proteases negatively regulate antiviral innate immune response through disruption of STING-mediated signaling. *PloS one*. 2012;7(2). doi:10.1371/journal.pone.0030802
51. Zumla A, Chan JF, Azhar EI, Hui DS, Yuen K-Y. Coronaviruses-drug discovery and therapeutic options. *Nature reviews Drug discovery*. 2016;15(5):327. doi:10.1038/nrd.2015.37
52. Khaerunnisa S, Kurniawan H, Awaluddin R, Suhartati S, Soetjipto S. Potential Inhibitor of COVID-19 Main Protease (Mpro) From Several Medicinal Plant Compounds by Molecular Docking Study. 2020. doi:10.20944/preprints202003.0226.v1
53. Trinchieri G. Type I interferon: friend or foe? *The Journal of experimental medicine*. 2010;207(10):2053-63. doi:10.1084/jem.20101664
54. Decker T, Müller M, Stockinger S. The yin and yang of type I interferon activity in bacterial infection. *Nature reviews Immunology*. 2005;5(9):675-87. doi:10.1038/nri1684
55. Young HA, Bream JH. IFN-gamma: recent advances in understanding regulation of expression, biological functions, and clinical applications. *Current topics in microbiology and immunology*. 2007;316:97-117. doi:10.1007/978-3-540-71329-6\_6
56. Kindler E, Thiel V, Weber F. Interaction of SARS and MERS coronaviruses with the antiviral interferon response. *Advances in virus research*. 96: Elsevier; 2016. p. 219-43. doi:10.1016/bs.aivir.2016.08.006
57. Mosaddeghi P, Negahdaripour M, Dehghani Z, Farahmandnejad M, Moghadami M, Nezafat N, et al. Therapeutic approaches for COVID-19 based on the dynamics of interferon-mediated immune responses. 2020.
58. Kumaki Y, Salazar AM, Wandersee MK, Barnard DL. Prophylactic and therapeutic intranasal administration with an immunomodulator, Hiltonol® (Poly IC: LC), in a lethal SARS-CoV-infected BALB/c mouse model. *Antiviral research*. 2017;139:1-12. doi:10.1016/j.antiviral.2016.12.007
59. Zhao J, Wohlford-Lenane C, Zhao J, Fleming E, Lane TE, McCray PB, et al. Intranasal treatment with poly (I·C) protects aged mice from lethal respiratory virus infections. *Journal of virology*. 2012;86(21):11416-24. doi:10.1128/JVI.01410-12
60. Jasso-Miranda C, Herrera-Camacho I, Flores-Mendoza LK, Dominguez F, Vallejo-Ruiz V, Sanchez-Burgos GG, et al. Antiviral and immunomodulatory effects of polyphenols on macrophages infected with dengue virus serotypes 2 and 3 enhanced or not with antibodies. *Infection and drug resistance*. 2019;12:1833. doi:10.2147/IDR.S210890
61. Mounce BC, Cesaro T, Carrau L, Vallet T, Vignuzzi M. Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding. *Antiviral Research*. 2017;142:148-57. doi:10.1016/j.antiviral.2017.03.014
62. Sordillo PP, Helson L. Curcumin suppression of cytokine release and cytokine storm. A potential therapy for patients with Ebola and other severe viral infections. *in vivo*. 2015;29(1):1-4.
63. Schoggins JW, Rice CM. Interferon-stimulated genes and their antiviral effector functions. *Current opinion in virology*. 2011;1(6):519-25. doi:10.1016/j.coviro.2011.10.008
64. Jiang F, Deng L, Zhang L, Cai Y, Cheung CW, Xia Z. Review of the clinical characteristics of coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Journal of General Internal Medicine*. 2020:1-5. doi:10.1007/s11606-020-05762-w
65. Ferreira VH, Nazli A, Dizzell SE, Mueller K, Kaushic C. 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*. 2015;10(4). doi:10.1371/journal.pone.0124903



66. Avasara S, Zhang F, Liu G, Wang R, London SD, London L. Curcumin modulates the inflammatory response and inhibits subsequent fibrosis in a mouse model of viral-induced acute respiratory distress syndrome. *PloS one*. 2013;8(2). doi:10.1371/journal.pone.0057285
67. Obata K, Kojima T, Masaki T, Okabayashi T, Yokota S, Hirakawa S, et al. Curcumin prevents replication of respiratory syncytial virus and the epithelial responses to it in human nasal epithelial cells. *PLoS One*. 2013;8(9). doi:10.1371/journal.pone.0070225
68. Rodriguez-Morales AJ, Cardona-Ospina JA, Gutiérrez-Ocampo E, Villamizar-Peña R, Holguin-Rivera Y, Escalera-Antezana JP, et al. Clinical, laboratory and imaging features of COVID-19: A systematic review and meta-analysis. *Travel Med Infect Dis*. 2020;101623. doi:10.1016/j.tmaid.2020.101623
69. Conti P, Ronconi G, Caraffa A, Gallenga CE, Ross R, Frydas I, et al. Induction of pro-inflammatory cytokines (IL-1 and IL-6) and lung inflammation by Coronavirus-19 (COVI-19 or SARS-CoV-2): anti-inflammatory strategies. *Journal of biological regulators and homeostatic agents*. 2020;34(2).
70. Yue X, Shan B, Lasky JA. TGF- $\beta$ : Titan of Lung Fibrogenesis. *Current enzyme inhibition*. 2010;6(2). doi:10.2174/157340810791233033
71. Budinger GR, Chandel NS, Donnelly HK, Eisenbart J, Oberoi M, Jain M. Active transforming growth factor-beta1 activates the procollagen I promoter in patients with acute lung injury. *Intensive care medicine*. 2005;31(1):121-8. doi:10.1007/s00134-004-2503-2
72. Dhainaut JF, Charpentier J, Chiche JD. Transforming growth factor-beta: a mediator of cell regulation in acute respiratory distress syndrome. *Critical care medicine*. 2003;31(4 Suppl):S258-64. doi:10.1097/01.CCM.0000057901.92381.75
73. Fahy RJ, Lichtenberger F, McKeegan CB, Nuovo GJ, Marsh CB, Wewers MD. The acute respiratory distress syndrome: a role for transforming growth factor-beta 1. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2003;28(4):499-503. doi:10.1165/rcmb.2002-0092OC
74. Scotton CJ, Chambers RC. Molecular targets in pulmonary fibrosis: the myofibroblast in focus. *Chest*. 2007;132(4):1311-21. doi:10.1378/chest.06-2568
75. Venkatesan N. Pulmonary protective effects of curcumin against paraquat toxicity. *Life sciences*. 2000;66(2):P121-8. doi:10.1016/S0024-3205(99)00576-7
76. Venkatesan N, Chandrakasan G. Modulation of cyclophosphamide-induced early lung injury by curcumin, an anti-inflammatory antioxidant. *Molecular and cellular biochemistry*. 1995;142(1):79-87. doi:10.1007/BF00928916
77. Xu M, Deng B, Chow YL, Zhao ZZ, Hu B. Effects of curcumin in treatment of experimental pulmonary fibrosis: a comparison with hydrocortisone. *Journal of ethnopharmacology*. 2007;112(2):292-9. doi:10.1016/j.jep.2007.03.011
78. Tourkina E, Gooz P, Oates JC, Ludwicka-Bradley A, Silver RM, Hoffman S. Curcumin-induced apoptosis in scleroderma lung fibroblasts: role of protein kinase cepsilon. *American journal of respiratory cell and molecular biology*. 2004;31(1):28-35. doi:10.1165/rcmb.2003-0354OC
79. Cutroneo KR, White SL, Phan SH, Ehrlich HP. Therapies for bleomycin induced lung fibrosis through regulation of TGF-beta1 induced collagen gene expression. *J Cell Physiol*. 2007;211(3):585-9. doi:10.1002/jcp.20972
80. Punithavathi D, Venkatesan N, Babu M. Curcumin inhibition of bleomycin-induced pulmonary fibrosis in rats. *British journal of pharmacology*. 2000;131(2):169-72. doi:10.1038/sj.bjp.0703578
81. Punithavathi D, Venkatesan N, Babu M. Protective effects of curcumin against amiodarone-induced pulmonary fibrosis in rats. *British journal of pharmacology*. 2003;139(7):1342-50. doi:10.1038/sj.bjp.0705362
82. Tian S, Hu W, Niu L, Liu H, Xu H, Xiao SY. Pulmonary Pathology of Early-Phase 2019 Novel Coronavirus (COVID-19) Pneumonia in Two Patients With Lung Cancer. *Journal of thoracic oncology : official publication of the International Association for the Study of Lung Cancer*. 2020. doi:10.20944/preprints202002.0220.v2
83. Bärtsch P, Mairbäurl H, Maggiorini M, Swenson ER. Physiological aspects of high-altitude pulmonary edema. *Journal of applied physiology (Bethesda, Md : 1985)*. 2005;98(3):1101-10. doi:10.1152/jappphysiol.01167.2004
84. Maggiorini M. High altitude-induced pulmonary oedema. *Cardiovascular research*. 2006;72(1):41-50. doi:10.1016/j.cardiores.2006.07.004
85. DeDiego ML, Nieto-Torres JL, Jimenez-Guardeño JM, Regla-Nava JA, Castaño-Rodríguez C, Fernandez-Delgado R, et al. Coronavirus virulence genes with main focus on SARS-CoV envelope gene. *Virus research*. 2014;194:124-37. doi:10.1016/j.virusres.2014.07.024
86. Sagi S, Mathew T, Patir H. Prophylactic administration of curcumin abates the incidence of hypobaric hypoxia induced pulmonary edema in rats: A molecular approach. *J Pulm Respir Med*. 2014;4:1000164. doi:10.4172/2161-105X.1000164
87. Titto M, Ankit T, Saumya B, Gausal A, Sarada S. Curcumin prophylaxis refurbishes alveolar epithelial barrier integrity and alveolar fluid clearance under hypoxia. *Respiratory physiology & neurobiology*. 2020;274:103336. doi:10.1016/j.resp.2019.103336
88. Zhang H, Penninger JM, Li Y, Zhong N, Slutsky AS. Angiotensin-converting enzyme 2 (ACE2) as a SARS-CoV-2 receptor: molecular mechanisms and potential therapeutic target. *Intensive care medicine*. 2020;46(4):586-90. doi:10.1007/s00134-020-05985-9
89. Turner AJ, Hiscox JA, Hooper NM. ACE2: from vasopeptidase to SARS virus receptor. *Trends in pharmacological sciences*. 2004;25(6):291-4. doi:10.1016/j.tips.2004.04.001
90. Zheng YY, Ma YT, Zhang JY, Xie X. COVID-19 and the cardiovascular system. *Nature reviews Cardiology*. 2020. doi:10.1038/s41569-020-0360-5
91. Yamamoto K, Ohishi M, Katsuya T, Ito N, Ikushima M, Kaibe M, et al. Deletion of angiotensin-converting enzyme 2 accelerates pressure overload-induced cardiac dysfunction by increasing local angiotensin II. *Hypertension (Dallas, Tex : 1979)*. 2006;47(4):718-26. doi:10.1161/01.HYP.0000205833.89478.5b
92. Pang XF, Zhang LH, Bai F, Wang NP, Garner RE, McKallip RJ, et al. Attenuation of myocardial fibrosis with curcumin is mediated by modulating expression of angiotensin II AT1/AT2 receptors and ACE2 in rats.

- Drug design, development and therapy. 2015;9:6043-54. doi:10.2147/DDDT.S95333
93. Huang C, Wang Y, Li X, Ren L, Zhao J, Hu Y, et al. Clinical features of patients infected with 2019 novel coronavirus in Wuhan, China. *Lancet* (London, England). 2020;395(10223):497-506. doi:10.1016/S0140-6736(20)30183-5
94. Salabei JK, Conklin DJ. Cardiovascular autophagy: crossroads of pathology, pharmacology and toxicology. *Cardiovascular toxicology*. 2013;13(3):220-9. doi:10.1007/s12012-013-9200-8
95. Sahebkar A, Henrotin Y. Analgesic Efficacy and Safety of Curcuminoids in Clinical Practice: A Systematic Review and Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials. *Pain medicine* (Malden, Mass). 2016;17(6):1192-202.
96. Li X, Fang Q, Tian X, Wang X, Ao Q, Hou W, et al. Curcumin attenuates the development of thoracic aortic aneurysm by inhibiting VEGF expression and inflammation. *Molecular medicine reports*. 2017;16(4):4455-62. doi:10.3892/mmr.2017.7169
97. Cheng Y, Luo R, Wang K, Zhang M, Wang Z, Dong L, et al. Kidney disease is associated with in-hospital death of patients with COVID-19. *Kidney Int*. 2020;97(5):829-38. doi:10.1016/j.kint.2020.03.005
98. Li W, Moore MJ, Vasilieva N, Sui J, Wong SK, Berne MA, et al. Angiotensin-converting enzyme 2 is a functional receptor for the SARS coronavirus. *Nature*. 2003;426(6965):450-4. doi:10.1038/nature02145
99. Ding Y, He L, Zhang Q, Huang Z, Che X, Hou J, et al. Organ distribution of severe acute respiratory syndrome (SARS) associated coronavirus (SARS-CoV) in SARS patients: implications for pathogenesis and virus transmission pathways. *The Journal of pathology*. 2004;203(2):622-30. doi:10.1002/path.1560
100. Wu H, Uchimura K, Donnelly EL, Kirita Y, Morris SA, Humphreys BD. Comparative Analysis and Refinement of Human PSC-Derived Kidney Organoid Differentiation with Single-Cell Transcriptomics. *Cell stem cell*. 2018;23(6):869-81.e8. doi:10.1016/j.stem.2018.10.010
101. Pan XW, Xu D, Zhang H, Zhou W, Wang LH, Cui XG. Identification of a potential mechanism of acute kidney injury during the COVID-19 outbreak: a study based on single-cell transcriptome analysis. *Intensive care medicine*. 2020;46(6):1114-6. doi:10.1007/s00134-020-06026-1
102. Xu X, Cai Y, Yu Y. Effects of a novel curcumin derivative on the functions of kidney in streptozotocin-induced type 2 diabetic rats. *Inflammopharmacology*. 2018;26(5):1257-64. doi:10.1007/s10787-018-0449-1
103. Sun X, Liu Y, Li C, Wang X, Zhu R, Liu C, et al. Recent Advances of Curcumin in the Prevention and Treatment of Renal Fibrosis. *Biomed Res Int*. 2017;2017:2418671. doi:10.1155/2017/2418671
104. Imai Y, Kuba K, Neely GG, Yaghubian-Malhami R, Perkmann T, van Loo G, et al. Identification of oxidative stress and Toll-like receptor 4 signaling as a key pathway of acute lung injury. *Cell*. 2008;133(2):235-49. doi:10.1016/j.cell.2008.02.043
105. Li SW, Wang CY, Jou YJ, Yang TC, Huang SH, Wan L, et al. SARS coronavirus papain-like protease induces Egr-1-dependent up-regulation of TGF- $\beta$ 1 via ROS/p38 MAPK/STAT3 pathway. *Scientific reports*. 2016;6:25754. doi:10.1038/srep25754
106. Epstein J, Sanderson IR, Macdonald TT. Curcumin as a therapeutic agent: the evidence from in vitro, animal and human studies. *The British journal of nutrition*. 2010;103(11):1545-57. doi:10.1017/S0007114509993667
107. Sökmen M, Akram Khan M. The antioxidant activity of some curcuminoids and chalcones. *Inflammopharmacology*. 2016;24(2-3):81-6. doi:10.1007/s10787-016-0264-5
108. Barzegar A, Moosavi-Movahedi AA. Intracellular ROS protection efficiency and free radical-scavenging activity of curcumin. *PLoS One*. 2011;6(10):e26012. doi:10.1371/journal.pone.0026012
109. Rong S, Zhao Y, Bao W, Xiao X, Wang D, Nussler AK, et al. Curcumin prevents chronic alcohol-induced liver disease involving decreasing ROS generation and enhancing antioxidative capacity. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*. 2012;19(6):545-50. doi:10.1016/j.phymed.2011.12.006
110. Dai J, Gu L, Su Y, Wang Q, Zhao Y, Chen X, et al. Inhibition of curcumin on influenza A virus infection and influenzal pneumonia via oxidative stress, TLR2/4, p38/JNK MAPK and NF- $\kappa$ B pathways. *International immunopharmacology*. 2018;54:177-87. doi:10.1016/j.intimp.2017.11.009
111. Anand P, Kunnumakkara AB, Newman RA, Aggarwal BB. Bioavailability of curcumin: problems and promises. *Molecular pharmaceutics*. 2007;4(6):807-18. doi:10.1021/mp700113r
112. Yang KY, Lin LC, Tseng TY, Wang SC, Tsai TH. Oral bioavailability of curcumin in rat and the herbal analysis from *Curcuma longa* by LC-MS/MS. *Journal of chromatography B, Analytical technologies in the biomedical and life sciences*. 2007;853(1-2):183-9. doi:10.1016/j.jchromb.2007.03.010
113. Kunnumakkara AB, Harsha C, Banik K, Vikkurthi R, Sailo BL, Bordoloi D, et al. Is curcumin bioavailability a problem in humans: lessons from clinical trials. *Expert opinion on drug metabolism & toxicology*. 2019;15(9):705-33. doi:10.1080/17425255.2019.1650914
114. Moballegh Nasery M, Abadi B, Poormoghadam D, Zarrabi A, Keyhanvar P, Khanbabaei H, et al. Curcumin Delivery Mediated by Bio-Based Nanoparticles: A Review. *Molecules* (Basel, Switzerland). 2020;25(3). doi:10.3390/molecules25030689
115. Singh M, Ramos I, Asafu-Adjei D, Quispe-Tintaya W, Chandra D, Jahangir A, et al. Curcumin improves the therapeutic efficacy of *Listeria*(at)-Mage-b vaccine in correlation with improved T-cell responses in blood of a triple-negative breast cancer model 4T1. *Cancer medicine*. 2013;2(4):571-82. doi:10.1002/cam4.94