

تأثیر عملکرد کورکومین در جلوگیری از بیماری‌زایی ویروس‌ها

مهديه رهبان^{۱*}، منصوره مظاهری^۲، علی اکبر موسوی موحدی^۱

چکیده

کورکومین، ترکیب طبیعی مشتق شده از زردچوبه، فعالیت‌های آنتی‌اکسیدانی، ضدتوموری و ضدالتهابی دارد. شواهد بسیاری، نشان می‌دهد که این ترکیب نقش مهمی در عفونت‌های ایجاد شده ویروسی نیز دارد. کورکومین، فعالیت ضدویروسی خود را از طریق مکانیسم‌های مختلف، روی ویروس‌های مختلف اعمال می‌کند. این مکانیسم‌ها شامل مهار مستقیم سیستم تکثیر سلولی و یا مهار مسیرهای پیام‌رسانی لازم در تکثیر ویروس است. مطالعات بسیاری اندرکنش مستقیم کورکومین را با پروتئین‌های درون سلولی برای مهار تکثیر ویروس نشان می‌دهد. علاوه بر این، کورکومین با خصوصیات شیمیایی ویژه‌ای که دارد، می‌تواند با تأثیر بر روی غشا ویروسی به دلیل خاصیت آبگریزی خود و نیز اندرکنش با گلیکوپروتئین‌های سطحی، مانع ورود ویروس به داخل سلول میزبان شود. در حقیقت کورکومین مانع اتصال ویروس به سطح سلول می‌شود. این خصوصیت بالقوه می‌تواند کورکومین را به‌عنوان یک ترکیب ضدویروسی در توسعه داروهای جدید با افزایش ویژگی‌های فراهمی زیستی آن معرفی کند. علاوه بر این، در این مقاله پیشنهاد شده است که برای بررسی تأثیر کورکومین بر روی ویروس کووید-۱۹، مطالعات آزمایشگاهی صورت پذیرد؛ زیرا این ویروس از نوع ویروس‌های غشادار است و شاید کورکومین با توجه به ویژگی آبگریزی خود، با تغییر سیالیت غشا، بتواند از ورود ویروس به سلول میزبان جلوگیری نماید.

واژگان کلیدی: کورکومین، ویروس‌های غشادار، مسیرهای پیام‌رسانی سلولی، تکثیر ویروسی، فراهمی زیستی، یک پیشنهاد برای ویروس کووید-۱۹

* عهده‌دار مکاتبات، دکترای بیوفیزیک و پژوهشگر پسادکتری، تلفن ۰۲۱ ۶۱۱۱۳۳۸۱، آدرس الکترونیکی mrohban@ut.ac.ir

^۱ مرکز تحقیقات بیوشیمی و بیوفیزیک، دانشگاه تهران

^۲ پژوهشگاه استاندارد، کرج، ایران



مقدمه

کورکومین (دی‌فرولویل‌متان)، یک ترکیب فنولی استخراج شده از گیاه زردچوبه با نام علمی کورکوما لونگا^۱ است که به‌عنوان یک ادویه برای بهبود رنگ و طعم غذا مورد استفاده قرار می‌گیرد. مطالعات انجام شده بسیاری، طیف گسترده فعالیت‌های بیولوژیکی و دارویی این ماده را به‌عنوان یک عامل ضد التهاب، آنتی‌اکسیدان، مهارکننده رادیکال‌های آزاد، ضدسرطان، التیام‌بخش زخم، معرفی می‌کنند. کورکومین به‌طور گسترده‌ای از قدیم در طب آیورودا^۲، طب سید^۳، طب سنتی چینی و طب ایرانی برای قرن‌ها به‌دلیل خصوصیات فوق‌العاده خود به‌عنوان آنتی‌اکسیدان، ضد درد، ضد التهاب، فعالیت‌گندزدایی و فعالیت ضدسرطانی مورد استفاده قرار می‌گیرد [۴-۱].

مطالعات انجام شده در حیطه تأثیر کورکومین بر گونه‌های سرطانی مانند سرطان روده بزرگ، سرطان مغز استخوان، سرطان لوزالمعده، سرطان خون مزمن، سرطان پروستات و سرطان پستان، نشان می‌دهد که این ماده تأثیر مهمی در رشد منفی شروع تومور و پیشرفت و متاستاز آنها دارد [۵، ۶]. علاوه بر این، به نظر می‌رسد که کورکومین به‌عنوان یک غیرفعال‌کننده میکروب‌ها نیز نقش داشته باشد. این ماده، از رشد تعداد زیادی از باکتری‌ها مثل اس. ایپیدرمیس^۴، کلبسیلا نومونیا^۵، ای. کولای^۶، باسیلوس سوبتیلیس^۷، استافیلوکوکوس اورئوس^۸ و همچنین باکتری‌های بیماری‌زای پیدا شده در میگو، موش و مرغ مثل انواع گونه‌های ویروس، باسیلوس، سالمونلا، استافیلوکوکوس و هلیکوباکتر پیلوری جلوگیری می‌کند. این خاصیت ضدباکتری کورکومین، به‌دلیل نقش آن در ایجاد شکاف در غشا باکتریایی است که همین مکانیسم مشابه، برای خاصیت ضدقارچی کورکومین، نیز بیان می‌شود. تحقیقات بر روی گونه قارچی کاندیدا^۹ نشان می‌دهد که این ماده با اندرکنش‌های الکترواستاتیک و آگریز با دیواره

غشایی قارچ، باعث ایجاد اختلال در دیواره سلولی می‌شود [۷، ۱].

فعالیت‌های ضدویروسی کورکومین، ناشی از توانایی آن در فعالیت‌های درون سلولی مثل تنظیم رونویسی، فعال کردن مسیرهای پیام‌رسان سلولی التهابی و آپوپتوزی است. همچنین تحقیقات پیشین نشان می‌دهند که کورکومین به‌طور مستقیم با تقریباً سی مولکول شامل DNA پلیمراز، کینازهای چسبندگی مرکزی^۹، تیوردوکسین ردوکتاز، پروتئین کیناز، لیپواکسیژناز و توبولین اندرکنش دارد [۱]. در مدل موشی سیتومگالوویروسی^{۱۰}، مصرف کورکومین داخل معده به طور آشکاری باعث کاهش مقدار DNA بارگیری شده و سطح ایمینوگلوبولین M شده است که خود پیشنهاد دهنده پتانسیل فعالیت ضدویروسی در شرایط درون سلولی برای کورکومین است [۸].

تحقیقاتی که در حیطه اثر کورکومین بر روی ویروس‌هایی مانند ایدز، تبخال تناسلی^{۱۱}، هپاتیت، آنفلوانزا، سیتومگالوویروس، دنگه^{۱۲} و ابولا انجام گرفته، نشان می‌دهد که اثرات مثبت آن، بیشتر از اثرات منفی آن است. مکانیسم‌های متعددی برای اثرات کورکومین بر روی ویروس‌ها و سلول‌های آلوده شده توسط آن پیشنهاد شده است. کشف این ویژگی و تنوع ویروس‌های متأثر شده با کورکومین، نشان‌دهنده پتانسیل این ترکیب برای درمان عفونت‌های ویروسی است. بنابراین کورکومین می‌تواند به‌عنوان یک ترکیب برای طراحی داروهای ضدویروسی به‌شمار آید [۹، ۷].

عملکرد کورکومین بر روی ویروس‌ها

توانایی ویروس‌ها برای اتصال به سلول گیرنده خود، ورود به سلول و تکثیر درون آن شامل فرآیندهای پیچیده‌ای است که هر مرحله شانس توسعه راهکاری‌هایی برای تولید داروهای ضدویروسی را پدید می‌آورد. در زیر به مطالعات انجام شده

¹ Curcuma longa

² Ayurveda

³ Siddha

⁴ S. epidermis

⁵ Klebsiella pneumoniae

⁶ E. coli

⁷ Bacillus subtilis

⁸ Staphylococcus aureus

⁹ Focal adhesion kinase (FAK)

¹⁰ Cytomegalovirus

¹¹ Herpes simplex virus (HSV)

¹² Dengue

درباره نحوه عملکرد کورکومین با ویروس‌های متفاوت خواهیم پرداخت.

تأثیر کورکومین بر ویروس‌های غشادار

ویروس‌های زیکا و چیکونگونیا^۱، از خانواده آربوویروس‌ها^۲ هستند که توسط وکتورهای پشه، منتقل می‌شوند. زیکا از خانواده فلاویویروس‌ها^۳ و چیکونگونیا از خانواده آلفاویروس‌ها، شامل یک رشته مثبت از RNA ویروس‌های غشادار هستند که توسط حشرات و میزبان انسانی تکثیر یافته و باعث بیماری شدید می‌شوند. اثرات مخرب ویروس چیکونگونیا، از آفریقا تا جنوب شرق آسیا و امریکا گسترش پیدا کرده است که خود می‌تواند هشدار برای گسترش ویروس‌های ناشناخته در سرتاسر جهان باشد. علائم بالینی ابتلا به این ویروس می‌تواند در بعضی موارد بدون علامت و در موارد دیگر شامل ابتلا به آرتریت‌های طولانی‌مدت ناتوان‌کننده باشد [۱۰]. ویروس زیکا نیز در پی انتشار گسترده خود، اثرات ویران‌کننده‌ای بر روی سیستم عصبی و میکروسفالی^۴ انسان (بیماری که در آن مغز بیمار کوچک‌تر است) به‌ویژه در نوزادان به‌جا گذاشت که این اثرات مشاهده شده نسبت به قبل جدیدتر بودند. یکی از عملکردهای کورکومین، بر روی ویروس‌های غشادار این است که به‌عنوان یک مهارکننده اتصال ویروس، به سطح سلول عمل می‌کند. تحقیقات ارائه شده نشان می‌دهد که کورکومین، مستقیماً بر روی تخریب RNA ویروسی تأثیر ندارد، بلکه به نظر می‌رسد که کورکومین با تغییر غشا ویروس‌های غشادار، فعالیت خود را برای تخریب انجام می‌دهد. ویروس‌های غشادار چیکونگونیا، ویروس زیکا و ویروس وزیکولار استوماتیس^۵ که با غلظت پنج میکرومولار کورکومین در زمان معین نگهداری شده‌اند، توانایی خود را برای اتصال به سطح سلول و عفونت‌زایی از دست می‌دهند. اثر این تماس مستقیم ویروس با کورکومین وابسته به زمان معین نگهداری و میزان (دوز) کورکومین متفاوت است [۹]. مطالعات انجام شده در سال ۲۰۱۳ نشان می‌دهد که کورکومین اضافه شده در مراحل اولیه و یا در حین ابتلای سلول به ویروس، مانع ایجاد بیماری‌زایی در یکسری از ویروس‌های

غشادار شد؛ اما این توانایی برای ویروس‌های فاقد غشا مشاهده نشده است [۱۱]. مطالعات بسیاری کورکومین را به‌عنوان یک عامل تعدیل‌دهنده غشا معرفی می‌کنند که به‌طور مختصر می‌توان گفت که اتصال کورکومین با غشا دو لایه، باعث نازک شدن غشا غیرخطی و ضعیف شدن خاصیت ارتجاعی آن می‌شود [۹]. در سلول‌های MBDK (سلولهای جدا شده از کلیه گاو برای بررسی مطالعات ویروسی در محیط آزمایشگاه)، کورکومین با افزایش تشکیل لیپید رفت^۶ (ترکیبی از گلیکواسفنگولیپیدها، کلسترول و گیرنده‌های پروتئینی سازمان یافته، در میکرودمین‌های لیپیدگلیکولیپوپروتئینی در غشای پلاسمایی)، بر روی فرآیند ورود ویروس تبخال نوع یک گاوی (-BoHv) به سلول اثر گذاشته و آلودگی به ویروس، مطابق با افزایش میزان مصرف کورکومین کاهش می‌یابد. این ویروس که جزء خانواده ویروس‌های غشادار است، در گاو با التهاب تنفسی ایجاد شده باعث کاهش شیردهی و سقط جنین و کاهش باروری می‌شود. مطالعه انجام شده در این تحقیق نشان می‌دهد که غلظت پنج تا بیست میکرومول بر لیتر کورکومین اثر قابل‌توجهی بر کاهش ابتلا سلول به این ویروس دارد [۴].

تأثیر کورکومین بر تغییر سیالیت غشا و گلیکوپروتئین‌ها

تحقیقات در سال ۲۰۱۳ بر روی ویروس هپاتیت C (HCV)، نشان می‌دهد که کورکومین با تأثیر بر روی سیالیت غشا، مانع اتصال و ادغام ویروس به سطح سلول می‌شود. تغییرات در سیالیت غشا، که احتمالاً با تغییر در ساختار گلیکوپروتئین‌های ویروسی که لازمه تماس ویروس با سلول‌ها و آلوده کردن آنها است، به‌دلیل خاصیت چربی دوستی کورکومین می‌باشد. علاوه بر این، مشخص شده است که کورکومین با تأثیر بر روی لیپیدهای غشایی سلول میزبان، از آلوده شدن سلول هنگام ورود ویروس نیز نقش دارد [۱۲].

نورویروس انسانی (HuNoV)، یکی از شایع‌ترین ویروس‌های دستگاه گوارش، در سراسر جهان است که علائم بالینی ابتلا به آن شامل حالت تهوع، استفراغ و اسهال در مدت ۲۴ تا ۴۸ ساعت

¹ Chikungunya

² Arboviruses

³ Flavivirus

⁴ Microcephaly

⁵ Vesicular stomatitis virus

⁶ Lipid raft

سلول‌هایی که به‌طور موقت پروتئین تات را بیان می‌کنند (واسطه فعالیت پروموتور LTR)، در اثر تیمار با کورکومین، میزان این پروتئین در آنها کاهش یافته که خود می‌تواند سبب کاهش تولید ویروس ایدز در داخل سلول شود. کورکومین به‌طور مستقیم و وابسته به غلظت و زمان، اثر تخریبی بر روی پروتئین تات دارد [۱۷].

کورکومین و تغییر مسیرهای پیام‌رسانی در کاهش بیماری‌زایی ویروسی

ویروس‌ها برای بقا و تکثیر خود، مجبورند تا مسیرهای پیام‌رسانی درون سلولی، مثل NF- κ B، PI3/Akt، MAPK و سیستم یوبی‌کوئیتین پروتئاز (UPS) را به‌کار گیرند. تحقیقات زیادی نشان می‌دهند که کورکومین به‌عنوان یک واسطه تأثیرگذار بر روی این مسیرهای پیام‌رسانی است [۱].

نقش PI3/Akt در فرآیندهای سلولی، بسیار متنوع است و شامل مسیرهایی مانند ترجمه، عملیات بر روی RNA، اتوفاژی (مکانیسم طبیعی و تنظیم شده سلولی است که اجزای غیرضروری یا عملکردی آن را از بین می‌برد؛ این امر موجب تخریب منظم و بازیافت اجزای سلولی می‌شود) و آپاپتوز (مرگ برنامه‌ریزی شده سلولی) است. بسیاری از ویروس‌ها، از جمله ویروس هپاتیت C برای رشد و تکثیر خود، نیازمند این مسیر پیام‌رسانی هستند. تحقیقات نشان می‌دهد که کورکومین، با توقف مسیر Akt-SREBP-1 از تکثیر ژن این ویروس جلوگیری می‌کند [۱۸]. مسیر پیام‌رسانی وابسته به NF- κ B همانند یک شمشیر دو لبه، هم در بقا سلول و هم در پیشرفت سرطان نقش دارد [۱]. اگرچه فعال شدن مسیر NF- κ B منجر به تنظیم تعدادی از ژن‌های ضدویروسی می‌شود، اما این مسیر برای بیماری‌زایی بعضی از ویروس‌های خاص مثل ویروس آنفلوانزا نیاز است. این ویروس فعالیت موجود در سلول را به‌عنوان یک عامل پیشبرنده جهت تکثیر بیشتر خود هدایت می‌کند و از آنجا که کورکومین نقش بسیار مؤثری در تنظیم این مسیر پیام‌رسانی دارد، می‌تواند به‌عنوان یک داروی بالقوه در جلوگیری از فعالیت ویروسی باشد [۱۹]. ویروس آنفلوانزا نوع A (IAV) یا آنفلوانزای مرغی، سومین ویروس همه‌گیر در قرن بیستم میلادی بود. تحقیقات در سال ۲۰۱۰ نشان داد که تیمار

است. مقدار خیلی کم ویروس، حتی در حدود ده ذره ویروسی هم می‌تواند عامل عفونت شود، که در کودکان و افراد مسن و افراد با سیستم ایمنی ضعیف، بیشترین عوارض عفونت ویروسی مشاهده می‌شود. این ویروس در مکان‌ها پرجمعیت مثل رستوران‌ها، بیمارستان‌ها، هتل‌ها و مدارس به‌راحتی از یک فرد به فرد دیگر منتقل می‌شود. اثر کورکومین، در مرحله اولیه ورود عفونت ویروسی فاقد غشا نوروویروس انسانی نیز گزارش شده است. طبق آزمایشات صورت گرفته تیمار با کورکومین در غلظت‌ها و زمان‌های متفاوت، نشان از خاصیت ضدویروسی کورکومین، در مکانیسم‌های مربوط به مرحله ورود ویروس به سلول دارد که این مکانیسم متفاوت از تکثیر RNA آن است. ریشه عملکرد تخریبی کورکومین برای این ویروس تغییر سیالیت غشا ویروسی نیست، بلکه ممانعت از عملکرد پروتئین‌های سطحی ویروسی است [۱۳]. عملکرد مشابهی از خاصیت ضدویروسی کورکومین برای تیمار با ویروس هموراژیک سیتسمیا^۱ (ویروس عامل مرگ‌ومیر در ماهی‌های قزل‌آلا) نیز مشاهده شده است [۱].

تأثیر کورکومین بر فرآیندهای سلولی در تکثیر ویروس‌ها

تحقیقات نشان می‌دهند که ویروس‌ها بعد از ورود به سلول، برای تکثیر خود نیازمند اندرکنش بین اجزای ویروسی با ذخایر موجود در سلول میزبان هستند در مراحل اولیه بعد از ورود ویروس، تکثیر از ژنوم ویروسی توسط پلیمرازهای وابسته به ویروس صورت می‌گیرد و سپس ویروس، مهارکننده‌ها و فعال‌کننده‌های فرآیندهای مسیر تکثیر سلولی را برای افزایش تکثیر شدن، در اختیار خود قرار می‌دهد [۱]. به‌عنوان مثال، ویروس ایدز برای انتشار و تکثیر شدن نیاز به آنزیم‌های ویروسی مثل ترنس‌کریپتاز معکوس، اینتگراز، پروتئاز و تات دارد. مطالعات نشان می‌دهند که کورکومین با پیوند مستقیم بین مولکولی با پروتئاز و اینتگراز ویروس ایدز، اثر مهارکنندگی بر روی آن دارد [۱۴، ۱۵]. کورکومین با قرار گرفتن در جایگاه فعال پروتئاز و همچنین با پیوند با اسیدهای آمینه اسیدی در دومین کاتالیتیکی اینتگراز از اتصال سوبسترا به آن جلوگیری می‌کند [۱۶]. علاوه بر این، مطالعات دیگری نیز نشان داده‌اند که

¹ Hemorrhagic septicemia

مرگ برنامه‌ریزی شده و تکثیر سلولی) از طریق فسفریلاسیون NF- κ B و eIF-2 α می‌شود [۲۳].

ویروس انسفالیت ژاپنی^۳ (JEV)، بطور وسیع در آسیای شرقی و جنوبی و اقیانوسیه گسترش دارد و هر ساله باعث مرگ حدود پانزده هزار نفر می‌شود. این ویروس می‌تواند از درجه خفیف تا شدید عوارضی مثل حملات تشنج، ناتوانی‌های حرکتی متفاوت و همچنین عوارضی شبیه بیماری فلج اطفال در انسان ایجاد کند. تحقیقات مختلفی نشان می‌دهند که کورکومین، ویروس انسفالیت ژاپنی را با اختلال در عملکرد سیستم یوبی‌کوئیتین-پروتئوزوم^۴ (UPS) و تجمع پروتئین‌های یوبی‌کوئیتین مهار می‌کند. سیستم UPS یکی از مهمترین رخدادهای سلولی در تخریب پروتئین‌ها در سلول‌های یوکاریوتی است. به نظر می‌رسد، کورکومین با تنظیم اختلال مشاهده شده، مانع بیماری‌زایی ویروس‌هایی مانند ویروس دنگه نوع دو نیز می‌شود. این ویروس که توسط پشه به انسان منتقل می‌شود باعث ایجاد تب شدید همراه با استخوان درد، کاهش پلاکت‌های خون، خروج مایعات از دیواره عروق و افت فشار می‌گردد [۲۵، ۲۴]. کوکساکسی ویروس^۵ (CVB3) باعث ایجاد مننژیت و ورم عضله قلب می‌گردد. UPS در تکثیر این ویروس بسیار اهمیت دارد و تحقیقات نشان می‌دهد که کورکومین با اختلال در عملکرد این سیستم، مانع تکثیر این ویروس و کاهش عفونت ناشی از آن می‌شود [۲۶]. مطالعات انجام گرفته بر روی ویروس EV71 از خانواده انتروویروس‌ها که عامل بیماری تب و تاول در دست و دهان و پا در کودکان است، نشان می‌دهد که کورکومین به‌طرز چشمگیری باعث کاهش RNA ویروسی، بیان پروتئین‌های ویروسی و در نتیجه کاهش زیاد ویروس در رده سلولی بافت پوششی کلیه میمون سبز افریقایی (cell Vero) می‌شود. کورکومین نه تنها با کاهش رادیکال‌های آزاد گونه اکسیژن تولید شده و فعال کردن کینازهای تنظیم کننده خارج سلولی (ERK) و اختلال عملکرد سیستم UPS مانع عفونت ویروسی می‌شود، بلکه میزان بیان دو پروتئین GBF1 و PI4KB که برای تشکیل کمپلکس تکثیر ویروس مورد نیاز هستند را نیز کاهش می‌دهد [۲۷].

سلول‌ها با ۳۰ میکرومولار کورکومین، باعث کاهش عفونت ویروسی از طریق کاهش عملکرد حدوداً ۹۰ درصد، در محیط کشت می‌شود. علاوه بر این نگهداری اولیه ویروس آنفلوانزا با کورکومین، از تشکیل پلاک‌های ویروسی داخل سلول جلوگیری می‌کند. کورکومین به‌طور مستقیم، با ذرات ویروس اندرکنش داشته و باعث اختلال در مرحله اولیه ورود ویروس به سلول (اتصال ویروس به سطح سلول) می‌شود، اما هنوز نحوه اندرکنش کورکومین با پروتئین و یا سایر اجزای سطحی ویروس مشخص نیست [۲۰]. در مطالعه دیگر صورت گرفته در سال ۲۰۱۳ نشان داده شد که کورکومین به‌طور مؤثری، با اختلال در اندرکنش بین پروتئین هموگلوئینین و گیرنده سلولی از ورود ویروس آنفلوانزا به داخل سلول جلوگیری می‌کند [۲۱].

فعال شدن مسیر پیام‌رسانی NF- κ B در عفونت ناشی از ویروس تب دره ریفت^۱ (RVFV)، که از یک تک رشته RNA تشکیل شده است نیز مشاهده می‌شود. این ویروس که اولین بار در منطقه‌ای به‌نام دره ریفت شناسایی شد، با قدرت سرایت بالا است و باعث آسیب به انسان و دام می‌شود. در گاو‌ها باعث سقط جنین و یا مرگ گوساله‌های تازه به دنیا آمده شده و در انسان نیز با تب شدید، آسیب‌های چشمی، آسیب کبدی، خونریزی همراه با تب و در بعضی موارد مرگ است. تیمار سلول‌های آلوده نشان داد که کورکومین، با مهار این مسیر و همچنین تغییر تنظیم چرخه سلولی به‌طور مؤثری بیماری‌زایی این ویروس را مهار می‌کند [۲۲].

ویروس سین‌سیشال تنفسی^۲ (RSV) عامل عفونت ریه، برونشیت، آسم و بیماری شدید دستگاه تنفسی تحتانی در کودکان و نوزادان است. تحقیقات نشان می‌دهد که در سلول‌های اپیتلیال (بافت پوششی) بینی انسان آلوده شده به این ویروس غشادار با یک تک رشته RNA، کورکومین از تکثیر و جوانه زدن ویروس RSV و پاسخ‌های مسیر اپیتلیالی بدون ایجاد سمیت سلولی جلوگیری می‌کند. علاوه بر این تنظیم عملکرد سد اپیتلیالی به‌وسیله کورکومین در سلول‌های آلوده شده افزایش می‌یابد. یافته‌ها نشان می‌دهند که کورکومین مانع آزاد شدن TNF α (یکی از سیگنال‌های حیاتی سلول در شرایط التهاب،

¹ Rift Valley fever virus

² Respiratory syncytial virus

³ Japanese encephalitis virus

⁴ Ubiquitin Proteasome System (UPS)

⁵ Coxsackie virus

تأثیر کورکومین بر فاکتورهای رونویسی در کاهش عفونت ویروسی

اطلاعات ژنتیکی منتقل شده در هنگام عفونت ویروسی، نیاز به فاکتورهای فعال‌کننده دو مرحله رونویسی و ترجمه دارند. یکی از فاکتورهای کمکی در مرحله رونویسی PCG-1 α است. ویروس هیپاتیت B (HBV) برای تکثیر خود این فاکتور را در خدمت می‌گیرد. تحقیقات نشان می‌دهد که کورکومین با تنظیم بیان این فاکتور، بطور مؤثری از بیان و تکثیر HBV جلوگیری می‌نماید [28]. تحقیقات نشان می‌دهد که کورکومین احتمالاً با اختلال در بکارگیری RNA پلیمراز II، در پروموتور ژن‌های سریع اولیه¹ (IE) بیان شده در ویروس تبخال تناسلی (HSV)، مانع عملکرد آن می‌شود. این اختلال از طریق تأثیرات کورکومین بر روی پروتئین واسطه ویروسی VP16 برای بکارگیری RNA پلیمراز II و مستقل از مکانیسم فعالیت هیستون استیل ترانسفراز فاکتورهای پروتئینی کمک‌کننده رونویسی p300/CBP است [29]. علاوه بر این، تحقیقات دیگری نشان می‌دهد که کورکومین از طریق مهار فعالیت ردوکس APE1 (اپورینیدیک/پرمیدینیک نوکلئاز 1) باعث درمان عفونت‌های ویروسی مانند کاپوسی سارکوم - وابسته به ویروس تبخال تناسلی و همچنین سرطان‌های ایجاد شده توسط آن می‌شود. فعالیت ردوکس APE1 مؤثر بر روی بسیاری از ژن‌ها و مسیرهای ژنتیکی مربوط به آنها مانند مسیرهای تکثیر اولیه سلول و مسیرهای تنش اکسایشی (استرس اکسیداتیو) است [5]. مطالعات دیگری نشان می‌دهند که کورکومین با تنظیم کاهشی پروتئین شوک گرمایی 90 (Hsp90) که پروتئین مورد نیاز برای بیان ژن‌های سریع اولیه (IE) در بیماری‌زایی ویروس سیتومگالوویروس انسانی است، از تکثیر آن جلوگیری می‌کند [16].

ویروس پاپیلومای انسانی² (HPV) شامل دو بیست نوع ویروس است، که نوع 16 و 18 آن باعث ایجاد سرطان رحم می‌شود. از دیگر عوارض این ویروس، می‌توان به زگیل تناسلی و زگیل‌های پوستی هم اشاره کرد. DNA این نوع ویروس‌ها، با ورود به داخل سلول میزبان، باعث تغییر در مسیرهای رونویسی و ترجمه

سلولی می‌شوند که سلول را به سمت تکثیر بیشتر ویروس، پیش می‌برند. دو فاکتور E6 و E7 بیان شده ویروسی در سلول باعث تخریب پروتئین‌های P53 و Rb شده و سبب تبدیل سلول به حالت سرطانی می‌گردد. کورکومین با متوقف کردن مولکول‌های تنظیمی و تأثیر بر روی مسیرهای پیام‌رسانی و همچنین با اثر کاهشی تنظیم کینازهای حیاتی مثل PKC، JNK، EGFR و MAPK از رشد سلول سرطانی به‌وجود آمده، جلوگیری می‌کند [30، 31].

تأثیر کورکومین بر ویروس‌های حاد تنفسی

در سال 2003 ویروس جدیدی از خانواده کروناویروس‌ها در 25 کشور جهان گسترش یافت و باعث مرگ حدود هشتاد هزار بیمار به دلیل عارضه حاد تنفسی شد و این ویروس، سارس³ (SARS-CoV) نامگذاری شد. پس از آن تحقیق بر روی پروتئین‌های بیان‌شده در ویروس برای پیداکردن داروهای بالقوه مهارکننده این پروتئین‌ها آغاز شد. در یک تحقیق اثر 22 ترکیب گیاهی از جمله کورکومین در مهار پروتئین پروتئاز (3CLprotease) که نقش اصلی را در مرحله ورود ویروس به درون سلول دارد، بررسی شد. مطالعات بیماری‌زایی سلولی نشان داد که کورکومین در غلظت 10 میکرومولار پتانسیل ضدویروسی سارس دارد اما در مهار این پروتئین پروتئاز نسبت به سایر ترکیبات موفق نیست [32]. در تحقیق دیگری که اخیراً انتشار یافته است با استفاده از شبیه‌سازی‌های مولکولی و مقایسه توالی پروتئین‌های پروتئاز مهم و ویژه این ویروس با ویروس بیماری حاد تنفسی ایجاد شده از کووید 19 (COVID-19) مشخص شد که توالی آمینواسیدی این دو پروتئین بیان شده، بسیار محافظت شده و تنها در چند باقیمانده اسید آمینه متفاوت است که خود نشان دهنده وابستگی تبارزایی بین این دو ویروس است. این ویروس (کووید 19) نیز از خانواده کروناویروس‌ها است که در اواخر سال 2019 از وهان چین انتشار و به‌سرعت در کشورهای دیگر نیز پراکنده شد. در این تحقیق با استفاده از شبیه‌سازی‌های مولکولی نشان داده شد که کورکومین نسبت به ترکیبات دارویی مانند ریباویرین،

¹ Immediate early (IE) gene promoters

² Human papilloma virus

³ Severe acute respiratory syndrome

تلیویدین، ویتامین ب ۱۲ و نیکوتینامید در فعالیت این پروتئاز اثر مهاري کمتری از خود نشان می‌دهد زیرا تعداد پیوندهای کمتری با این پروتئین ایجاد کرده است [۳۳]. اما برای بررسی تأثیر کورکومین بر روی این ویروس جدید، باید مطالعات آزمایشگاهی بیشتری صورت گیرد زیرا این ویروس از نوع ویروس‌های غشادار است [۳۴] و احتمالاً کورکومین با تغییر سیالیت غشا به دلیل خاصیت آبگریزی خود می‌تواند از ورود ویروس به سلول میزبان جلوگیری کند.

فراهمی زیستی^۱ کورکومین

علیرغم طیف گسترده فعالیت‌های بالقوه مفید دارویی کورکومین، این ماده به دلیل کمی غلظت در دسترس قرارگرفتن فیزیولوژیکی آن (فراهمی زیستی)، هنوز نتوانسته است به‌عنوان یک عامل درمانی تأییدیه دریافت کند. مطالعات آزمایشگاهی، تأثیر این ماده بر روی ویروس‌ها را به خوبی نشان می‌دهد؛ اما مطالعات درون سلولی به دلیل کمی فراهمی زیستی این ماده، خاصیت ضدویروسی آن را نشان نمی‌دهد. بنابراین، در این زمینه باید تمهیداتی برای این اثر مفید کورکومین اندیشید. برای افزایش فراهمی زیستی کورکومین بر اساس راهکارهای استفاده از نانوذرات، لیپوزوم‌ها و کمپلکس‌های فسفولیپیدی برای رهایی کورکومین و در دسترس قرارگرفتن آن برای استفاده در سلول، مطالعات زیادی انجام شده است [۱۲، ۳۵، ۳۶]. یک راه دیگر افزایش فراهمی زیستی کورکومین، استفاده از بیوکائزئوگه‌هایی مانند اسیدهای آمینه و اسیدهای چربی است که به دلیل خاصیت چربی‌دوستی، باعث افزایش جذب توسط سلول، افزایش نیمه‌عمر کورکومین و کاهش سرعت متابولیسم آن در داخل سلول می‌شوند. تحقیقات انجام شده در سال ۲۰۱۰ نشان داد که این ترکیبات ساخته شده خاصیت ضدویروسی مطلوبی بر روی ویروس‌هایی مانند کرونا ویروس گربه‌ای، ویروس تبخال گربه‌ای، ویروس تبخال انسانی، ویروس پارا آنفلوآنزا^۲ و کوکساکسی ویروس B4 دارند [۳۷].

فراهمی زیستی کورکومین، با توجه به خصوصیات ذاتی آن و حلالیت کم در آب و پایداری اندکی که دارد، ضعیف است. بنابراین برای بهبود این خصوصیات مشابه‌هایی از کورکومین

ساخته شده است که برای مثال یکی از آنها مونو استیل کورکومین است. این مشابه با متوقف کردن فعالیت PI3K/Akt باعث کاهش تکثیر ویروس آنفلوآنزا (IAV) در سلول‌ها شده که مکانیسمی متفاوت از کورکومین دارد. مشاهدات نشان می‌دهد که استفاده از هر دو ترکیب کورکومین و مونواستیل کورکومین به‌علت مکانیسم‌های متفاوت، اثر مضاعف ضدویروسی در سلول دارد [۳۸]. در تحقیق دیگری دو مشابه پایدار و کاربردی از کورکومین، به نام تتراهیدروکورکومین (THC) و پتاسیفنول (Pet) برای بررسی خاصیت ضدویروسی آنفلوآنزا ساخته شد. نتایج نشان داد که این دو مشابه هم، مانند کورکومین قادر به مهار ویروس آنفلوآنزا در محیط کشت هستند اما در مقایسه با کورکومین اثر مهاري کمتری در تشکیل پلاک‌های ویروسی در محیط کشت دارند [۲۱]. ترکیب دیگر مشابه ساخته شده از کورکومین پنتاگامونون-0 (PGV-0) است که نسبت به دیگر ترکیبات مشابه قدرت بیشتر و سمیت کمتری دارد. در مطالعه صورت گرفته بر روی رده سلولی اپیتلیال کلیه میمون سبز افریقایی آلوده شده به ویروس دنگه، مشابه PGV-0 اثر بهتری نسبت به کورکومین در سرعت بهبود عفونت ویروسی دارد [۳۹]. البته برای افزایش حلالیت کورکومین می‌توان از میسل‌های بتا کازئین شیر شتر هم استفاده کرد که حدود ۲۴۰۰ برابر حلالیت کورکومین را افزایش می‌دهد. این تحقیق توسط تیم تحقیقاتی نویسندگان این مقاله انتشار یافته است [۴۰].

تحقیقات در سال ۱۹۹۳ بر روی پروتئین پروتئاز HIV-1 و HIV-2 بیان شده توسط ویروس HIV نشان می‌دهد که کورکومین و کمپلکس کورکومین-بور باعث مهار فعالیت این پروتئین‌ها شده که با افزایش زمان، این فعالیت مهاري افزایش می‌یابد [۱۴]. در تحقیق دیگری دو مشابه ساخته شده از کورکومین به نام دیکفونیل متان و رزمارینیک اسید باعث مهار پروتئین ایتتگراز در HIV-1 می‌شوند. این مشابه‌های ساخته شده از اتصال ایتتگراز به DNA ویروسی جلوگیری می‌کنند [۱۵]. یک تحقیق ارائه شده نشان می‌دهد که کورکومین-کربن دات کاتیونی پایدار ساخته شده می‌تواند اثر مهاري بر روی تکثیر

¹ Bioavailability

² ParaInfluenza

رونویسی از عفونت ویروسی و تکثیر آن جلوگیری می‌کند. این ویژگی ضدویروسی مشاهده شده در شرایط آزمایشگاهی، نشان‌دهنده بالقوه بودن این ترکیب برای توسعه داروهای جدید ضدویروسی است، که البته به دلیل کم بودن فراهمی زیستی کورکومین باید بتوان شرایطی ایجاد کرد که این ترکیب از پایداری بیشتری در سلول برخوردار باشد تا بتواند اثر خود را به‌عنوان یک ترکیب دارویی مفید ارائه دهد. با توجه به خصوصیات کورکومین و همچنین نتایج تحقیقاتی بدست آمده تأثیر آن روی ویروس‌های غشادار، بهتر است که برای خاصیت ضدویروسی ویروس‌های جدیدی مانند کووید ۱۹ نیز مطالعات آزمایشگاهی انجام گیرد و شاهد اثرات آن برای پیدا کردن درمان در دسترس‌تر باشیم.

تقدیر و تشکر

نویسندگان از حمایت‌های دانشگاه تهران، صندوق حمایت از پژوهشگران و فناوران کشور، کرسی یونسکو در تحقیقات بین رشته‌ای در دیابت مستقر در دانشگاه تهران، قطب علمی بیوتومودینامیک، مرکز مطالعات و همکاری‌های علمی بین‌المللی وزارت علوم، تحقیقات و فناوری، انجمن بیوشیمی فیزیک ایران تشکر می‌نمایند.

منابع و مؤاخذ

- [1]. Mathew, D., & Hsu, W. (2018) Antiviral potential of curcumin, *Journal of Functional Foods*, vol. 40, pp. 692–699.
- [2]. Mofidi Najjar, F., Taghavi, F., Ghadari, R., Sheibani, N., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2017) Destructive effect of non-enzymatic glycation on catalase and remediation via curcumin, *Archives of Biochemistry and Biophysics*, vol. 630, pp. 81–90.
- [3]. Zhu, L., Ding, X., Zhang, D., Yuan, CH., Wang, J., Ndegwa, E., & Zhu, G. (2013) Curcumin inhibits bovine herpesvirus type 1 entry into MDBK cells, *Acta Virologica*, vol. 57, no. 4, pp. 389–396.
- [4]. Nouredin, S. A., El-Shishtawy, R. M., & Al-Footy, K. O. (2019) Curcumin analogues and their hybrid molecules as multifunctional drugs, *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 182, pp. 111631–111671.
- [5]. Li, H., Zhong, C., Wang, Q., Chen, W., & Yuan, Y. (2019) Curcumin is an APE1 redox inhibitor and exhibits an antiviral activity against KSHV replication and pathogenesis, *Antiviral Research*, vol. 167, pp. 98–103.

ویروس اسهال همه‌گیر خوک^۱ (PEDV) از دسته کرونا ویروس‌ها داشته باشد [۴۱].

تحقیقات در دهه‌های اخیر نشان می‌دهند که نانوذرات به‌ویژه نانوذرات نقره خاصیت ضدویروسی دارند. یافته‌های حاصل نشان می‌دهند که نانوذرات نقره به‌وسیله اندرکنش با گیرنده‌های گلیکوپروتئینی و گلیکوپروتئین‌های ویروسی غشادار از ورود ویروس به داخل سلول میزبان و تکثیر آن جلوگیری می‌کند. در یک تحقیق ارائه شده از نانوذرات نقره تغییر یافته با کورکومین (cAgNP) استفاده شده است که تشکیل ترکیبی پایدار و یک‌شکل با پراکندگی یکنواخت و فراهمی زیستی خوب را می‌دهد. ترکیب حاصل فعالیت ضدویروسی مؤثری بر علیه عفونت ویروسی RSV (ویروس سین‌سیشال تنفسی) نشان می‌دهد. این ترکیب مستقیماً با غیرفعال کردن ویروس از چسبیدن و ورود آن به سلول میزبان در مرحله اول عفونت ویروسی جلوگیری می‌کند [۴۲].

نتیجه‌گیری

توسعه ترکیبات ضدویروسی جدید، بیان‌کننده چالش‌های زیادی است و نیازمند تلاش‌های بسیار برای طراحی دارو و اثربخشی آن است. بنابراین، جستجو برای اثرات مفید داروهای موجود تأیید شده و یا استفاده از ترکیبات طبیعی، می‌تواند جایگزینی برای توسعه داروهای ضدویروسی جدید باشد. برای کورکومین، ترکیب فنولی مشتق‌شده از زردچوبه، عملکردهای متفاوتی در جلوگیری و بهبود بیماری‌های متفاوت از جمله انواع سرطان‌ها، عفونت‌های ویروسی و همچنین سرطان‌های ایجاد شده از طریق ویروس‌ها، بیان شده است. کورکومین از طریق تغییر مسیر پیام‌رسانی سلول‌ها مانند تغییر مسیر NF-κB و اختلال در سیستم UPS مانع عفونت ویروسی می‌شود. علاوه بر این، کورکومین با اندرکنش مستقیم با واسطه‌های پروتئینی دخیل در فرایند تکثیر ویروسی و یا تغییر سیالیت غشا ویروسی و یا تغییر گلیکوپروتئین‌های سطحی ویروسی، مانع اتصال آن به سلول میزبان می‌گردد. پروتئازهای ویروسی یکی از مهمترین پروتئین‌ها در انتقال ماده ژنتیکی ویروس به درون سلول میزبان هستند که کورکومین با اندرکنش مستقیم با این پروتئین، مانع ورود ویروس به سلول میزبان می‌شود. کورکومین همچنین با مهار فاکتورهای

¹ Porcine epidemic diarrhea virus

- the Akt-SREBP-1 pathway, *FEBS Letters*, vol. 584, no. 4, pp. 707–712.
- [19]. Ludwig S., & Planz, O. (2008) Influenza viruses and the NF- κ B signaling pathway - Towards a novel concept of antiviral therapy, *Biological Chemistry*, vol. 389, no. 10, pp. 1307–1312.
- [20]. Chen, D. Y., Shien, J. H., Tiley, L., Chiou, S. S., Wang, S. Y., Chang, T. J., Lee, Y. J., Chan, K. W., & Hsu, W. L. (2010) Curcumin inhibits influenza virus infection and haemagglutination activity, *Food Chemistry*, vol. 119, no. 4, pp. 1346–1351.
- [21]. Ou, J. L., Mizushima, Y., Wang, S. Y., Chuang, D. Y., Nadar, M., & Hsu, W. L. (2013) Structure-activity relationship analysis of curcumin analogues on anti-influenza virus activity, *FEBS Journal*, vol. 280, no. 22, pp. 5829–5840.
- [22]. Narayanan, A., Kehn-Hall, K., Senina, S., Lundberg, L., Van Duyne, R., Guendel, I., Das, R., Baer, A., Bethel, L., Ture, M., Hartman, A. L., Das, B., Bailey, C., & Kashanchi, F. (2012) Curcumin inhibits rift valley fever virus replication in human cells, *Journal of Biological Chemistry*, vol. 287, no. 40, pp. 33198–33214.
- [23]. Obata, K., Kojima, T., Masaki, T., Okabayashi, T., Yokota, S., Hirakawa, S., Nomura, K., Takasawa, A., Murata, M., Tanaka, S., Fuchimoto, J., Fujii, N., Tsutsumi, H., Himi, T., & Sawada, N. (2013) Curcumin Prevents Replication of Respiratory Syncytial Virus and the Epithelial Responses to It in Human Nasal Epithelial Cells, *PLoS One*, vol. 8, no. 9, pp. 1–14.
- [24]. Zhang, Y., Wang, Z., Chen, H., Chen, Z., & Tian, Y. (2014) Antioxidants: Potential antiviral agents for Japanese encephalitis virus infection, *International Journal of Infectious Diseases*, vol. 24, pp. 30–36.
- [25]. Dutta, K., Ghosh, D., & Basu, A. (2009) Curcumin protects neuronal cells from Japanese encephalitis virus-mediated cell death and also inhibits infective viral particle formation by dysregulation of ubiquitin-proteasome system, *Journal of Neuroimmune Pharmacology*, vol. 4, no. 3, pp. 328–337.
- [26]. Si, X., Wang, Y., Wong, J., Zhang, J., McManus, B. M., & Luo, H. (2007) Dysregulation of the Ubiquitin-Proteasome System by Curcumin Suppresses Coxsackievirus B3 Replication, *Journal of Virology*, vol. 81, no. 7, pp. 3142–3150.
- [27]. Qin, Y., Lina, L., Chen, Y., Wu, S., Si, X., Wu, H., Zhai, X., Wang, Y., Tong, L., Pan, B., Zhong, X., Wang, T., Zhao, W., & Zhong, Z. (2014) Curcumin inhibits the replication of enterovirus 71 in vitro, *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol. 4, no. 4, pp. 284–294.
- [28]. Rechtman, M. M., Har-Noy, O., Bar-Yishay, I., Fishman, S., Adamovich, Y., Shaul, Y., Halpern, Z., & Shloma, A. (2010) Curcumin inhibits hepatitis B virus via down-regulation of the metabolic coactivator PGC-1 α , *FEBS Letters*, vol. 584, no. 11, pp. 2485–2490.
- [29]. Kutluay, S. B., Doroghazi, J., Roemer, M. E., & Triezenberg, S. J. (2008) Curcumin inhibits
- [6]. Shinojima, N., Yokoyama, T., Kondo, Y., & Kondo, S. (2007) Erratum: Roles of the Akt/mTOR/p70S6K and ERK1/2 signaling pathways in curcumin-induced autophagy (Autophagy), *Autophagy*, vol. 3, no. 6, pp. 635–637.
- [7]. Shome, S., Das, A., Dutta, M., & Kanti, M. (2016) Curcumin as potential therapeutic natural product: a nanobiotechnological perspective, *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, vol. 68, pp. 1481–1500.
- [8]. Lv, Y., Lei, N., Wang, D., An, Z., Li, G., Han, F., Liu, H., & Liu, L. (2014) Protective effect of curcumin against cytomegalovirus infection in Balb/c mice, *Environmental Toxicology and Pharmacology*, vol. 37, no. 3, pp. 1140–1147.
- [9]. Mounce, B. C., Cesaro, T., Carrau, L., Vallet, T., & Vignuzzi, M. (2017) Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding, *Antiviral Research*, vol. 142, pp. 148–157.
- [10]. Von Rhein, C., Weidner, T., Henß, L., Martin, J., Weber, C., Sliva, K., & Schnierle, B. S. (2016) Curcumin and *Boswellia serrata* gum resin extract inhibit chikungunya and vesicular stomatitis virus infections in vitro, *Antiviral Research*, vol. 125, pp. 51–57.
- [11]. Chen, T. Y., Chen, D.Y., Wen, H. W., Ou, J. L., Chiou, S. S., Chen, J. M., Wong, M. L., & Hsu, W. L. (2013) Inhibition of Enveloped Viruses Infectivity by Curcumin, *PLoS One*, vol. 8, no. 5, pp. 1–11.
- [12]. Anggakusuma, Colpitts, C. C., Schang, L., M. Rachmawati, H., Frentzen, A., Pfaender, S., Behrendt, P., Brown, R. J. P., Bankwitz, D., Steinmann, J., Ott, M., Meuleman, P., Rice, A., Ploss, C. M., Pietschmann, T., & Steinmann, E. (2014) Turmeric curcumin inhibits entry of all hepatitis C virus genotypes into human liver cells, *Gut*, vol. 63, no. 7, pp. 1137–1149.
- [13]. Yang, M., Lee, G., Si, J., Lee, S., You, H. J., & Ko, G. (2016) Curcumin Shows Antiviral Properties against Norovirus, *Molecule*, vol. 21, no. 10, pp. 1401–1415.
- [14]. Sui, Z., Salto, R., Li, J., Craik, C., & de Montellano, P. R. O. (1993) Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes, *Bioorganic & Medicinal Chemistry*, vol. 1, no. 6, pp. 415–422.
- [15]. Mazumder, A., Raghavan, K., Weinstein, J., Kohn, K. W., & Pommier, Y. (1995) Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin, *Biochemical Pharmacology*, vol. 49, no. 8, pp. 1165–1170.
- [16]. Praditya, D., Kirchhoff, L., Brüning, J., Rachmawati, H., Steinmann, J., & Steinmann, E. (2019) Anti-infective properties of the golden spice curcumin, *Frontiers in Microbiology*, vol. 10, pp. 912–928.
- [17]. Ali, A., & Banerjea, A. C. (2016) “Curcumin inhibits HIV-1 by promoting Tat protein degradation, *Scientific Reports*, vol. 6, pp. 1–9.
- [18]. Kim, K. J., Kim, K. H., Kim, H. Y., Cho, H. K., Sakamoto, N., & Cheong, J. H. (2010) Curcumin inhibits hepatitis C virus replication via suppressing

- curcumin complexes: fabrication, structural characterization, antioxidant properties, and in vitro anticancer activity, *Journal of Food Measurement and Characterization*, vol. 14, no. 2, pp. 876–885.
- [37]. Singh, R. K., Rai, D., Yadav, D., Bhargava, A., Balzarini, J., & De Clercq, E. (2010) Synthesis, antibacterial and antiviral properties of curcumin bioconjugates bearing dipeptide, fatty acids and folic acid, *European Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 45, no. 3, pp. 1078–1086.
- [38]. Richart, S. M., Li, Y. L., Mizushina, Y., Chang, Y. Y., Chung, T. S., Chen, G. H., Tzen, J. T. C., Shia, K. S., & Hsu, W. L., (2018) Synergic effect of curcumin and its structural analogue (Monoacetylcurcumin) on anti-influenza virus infection, *Journal of Food and Drug Analysis*, vol. 26, no. 3, pp. 1015–1023.
- [39]. Marbawati D., & Umniyati, S. R. (2015) Effects of Curcumin and Pentagamavunon-0 Against Dengue-2 Virus Infection in Vero Cells; an in Vitro Study, *Procedia Environmental Science*, vol. 23, no. Ictred 2014, pp. 215–221.
- [40]. Esmaili, M., Ghaffari, M., Moosavi-Movahedi, Z., Atri, M. S., Sharifizadeh, A., Farhadi, M., Yousefi, R., Chobert, J. M., Haertlé, T., & Moosavi-Movahedi A. A. (2011) Beta casein-micelle as a nano vehicle for solubility enhancement of curcumin; food industry application, *LWT - Food Science and Technology*, vol. 44, no. 10, pp. 2166–2172.
- [41]. Ting, D., Dong, N., Fang, L., Lu, J., Bi, J., Xiao, S., & Han, H. (2018) Multisite inhibitors for enteric coronavirus: antiviral cationic carbon dots based on curcumin, *ACS Applied Nano Materials*, vol. 1, no. 10, pp. 5451–5459.
- [42]. Yang, X. X., Li, M. C., & Huang, C. Z. (2016) Curcumin modified silver nanoparticles for highly efficient inhibition of respiratory syncytial virus infection, *Nanoscale*, vol. 8, no. 5, pp. 3040–3048, 2016.
- herpes simplex virus immediate-early gene expression by a mechanism independent of p300/CBP histone acetyltransferase activity, *Virology*, vol. 373, no. 2, pp. 239–247.
- [30]. Mishra A., & Das, B. C. (2015) Curcumin as an anti-human papillomavirus and anti-cancer compound, *Future Oncology*, vol. 11, no. 18, pp. 2487–2490
- [31]. Teymouri, M., Pirro, M., Johnston, T. P., & Sahebkar, A. (2017) Curcumin as a multifaceted compound against human papilloma virus infection and cervical cancers: A review of chemistry, cellular, molecular, and preclinical features, *BioFactors*, vol. 43, no. 3, pp. 331–346.
- [32]. Wen, C. C., Kuo, Y. H., Jan, J. T., Liang, P. H., Wang, S. Y., Liu, H. G., Lee, C. K., Chang, C. J., Kuo, S. T., Lee, S. S., Hou, C. C., Hsiao, P. W., Chien, S. C., Shyur L. F., & Yang, N. S. (2007) Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus, *Journal of Medicinal Chemistry*, vol. 50, no. 17, pp. 4087–4095.
- [33]. Kandeel M., & Al-Nazawi, M. (2020) Virtual screening and repurposing of FDA approved drugs against COVID-19 main protease, *Life Sciences*, vol. 251, pp. 117627-117632.
- [34]. Elfiky, A. A. (2020) Anti-HCV, nucleotide inhibitors, repurposing against COVID-19, *Life Sciences*, vol. 248, pp 117477-117483.
- [35]. Mohammadian, M., Moghadam, M., Salami, M., Emam-Djomeh, Z., Alavi, F., Momen, S., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2020) Whey protein aggregates formed by non-toxic chemical cross-linking as novel carriers for curcumin delivery: Fabrication and characterization, *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, vol. 56, pp. 101531-101542.
- [36]. Moghadam, M., Salami, M., Mohammadian, M., Delphi, L., Sepehri, H., Emam-Djomeh, Z., & Moosavi-Movahedi, A. A. (2020) Walnut protein–

Effect of Curcumin on Diminishing Pathogenicity of Viruses

Mahdie Rahban^{*1}, Mansooreh Mazaheri², Ali Akbar Moosavi-Movahedi¹

Curcumin, a natural compound derived from turmeric, has antioxidant, anti-tumor and anti-inflammatory activities. Accumulated evidence indicated curcumin plays an inhibitory role against infection of numerous viruses. Curcumin exerts its antiviral activity on various viruses through different mechanisms. These mechanisms involve either a direct interference of viral replication machinery or suppression of cellular signaling pathways essential for viral replication. Many studies have shown a direct interaction of curcumin with intracellular proteins to prevent viral replication. In addition, curcumin, due to its chemical properties can inhibit the viral infection of the host cell by interfering the viral membrane of enveloped viruses due to its hydrophobic properties and interaction with surface glycoproteins. In fact, curcumin reduces viral replication by inhibiting viral binding at the cell surface. This potential property of curcumin can be make it a candidate for an anti-viral drug design by increasing its bioavailability. In this article, it is suggested that the effect of curcumin on the coronavirus-19 be studied experimentally because this virus belongs to enveloped viruses and curcumin may be able to prevent the virus from entering the host cell by altering membrane fluidity due to its hydrophobic properties.

Keywords: Curcumin, Enveloped Viruses, Cell Signaling Pathways, Viral Replication, Bioavailability, Suggestion For COVID-19 Virus

* Author for Correspondence, PhD in Biophysics and Postdoctoral researcher, Tel: +98 21 61113381, Fax: +98 21 66404680, E-mail: mrohban@ut.ac.ir

¹ Institute of Biochemistry and Biophysics, University of Tehran, Tehran, Iran.

² Standard Research Institute, Research Center of Food Technology and Agricultural Products, Karaj, Iran.