**ACTIVIDAD BIOLÓGICA DE TRES CURCUMINOIDES DE LA *Curcuma longa* L (Cúrcuma) CULTIVADA EN EL QUINDÍO – COLOMBIA**

**Resumen**

**Introducción:** La *Curcuma longa* L. es una planta de la familia *Zingiberaceae* distribuida en las regiones tropicales y subtropicales, utilizada en industria alimentaria, medicina y cosmética. Su colorante principal es la curcumina, un polifenol con múltiples efectos medicinales.

**Objetivos:** Obtener, caracterizar y valuar la actividad biológica de tres curcuminoides de la *Curcuma longa* L cultivada en el Quindío – Colombia.

**Métodos:** Se purificaron tres curcuminoides (curcumina (C), demetoxicurcumina (DMC) y bisdemetoxicurcumina (BDMC)) por cromatografía en columna y se caracterizaron por punto de fusión, espectroscopía infrarroja (IR), espectroscopía UV-vis y espectrometría de masas. Se evaluó la actividad antimicrobiana en bacterias y hongos por el método modificado de pozos de agar, la citotoxicidad sobre células BHK-21 por el método de MTT y la toxicidad sobre *Artemia salina;*  finalmente se determinó el efecto de los curcuminoides en células BHK-21 infectadas con dengue virus 2.

**Resultados:** La curcumina presentó mayor punto de fusión (177.3ºC-183.2 ºC). El espectro IR reveló los grupos funcionales característicos y el UV-vis indicó máximos de absorción para curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina de 419, 418 y 414 nm en cloroformo, respectivamente. El espectro de masas mostró m/z para C: 368, DMC: 338 y BDMC: 308. Se encontró actividad antimicrobiana frente a *Staphylococcus aureus* y *Staphylococcus epidermidis*, se determinó que BDMC presentó menor toxicidad y se evidenció mayor efecto inhibitorio sobre viriones infectivos de dengue con curcumina a 20 y 30 μM.

**Conclusiones:** La caracterización de los compuestos confirma su composición como polifenoles, que puede relacionarse a la actividad frente a bacterias Gram positivas. La baja toxicidad de bisdemetoxicurcumina puede relacionarse a la ausencia de grupos metoxilo, al igual que la ausencia de efecto inhibitorio sobre la producción viriones infectivos de dengue. Esta investigación confirma la importancia de los principios activos de plantas con amplio espectro farmacológico como la *Curcuma longa L.*

**Palabras claves:** *Curcuma longa* L., curcuminoides, actividad antimicrobiana, citotoxicidad, *Artemia salina*, viriones infectivos de dengue.

**Abstract**

**Introduction:** *Curcuma longa* L. is a *Zingiberaceae* family plant, distributed in the tropical and subtropical regions, used in food industry, medicine and cosmetics. Its coloring main is curcumin, a polyphenol with multiples medicinal effects.

**Objectives:** To obtain, to characterize and to evaluate the biological activity of three curcuminoids of *Curcuma longa* L cultivated in Quindío - Colombia.

**Methods:** Three curcuminoids (curcumin (C), demethoxycurcumin (DMC) and bisdemethoxycurcumin (BDMC)) were purified by column chromatography and characterized by melting point, infrared spectroscopy (IR), UV-vis spectroscopy and mass spectrometry. The antimicrobial activity was evaluated on bacteria and fungi by the modified method of agar wells, the cytotoxicity on BHK-21 cells by MTT method and the toxicity on *Artemia salina*; finally the effect of curcuminoids on BHK-21 cells infected with dengue virus 2 was determined.

**Results:** Curcumin showed higher melting point (°C 177.3ºC-183.2). The IR spectrum revealed the characteristic functional groups and the UV-vis indicated absorption maxima for C, DMC and BDMC of 419, 418 and 414 nm in chloroform, respectively. The mass spectrum showed for C m/z: 368, DMC: 338 and BDMC: 308. Antimicrobial activity against *Staphylococcus aureus* and *Staphylococcus epidermidis* was found, was determined that BDMC present less toxicity and a greater inhibitory effect was demonstrated on infectious virions of dengue with curcumin at 20 and 30 μM.

**Conclusions:** The characterization of the compounds confirms is composition as polyphenols, which can be related to the activity against Gram positive bacteria. The low toxicity of bisdemethoxycurcumin can be related to the absence of methoxyl groups, as well as the absence of inhibitory effect on the production of infectious dengue virions. This research confirms the importance of the active principles of plants with broad pharmacological spectrum such as *Curcuma longa* L.

**Keywords:** *Curcuma longa* L., curcuminoids, antimicrobial activity, cytotoxicity, *Artemia salina*, infectious dengue virions.

**INTRODUCCIÓN**

La *Curcuma Longa* L., es una planta herbácea de la familia *Zingiberaceae* originaria del sudeste asiático 1,2, conocida comúnmente por sus propiedades medicinales en los sistemas tradicionales de medicina india 2. Son muchas las propiedades que han sido atribuidas a los extractos de *Curcuma longa* y a su principal componente la curcumina. Esta planta es utilizada como aromatizante de alimentos, además de que posee propiedades cosméticas, y también ha sido aplicada para la protección y curación de afecciones cutáneas, hepáticas, alteraciones digestivas y contra parásitos intestinales, como remedio de venenos y de picaduras de serpientes y frente a distintas dolencias 3.

El rizoma de cúrcuma ha sido objeto de muchas investigaciones, se ha intentado encontrar sus principios activos con el fin de optimizar su actividad y de explicar su mecanismo de acción; se han preparado numerosos extractos, etanólicos, metanólicos y con distintos solventes para analizar sus actividades biológicas 3. La curcumina (diferuloilmetano) es la sustancia causante del color amarillo característico de los rizomas de esta planta, y es uno de los ingredientes activos responsable de su actividad biológica. La síntesis de este compuesto es conocida y su estructura fue determinada en 1910 3.

Los reportes afirman que desde 1974 se conoce la actividad antibacteriana *in vitro* del extracto alcohólico de cúrcuma, de la curcumina y de sus aceites esenciales contra las bacterias Gram positivas. Asimismo, en 1987, se comprobó que la curcumina era bastante tóxica para *Salmonella*, aunque no para *E. coli*, y que tenía capacidad para alterar el DNA en presencia de luz visible. En 1978, se demostró su actividad antifúngica y se observaron las propiedades antifúngicas del uso tópico del aceite de cúrcuma, en un experimento realizado en cobayas, y en condiciones *in vitro* sobre varios aislados patológicos 3.

Hasta la fecha se han reportado diversos estudios que demuestran la actividad biológica de los curcuminoides en ensayos *in vivo* e *in vitro* 4–6; se conocen reportes en los cuales extractos de la familia de las *Zingiberaceas* han presentado efecto sobre la actividad proteasa del virus dengue 2 (DENV-2) 7, así como la inhibición del proteosoma de células de cáncer de colon por acción de la curcumina 8, además ha sido reportado que la curcumina afecta la replicación de diferentes virus como Coxsackie, HIV, Herpes y Epstein-Barr 9–14 y en estudios recientes se ha encontrado que la curcumina provoca varios efectos inhibitorios en células infectadas *in vitro* con DENV-2 15.

De igual manera, investigaciones han señalado que, al evaluar los curcuminoides como inductores de la apoptosis en células de carcinoma renal en humanos, se determinó mayor actividad por parte de los compuestos metoxilados (curcumina y dimetoxicurcumina), respecto a bisdemetoxicurcumina 16.

La *Curcuma longa* cultivada en el departamento del Quindío también ha sido empleada en investigaciones previas, lo cual ha permitido que esta planta sea caracterizada en nuestra región. Entre estos estudios se encuentra la “Caracterización espectroscópica y cromatográfica de curcumina extraída de los rizomas de Cúrcuma (*Curcuma longa* L.) Cultivada en el departamento del Quindío” 17.Otra investigación hecha corresponde al “Estudio del perfil de compuestos volátiles de los rizomas de la *Curcuma longa* L. Cultivada en el departamento del Quindío- Colombia”, en la cual se determinó que el aceite esencial obtenido de la cúrcuma en la región del Quindío, en contraste con otros reportes, mostró un mayor contenido de ar-turmerona (36.942%), curlona (18.961%), alfa turmerona (13.657%) y alto contenido de isómeros sesquiterpenoides con anillos ciclopentanil (6.106%) (Datos no publicados), confirmando que el aceite de cúrcuma de esta región es diferente en su composición, dándole valor como objeto de estudio en futuras investigaciones con respecto a sus propiedades para ser utilizado en la industria alimentaria 18.

Por lo anterior, en ésta investigación se tuvo como objetivo evaluar la actividad biológica de tres curcuminoides obtenidos a partir del rizoma de la *Curcuma longa* L, cultivada en el departamento del Quindío.

**MÉTODOS**

**Obtención del material vegetal**

El material vegetal (rizomas de la *Curcuma longa* L.*)*, fue donado al Laboratorio de Investigación de Diseño de Nuevos Productos de la Universidad del Quindío por ASOBAI. Esta planta fue cultivada a 1294 m.s.n.m. en el corregimiento de Pueblo Tapao, municipio de Montenegro, departamento del Quindío, Colombia 17. Un ejemplar del espécimen vegetal utilizado reposa en el herbario de la Universidad del Quindío (HUQ) con el número 037533. Este estudio fue realizado conforme a las reglamentaciones y los principios éticos existentes para la investigación en animales, los estudios clínicos y los derechos de biodiversidad.

**Preparación del material vegetal**

El material vegetal luego de ser seleccionado fue lavado y secado en estufa de recirculación de aire a 38 °C durante 48 horas, posteriormente se molió y se desengrasó mediante sistema soxhlet utilizando éter de petróleo durante 6 horas.

**Extracción, separación y purificación de los curcuminoides**

La harina del rizoma desengrasada se sometió a un sistema soxhlet con etanol al 96% durante 6 horas. El extracto se concentró a un volumen final de 25 mL, a éste se le realizó cromatografía en capa fina (CCF) utilizando sílica Gel F254 con una mezcla de cloroformo –acetato de etilo (7:1) como fase móvil para verificar la presencia de los curcuminoides, y posteriormente se realizó cromatografía en columna de vidrio para efectuar la separación de los mismos empleando sílica gel como fase estacionaria y cloroformo como fase móvil. Las fracciones con el mismo valor de RF fueron reunidas y pasadas a través de una columna de 0,5 cm de diámetro y 10 cm de longitud, y por último, a la fracción de cada compuesto separado se le realizó cromatografía preparativa con el fin de eliminar impurezas presentes y presencia de los otros colorantes.

**Identificación de los curcuminoides**

Cada uno de los curcuminoides separados fueron identificados mediante punto de fusión, espectroscopía IR (con pastillas de KBr en equipo Thermo Avatar 320), UV-vis (con celda de cuarzo de 1cm en equipo Hewlett-Packard 8453, empleando como solvente etanol y cloroformo) y CG-MS.

**Actividad antimicrobiana**

Se empleó el método modificado de pozos de agar y se evaluaron los curcuminoides a 10.000 ppm, frente a *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, E*scherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Candida albicans* y *Aspergillus niger*. Se realizó frotis del inoculo de cada microorganismo sobre el agar y se perforó la superficie con un sacabocados con un diámetro de 2 mm, seguidamente se depositó en éstos 10 μL de cada muestra a evaluar y luego de 15 minutos se incubaron las placas a 37 °C durante 24 horas. Finalmente se midió el diámetro de los halos de inhibición. Como control positivo se utilizó ampicilina (Gram positivas), ciprofloxacina (Gram negativas) y fluconazol (hongos) y como control negativo dimetilsulfóxido (DMSO). Todos análisis se realzaron por duplicado.

**Citotoxicidad**

La determinación de la citotoxicidad de los compuestos se realizó por el método del MTT empleando células 100.000 células BHK-21 por pozo, seguidamente se adicionaron las muestras de los curcuminoides a concentraciones de 10, 20, 30, 40, 60, 80, 100 ppm, disueltos en DMSO, se incubó a 37 °C y CO2 al 0,5% durante 24 horas, se adicionó MTT al 10% en medio de cultivo, se incubó por 2h bajo las mismas condiciones, seguidamente se disolvieron los cristales de formazán y se midió la densidad óptica a 570 nm.

**Dosis letal media (DL50)**

Se emplearon 10 nauplios de *Artemia* salina los cuales fueron expuestos a diferentes concentraciones de los curcuminoides (1000, 750, 500, 250, 100, 50, 25, 5 ppm). Sobre cada pozo de una placa de 24 pozos, fue adicionado 1 mL de solución salina con los nauplios, 1 mL de las diferentes colorantes y se completó hasta 3 mL con solución salina adicionando una gota de suspensión de levadura disuelta en agua de mar (0,6 mg/mL). Finalmente se realizó el conteo de nauplios hasta las 72 horas. Se realizó control para cada solución y cada muestra fue evaluada por triplicado. Los resultados fueron procesados en el programa STATGRAPHICS versión 5.1, determinando el valor de DL50.

**Evaluación del efecto de los curcuminoides frente a viriones infectivos de Dengue**

Se utilizaron 100.000 células BHK-21 previamente infectadas con el virus dengue serotipo 2 a una multiplicidad de infección de 5; seguidamente se adicionó cada uno de los curcuminoides en concentraciones entre 10 a 30 µM y se incubó a 37 °C y CO2 al 5% durante 24 horas; al cabo de este tiempo, los sobrenadantes fueron colectados y se realizó la técnica de recuento en placa para determinar el número de unidades formadoras de placa (PFU). Todos los ensayos se llevaron a cabo por triplicado. Como control positivo se utilizaron células infectadas no tratadas y como control negativo fue adicionado DMSO (dimetilsulfóxido, diluyente de los curcuminoides) a las células infectadas.

**RESULTADOS**

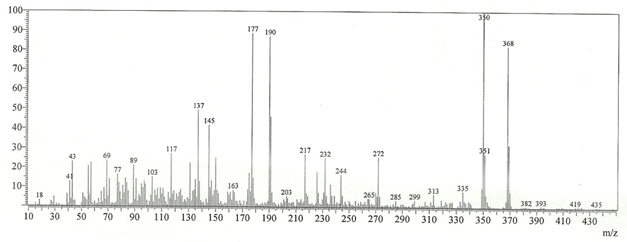
**Separación y purificación de los curcuminoides**

La cromatografía en capa fina demostró la separación adecuada de los curcuminoides con valores de RF (factor de retención) de 0,3, 0,15 y 0,05 para curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina, respectivamente, empleando cloroformo como fase móvil.

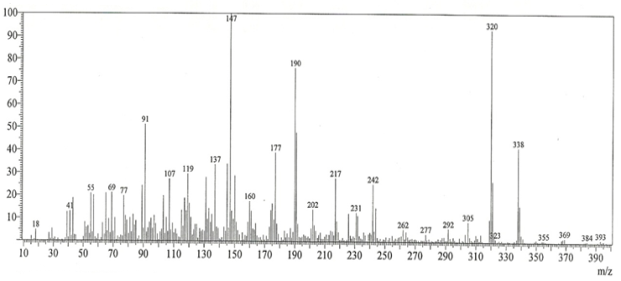
**Identificación de los curcuminoides**

Cada curcuminoide fue identificado por su punto de fusión determinándose los siguientes rangos: 177.3ºC-183.2 ºC para curcumina, 164.5ºC-170.7 ºC para demetoxicurcumina y 217ºC-221.8 ºC para bisdemetoxicurcumina.

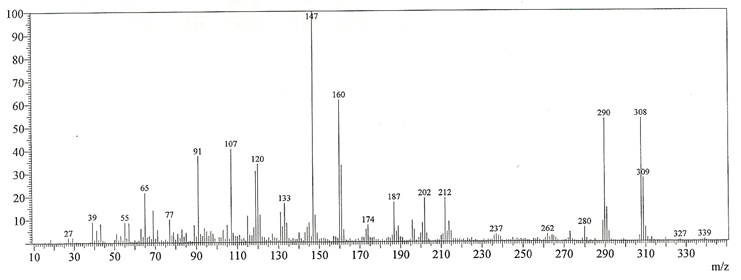
Los espectros IR reportaron los grupos funcionales más relevantes de estos compuestos: OH (cerca a 3500 cm-1), C=O (cerca a 1627 cm-1, debilitada por la presencia de dobles enlaces), C=C (cercana a 1508 cm-1), O-C de éter aromático (cerca a 1280 cm-1), C-H con hibridación sp2 (entre 3000 y 3100 cm-1), C-H del grupo metilo y metileno (cerca a 2850 y 2929 cm-1) y CH3 (cerca a 1375 cm-1). Las bandas anteriormente citadas se encontraron en los espectros IR de los tres curcuminoides, excepto la de C-O del éter aromático y la característica del grupo CH3 que no fueron registradas en el espectro de la bisdemetoxicurcumina, ya que esta molécula carece de dichos grupos. En cuanto a los espectros UV-vis, estos muestran máximos de absorción para la C, DMC y BDMC de 425, 422 y 418 nm en etanol y 419, 418 y 414 nm en cloroformo, respectivamente. Por su parte, según el espectro de masas de la curcumina, se presenta un pico intenso que corresponde al ión molecular M+ (m/z: 368), al igual que se hace evidente el ión pico base m/z: 350; para la demetoxicurcumina, se observa el ión molecular M+ (m/z: 338) e ión pico base m/z: 147 y para bisdemetoxicurcumina el ión molecular M+ (m/z: 308) e ión pico base m/z: 147. Los resultados anteriores, según el espectro de masas, confirman el peso molecular de los tres curcuminoides evaluados.

****

**Figura 1.** Espectro de masas de la Curcumina. Ión molecular M+ m/z: 368, ión pico base m/z: 350.

****

**Figura 2.** Espectro de masas de la Demetoxicurcumina. Ión molecular M+ m/z: 338, ión pico base m/z: 147.

**

**Figura 3.** Espectro de masas de la Bisdemetoxicurcumina. Ión molecular M+ m/z: 308, ión pico base m/z: 147.

**Actividad antimicrobiana**

Los tres curcuminoides presentaron actividad frente a *S. aureus* y *S. epidermidis* a 10.000 ppm, mientras que frente a las bacterias Gram negativas y los hongos no se observó efecto inhibitorio alguno. Por su parte, los controles utilizados funcionaron como era esperado, encontrando ausencia de inhibición por parte del DMSO (dimetilsulfóxido) e inhibición por parte del antibiótico. Los resultados se presentan en la tabla 1:

**Tabla 1.** Diámetros de los halos de inhibición (mm) de los curcuminoides frente a bacterias Gram negativas, Gram positivas y hongos, determinado mediante el método modificado de pozos de agar.

|  |  |  |  |  |  |
| --- | --- | --- | --- | --- | --- |
| **MICROORGANISMO** | **DIAMETRO DE LOS HALOS (mm)** | | | | |
| **C** | **DMC** | **BDMC** | **C +** | **C -** |
| [***Staphylococcus aureus***](https://www.google.com.co/search?q=staphylococcus%20aureus&start=0&spell=1) | 6 | 6,5 | 7 | 12,5 | R |
| ***Staphylococcus epidermidis*** | 5,5 | 7 | 6 | 18 | R |
| ***Escherichia coli*** | R | R | R | 11 | R |
| ***Pseudomonas aeruginosa*** | R | R | R | 42,5 | R |
| ***Cándida albicans*** | R | R | R | 30,5 | R |
| ***Aspergillus niger*** | R | R | R | 15 | R |

R: No presentó halo de inhibición. C+: control de inhibición de crecimiento microbiano, utilizando antibiótico antimicótico. C-: control de crecimiento microbiano utilizando DMSO.

**Citotoxicidad**

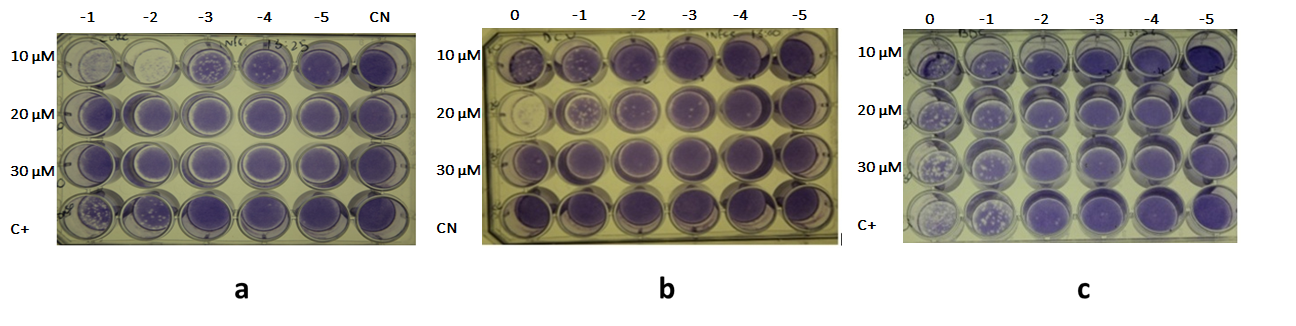
El ensayo de citotoxicidad determinó menor efecto tóxico para las células por parte de la bisdemetoxicurcumina, seguido de la curcumina y de la demetoxicurcumina, respectivamente. Según los resultados encontrados, se presentó efecto dosis dependiente de la concentración con cada uno de los curcuminoides evaluados.

**Dosis letal media (DL50)**

Los valores de la DL50 fueron determinados a las 72 horas, con base en la mortalidad de los nauplios de *Artemia* salina; los resultados indicaron valores de DL50 para curcumina de 833,816 ppm, demetoxicurcumina DL50 639,852 ppm y bisdemetoxicurcumina de DL50 982,231 ppm.

**Evaluación del efecto de los curcuminoides frente al viriones infectivos de Dengue**

Los resultados obtenidos en este ensayo demuestran que la curcumina presenta un efecto sobre el virus dengue a las concentraciones de 20 y 30 µM, mientras que la demetoxicurcumina solo tiene efecto a la concentración de 30 µM. Por su parte, la bisdemetoxicurcumina no causó efecto en ninguna de las concentraciones evaluadas.



**Figura 4.** Producción de UFP en células BHK-21 infectadas con virus dengue 2 a M.O.I de 5. **a)** Tratadas con curcumina, **b)** tratadas con demetoxicurcumina**, c)** tratadas con bisdemetoxicurcumina. 10 µM, 20 µM y 30 µM hace referencia a la concentración de cada uno de los curcuminoides evaluados; C+ corresponde al control positivo de células infectadas no tratadas; CN corresponde al control negativo de células tratadas con DMSO; 0, -1, -2, -3, -4 y -5 hace referencia a la dilución de los virus en cada uno de los pozos.

**DISCUSIÓN**

**Identificación de los curcuminoides**

En la identificación de los curcuminoides mediante CCF se evidenció valores de RF similares a los reportados por otros autores 2,19,20; sin embargo, la diferencia entre los valores hallados y los reportados puede corresponder a la fase móvil utilizada para la separación de los compuestos, ya que en esta investigación se utilizó mezcla de cloroformo-acetato de etilo (7:1) y generalmente ha sido empleada una mezcla de cloroformo: metanol (95:5) 2,19 para tal fin.

Los valores de las absorciones para los curcuminoides, según los espectros UV-vis, son característicos de la presencia de múltiples enlaces π de estos compuestos; los datos encontrados de las absorciones máximas también son concordantes con lo que ha sido indicado en otras investigaciones 17,19,20.

Los espectros de masas de los curcuminoides permitieron confirmar el peso molecular de los mismos, con base en el ión molecular (M+) según los cromatogramas obtenidos (m/z: 368, m/z: 338, m/z: 308 para curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina, respectivamente) 17, lo cual demuestra la efectiva separación y purificación de los compuestos.

**Actividad biológica de los curcuminoides**

De acuerdo a los resultados de la actividad antimicrobiana, se encontró que los curcuminoides fueron activos contra las dos cepas de bacterias Gram positivas (*S. aureus y S. epidermidis*) y no frente a las bacterias Gram negativas, lo cual puede relacionarse a la diferencia que existe en la composición de la pared. Otros autores han reportado que la curcumina posee actividad frente a algunas bacterias Gram negativas, Gram positivas y hongos 21. Estudios recientes han demostrado que la curcumina presenta un efecto sinérgico con antibióticos importantes como la cefixima, vancomicina y tetraciclina frente a *S. aureus* y que la acción de este compuesto polifenólico está ligada a daño en la membrana de las bacterias 22. Es posible que el efecto observado esté relacionado a la presencia de grupos fenólicos en la estructura de los curcuminoides; según lo que ha sido indicado, los fenoles son bactericidas a bajas concentraciones y causan daño a las membranas con pérdida de los constituyentes citoplasmáticos, inactivando irreversiblemente las oxidasas y deshidrogenasas de la membrana y produciendo desnaturalización de las proteínas5. El pequeño diámetro de los halos de inhibición encontrados, respecto al control positivo, puede atribuirse a la baja difusión de los curcuminoides debido a su carácter hidrofóbico, lo cual también explica la evaluación de altas concentraciones de los compuestos para evidenciar el efecto sobre los microorganismos, como ha sido indicado por Tyagi y colaboradores (2015) 22.

En la determinación de la citotoxicidad de los curcuminoides, se evidenció menor efecto sobre las células por parte de la bisdemetoxicurcumina, seguido de la curcumina y de la demetoxicurcumina, respectivamente; el mismo comportamiento fue determinado en los análisis de toxicidad, confirmando la baja acción de la bisdemetoxicurcumina entre los tres curcuminoides evaluados; así mismo, los ensayos frente a viriones infectivos de dengue indicaron que la BDMC fue el único compuesto que no presentó efecto antiviral, ya que existen UFP (unidades formadoras de placa) en todas las concentraciones evaluadas (10, 20 y 30 µM) (Figura 4), incluso en concentraciones superiores (40,50 y 60 µM) que fueron valoradas únicamente para este compuesto (datos no mostrados). Moghadamtousi y colaboradores (2014) han señalado que la curcumina presenta un amplio rango de actividad antiviral, actuando sobre la replicación de virus como Coxsackie, HIV, Herpes y Epstein-Barr 9–14; por su parte, Tan Siew y colaboradores (2006) reportaron que el extracto metanólico de la *Curcuma* *longa* Linn presenta efecto inhibitorio frente a NS2B/NS3 del virus dengue8 y Padilla y colaboradores (2014) han indicado que la curcumina provoca varios efectos inhibitorios en células infectadas *in vitro* con DENV2 15.

La diferencia en la actividad de los curcuminoides puede verse relacionada a la estructura química de los mismos. En estudios previos se ha evaluado la interacción entre moléculas como la curcumina y componentes celulares, y ha sido reportado que los carbonos de los dos grupos carbonilo de esta molécula son altamente susceptibles a un ataque nucleofílico, además de que los grupos hidroxilo expuestos de la curcumina podría potencialmente formar enlaces de hidrógeno con los aminoácidos circundantes 8. Así mismo, ensayos con análogos sintéticos de la curcumina como la dimetoxicurcumina (DiMC), que posee cuatro grupos metoxílos, han demostrado un comportamiento similar al del curcuminoide original, aunque el análogo presenta mayor estabilidad metabólica; además de que los grupos carbonilos α, β-insaturados pueden ser importantes para la actividad 23.

Por otra parte, Lee y colaboradores (2010) señalaron que la actividad de la DiMC para inducir la apoptosis en células Caki (células de carcinoma renal humano) es alta, la de la curcumina es intermedia y la BMC es más baja, con lo cual se sugiere que los grupos metoxi contribuyen a la mejora de la apoptosis, aunque también es  posible que la diferencia en la eficacia de los análogos de la curcumina pueda  estar asociada con sus diferentes estabilidades metabólicas, así como a la variación en la permeabilidad de los compuestos a través de la membrana celular, probablemente  debido al número de grupos metoxihidrofóbicos 16.

Ademas, Revathy y colaboradores (2011) han señalado que el mejor inhibidor de células MCF-7 fue DMC, comparado con C y BDMC, lo cual también ha sido evidenciado en otros estudios sobre sistemas biológicos 2,24.

De igual manera, Feng y colaboradores (2015) reportaron la evaluación de la actividad biológica de algunos derivados de los curcuminoides, indicando que aquellos que no poseian grupo metoxilo presentaban menor actividad biológica, siendo uno de los compuestos metoxilados 5 veces más eficiente que la ampicilina a concentraciones similares 25.

Lo anterior sugiere que, dada las diversas propiedades de la *Curcuma longa* L. que han sido evidenciadas en los resultados obtenidos, sea posible continuar con el aprovechamiento de esta planta gracias al potencial que presentan los curcuminoides extraídos directamente de la especie, que como fue evidenciado, presenta dentro de sus múltiples atributos un efecto sobre células infectadas con virus dengue, lo que incrementa el interés en continuar realizando investigaciones que conlleven a la aplicación farmacológica de sus principios activos.

**Agradecimientos**

Los autores agradecen al grupo de Agroindustria de Frutas Tropicales, al grupo de Inmunología Molecular (GYMOL) y al Centro de investigaciones Biomédicas de la Universidad del Quindío.

**Referencias Bibliográficas**

1. Cos PS De, Carril EP. Cúrcuma I (Curcuma longa L.). Reduca (Biología). Serie Botánica. 2014;7(2):84-99.

2. Revathy S, Elumalai S, Benny M, Antony B. Isolation , Purification and Identification of Curcuminoids from Turmeric ( Curcuma longa L .) by Column Chromatography. Journal of Experimental Sciences. 2011;2(7):21-25.

3. Mesa M, Ramírez M, Aguilera C, A. Ramírez A y Gil A. Efectos farmacológicos y nutricionales de los extractos de Cúrcuma longa L. y de los curcuminoides. Ars Pharmaceutica. 2000;41(3): 307-321.

4. Guo LY, Cai XF, Lee JJ, et al. Comparison of Suppressive Effects of Demethoxycurcumin and Bisdemethoxycurcumin on Expressions of Inflammatory Mediators In Vitro and In Vivo. Arch Pharm Res. 2008;31(4):490-496.

5. Huang M, Ma W, Lu Y, et al. Effects of curcumin , demethoxycurcumin , bisdemethoxycurcumin and tetrahydrocurcumin on 12-0-tetradecanoylphorbol-13-acetate- induced tumor promotion. Carcinogenesis. 1995;16(10):2493-2497.

6. Jayaprakasha GK, Rao LJ, Sakariah KK. Food Chemistry Antioxidant activities of curcumin, demethoxycurcumin and bisdemethoxycurcumin. Food Chemistry. 2006;98:720-724.

7. Siew Tan, Pippen R, Yusof R, et al. Screening of selected zingiberaceae extracts for dengue-2 virus protease inhibitory activities. Sunway Academic Journal. 2006;7:1-7.

8. Milacic V, Banerjee S, Landis-piwowar KR. Curcumin Inhibits the Proteasome Activity in Human Colon Cancer Cells In vitro and In vivo Curcumin Inhibits the Proteasome Activity in Human Colon Cancer Cells In vitro and In vivo. Cancer Res. 2008:7283-7292.

9. Si X, Wang Y, Wong J, Zhang J, Mcmanus BM, Luo H. Dysregulation of the Ubiquitin-Proteasome System by Curcumin Suppresses Coxsackievirus B3 Replication. J Virol. 2007;81(7):3142-3150.

10. Pommier Y, Johnson AA, Marchand C. Integrase inhibitors to treat HIV / AIDS. Nat Rev Drug Discov. 2005;4:236-248.

11. Mazumder A, Raghavan K, Weinstein J, Kohn KW, Pommier Y. Inhibition of human immunodeficiency integrase by curcumin virus type-l. Biochem Pharmacol.1995;49(8):1165-1170.

12. Kutluay SB, Doroghazi J, Roemer ME, Triezenberg SJ. Curcumin inhibits herpes simplex virus immediate-early gene expression by a mechanism independent of p300/CBP histone acetyltransferase activity. Virology. 2008;373:239-247.

13. Hergenhahn M, Soto U, Weninger A, Polack A, Hsu C. The Chemopreventive Compound Curcumin Is an Ef ® cient Inhibitor of Epstein-Barr Virus BZLF1 Transcription in Raji DR-LUC Cells. Mol Carcinog. 2002;145:137-145.

14. Moghadamtousi SZ, Kadir HA, Hassandarvish P, Tajik H, Abubakar S, Zandi K. A Review on Antibacterial , Antiviral , and Antifungal Activity of Curcumin. Biomed Res Int. 2014;2014.

15. Padilla L, Rodriguez A, Gonzales MM, Gallego JC, Castaño JC. Inhibitory effects of curcumin on dengue virus type 2-infected cells in vitro. Arch Virol. 2014:573-579.

16. Lee JW, Hong HM, Kwon DD, Pae H, Jeong HJ. Dimethoxycurcumin, a Structural Analogue of Curcumin , Induces Apoptosis in Human Renal Carcinoma Caki Cells Through the Production of Reactive Oxygen Species , the Release of Cytochrome c , and the Activation of Caspase-3. Korean J Urol 2010;(Cyt c):870-878.

17. Rios E, Duque AL, Leon DF. Caracterización espectroscópica y cromatográfica de curcumina extraída de los rizomas de Cúrcuma ( cúrcuma longa l. ) Cultivada en el departamento del Quindío Spectroscopy and chromatography characterization of curcumin extracted from the rhizome of turmeric crops in the department of Quindío (Colombia). Revista de investigaciones universidad del Quindío. 2009;(19):18-22.

18. Ríos E, Giraldo GA, Leon DF, Moreno A. Estudio del perfil de compuestos volátiles de los rizomas de Curcuma longa l. Cultivada en el departamento del Quindío - Colombia. Revista de investigaciones universidad del Quindío. 2008:32-37.

19. Megalathan A, Kumarage S, Dilhari A, Weerasekera MM, Samarasinghe S. Natural curcuminoids encapsulated in layered double hydroxides : a novel antimicrobial nanohybrid. Chem Cent J. 2016:1-10.

20. Jha NN, Ghosh D, Das S, et al. Effect of curcumin analogs on α -synuclein aggregation and cytotoxicity. Nat Publ Gr. 2016:1-15.

21. Song J, Choi B, Jin E, Yoon Y, Choi K. Curcumin suppresses Streptococcus mutans adherence to human tooth surfaces and extracellular matrix proteins. Eur J Clin Microbiol Infect Dis. 2012:1347-1352.

22. Tyagi P, Singh M, Kumari H, Kumari A, Mukhopadhyay K. Bactericidal Activity of Curcumin I Is Associated with Damaging of Bacterial Membrane. PLoS One. 2015:1-15.

23. Nutr JCB, Jeong S, Oh G, et al. Synthetic Curcumin Analogue , Induces Heme Oxygenase-1 Expression through Nrf2 Activation in RAW264. 7 Macrophages. J Clin Biochem Nutr. 2009;1:79-84.

24. Simon A, Allais DP, Duroux JL, Basly JP, Durand-fontanier S, Delage C. Inhibitory effect of curcuminoids on MCF-7 cell proliferation and structure – activity relationships. Cancer Lett. 1998;129:111-116.

25. Feng L, Li Y, Song Z, Li H, Huai Q. Synthesis and Biological Evaluation of Curcuminoid Derivatives. Chem. Pharm Bull (Tokyo). 2015;63(11):873-881.