

Derivados sintéticos de curcumina y su efecto citotóxico en células de cáncer de próstata

Noemí Silva-Jiménez^{1,2}, Mariano Martínez-Vázquez¹, Leticia Rocha-Zavaleta²,
Janice García-Quiroz^{3*}, Mariana Segovia-Mendoza^{4*}, Guadalupe Esther Ángeles-López^{4*}

ISSN IMPRESO 2954-4327. ISSN ELECTRÓNICO 2992-7277
<https://dx.doi.org/10.58713/rf.v3i1.8> Ciudad de México

Resumen

El cáncer de próstata es el tipo de tumor con mayor incidencia y mortalidad en la población masculina de nuestro país, lo que hace necesario el desarrollo de nuevas estrategias terapéuticas para mejorar el tratamiento actual de esta enfermedad. Se ha observado que la curcumina, un metabolito de la *Curcuma Longa L.*, muestra potentes efectos antineoplásicos tanto in vitro como in vivo en el cáncer de próstata. Por lo tanto, la curcumina podría ser una buena opción terapéutica; sin embargo, una de las desventajas es que tiene una baja biodisponibilidad. Por lo que es necesario seguir optimizando su actividad citotóxica, su selectividad, y su solubilidad. Al respecto, se han desarrollado derivados sintéticos de la curcumina, los cuales también han demostrado tener buenos efectos antineoplásicos. En el presente trabajo se realizó un análisis de los reportes más recientes encontrados en diversas bases de datos, sobre la evaluación de la actividad citotóxica de curcumina y sus derivados en líneas celulares de cáncer de próstata. Derivado de esta investigación, se encontró que la actividad anticancerígena de la curcumina y sus derivados en líneas celulares de cáncer de próstata es debido a que interfiere con procesos como: mutagénesis, expresión de oncogenes, regulación del ciclo celular, apoptosis y metástasis. Además, se encontró que aquellos derivados que contienen un mayor número de grupos metilos, sustituyentes planos y un mayor número de insaturaciones, favorecen la actividad citotóxica y mejoran la absorción y biodisponibilidad.

Palabras clave:

Curcuma longa, curcumina, derivados de curcumina, citotoxicidad, cáncer de próstata.

Abstract

Prostate cancer is the type of tumor with the highest incidence and mortality in the male population of our country, which makes it necessary to develop new therapeutic strategies to improve the current treatment of this disease. Curcumin, a metabolite of *Curcuma longa L.*, has been observed to show potent antineoplastic effects both in vitro and in vivo in prostate cancer. Therefore, curcumin could be a good therapeutic option; however, one of the disadvantages is that it has low bioavailability. Therefore, it is necessary to continue optimizing its cytotoxic activity, its selectivity, and its solubility. In this regard, synthetic derivatives of curcumin have been developed, which have also been shown to have good antineoplastic effects. In the present work, an analysis was carried out of the most recent reports found in various databases, on the evaluation of the cytotoxic activity of curcumin and its derivatives in prostate cancer cell lines. Derived from this research, it was found that the anticancer activity of curcumin and its derivatives in prostate cancer cell lines is due to several processes such as: mutagenesis, expression of oncogenes, regulation of the cell cycle, apoptosis and metastasis. Furthermore, it was found that those derivatives that contain a greater number of methyl groups, planar substituents, and a greater number of unsaturations favor cytotoxic activity and improve absorption and bioavailability.

Key words:

Curcuma longa, curcumin, curcumin derivatives, cytotoxicity, prostate cancer.

Abreviaturas

AP-1: Proteína activadora-1
C. longa. *Curcuma longa*
CXCL. Ligando de quimiocinas
CXCR. Receptor de quimiocinas
EGFR. Receptor del factor de crecimiento epidérmico
ICAM-1. Molécula de adhesión intracelular 1
MAPK. Proteínas cinasas activadas por mitógenos
NF-KB. Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas.
pGL3-PSA: Promotor de luciferasa-antígeno prostático específico
RA. Receptor de andrógenos
SAR. Análisis de la relación estructura actividad

¹ Departamento de Productos Naturales, Instituto de Química, UNAM. ² Departamento de Biología Molecular y Biotecnología, Instituto de Investigaciones Biomédicas, UNAM. ³ Departamento de Biología de la Reproducción Dr. Carlos Gual Castro, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán. ⁴ Departamento de Farmacología, Facultad de Medicina, UNAM
*Autores de correspondencia: Facultad de Medicina, Departamento de Farmacología, UNAM. E-mail: gpeangeles82@gmail.com
ORCID 0000-0003-0518-7620, mariana.segovia@facmed.unam.mx ORCID 0000-0002-4783-9474 y Departamento de Biología de la Reproducción, Instituto Nacional de Ciencias Médicas y Nutrición Salvador Zubirán E-mail: janice.garciaq@incmsnz.mx ORCID 0000-0002-3311-2258

Introducción

A largo de la historia, la medicina tradicional ha cobrado gran importancia debido a su aplicación en la prevención y el tratamiento de diferentes padecimientos, así como a su uso complementario con la medicina alopática⁽¹⁾. Entre los años 2002 y 2005, la Organización Mundial de la Salud implementó la Estrategia sobre Medicina Tradicional, con el fin de reconocer el potencial y la importancia del desarrollo de nuevos fármacos a partir de conocimientos milenarios⁽²⁾. En el caso específico del aprovechamiento de recursos vegetales, se ha reportado que alrededor del 80% de la población a nivel mundial utiliza a las plantas y a sus componentes bioactivos como primera línea de cuidado de la salud⁽¹⁾.

Actualmente, la medicina tradicional ha adquirido un papel muy importante debido a que se han retomado los conocimientos de la medicina herbolaria a nivel mundial. Cabe destacar que aproximadamente el 40% de los medicamentos actuales, se han descubierto a través del aprovechamiento de recursos naturales medicinales y sus metabolitos⁽¹⁾.

Dentro de la explotación de la biodiversidad de cada nación, India se ha distinguido por sus contribuciones en el conocimiento del uso de plantas en diversas industrias como la alimentaria, agrónoma, farmacéutica, entre otras. Un ejemplo de estos aportes es la planta *Curcuma longa* L. (*C. longa*), conocida coloquialmente como “Cúrcuma”, cuyo nombre proviene de la palabra árabe “*karkum*” que significa amarillo⁽³⁾. Las propiedades farmacológicas asociadas al uso de *C. longa*, se atribuyen principalmente a la presencia de compuestos químicos de tipo polifenol, conocidos como curcuminoides, específicamente a la curcumina⁽³⁾.

La investigación sobre los efectos anticancerígenos de la curcumina ha experimentado un crecimiento significativo, la información sobre sus posibles mecanismos de acción y su perfil farmacocinético, han permitido la generación de nuevas líneas de investigación en cáncer. Dentro de los diferentes tipos de cáncer, el cáncer de próstata es el segundo tipo de neoplasia más diagnosticada

y la quinta causa de muerte entre los hombres en todo el mundo. En el año 2020 se registraron 375,304 muertes y 1,414,000 nuevos casos⁽⁴⁾. En México, ha incrementado la mortalidad por este tipo de cáncer en las últimas dos décadas y se considera la principal causa de muerte por cáncer en hombres adultos⁽⁵⁾.

El cáncer de próstata se clasifica como sensible o insensible a los andrógenos (capacidad para responder a la testosterona). En general, los carcinomas insensibles a los andrógenos representan tumores en etapa avanzada, más agresivos y con un alto potencial metastásico; mientras que el sensible a andrógenos responde muy bien a la terapia de privación de andrógenos. Los tratamientos disponibles para este cáncer incluyen: terapia de privación de andrógenos (eficaz contra los carcinomas dependientes de andrógenos), prostatectomía (eficaz contra tumores localizados y en estadio temprano o avanzado), radioterapia (eficaz contra tumores localizados o tumores mínimamente metastatizados) y quimioterapia (cáncer de próstata metastásico resistente a la castración en estadio avanzado)⁽⁶⁾. Desafortunadamente un alto porcentaje de los pacientes con cáncer de próstata desarrollan resistencia a los andrógenos. Por lo tanto, es necesario desarrollar nuevos tratamientos que tengan efectos antineoplásicos independientemente de si las células neoplásicas son sensible o no a los andrógenos. Al respecto, la curcumina ha presentado efectos en líneas celulares de cáncer de próstata. De acuerdo con Dorai y colaboradores, en el 2000, la curcumina es un inductor novedoso y potente de la apoptosis en células de cáncer de próstata tanto dependientes, como independientes de andrógenos a través de las proteínas supresoras de la apoptosis y otras proteínas cruciales como el receptor de andrógenos⁽⁷⁾ convirtiéndola en una opción terapéutica importante en esta neoplasia.

Diversa evidencia científica ha indicado que, aunque la curcumina ha presentado buen efecto en modelos in vitro de líneas celulares de cáncer de próstata; su farmacocinética es un desafío debido a su escasa solubilidad acuosa, rápido metabolismo, además de estar sujeta a hidrólisis y oxidación en medio gastrointestinal, lo cual

conduce a una baja disponibilidad oral⁽⁸⁾. Recientemente, se han desarrollado derivados sintéticos de curcumina con el objetivo de crear nuevas moléculas que tengan un efecto anticancerígeno más potente, un mejor perfil farmacocinético y que sigan contribuyendo al conocimiento de los mecanismos de acción de este tipo de compuestos⁽⁹⁾. Por todo lo anterior, en este trabajo se realizó una recopilación de la información disponible hasta el momento, relacionada con la actividad anticancerígena de la curcumina aislada de *C. longa* y de sus derivados sintéticos evaluados en líneas celulares de cáncer de próstata, una de las neoplasias de mayor prevalencia y mortalidad en nuestro país. Esto con el objetivo de presentar el panorama actual del desarrollo de derivados de curcumina e identificar una posible relación estructura-actividad (SAR) del efecto citotóxico en líneas celulares de cáncer de próstata.

Metodología

Se llevó a cabo una revisión bibliográfica a cerca de *C. longa*, la curcumina, los derivados sintéticos de curcumina y sus efectos anticancerígenos en líneas celulares de cáncer de próstata. Para esta investigación se consultaron las siguientes bases de datos: ScienceDirect, Springer Link, MDPI, y NCBI-PubMed. Las palabras clave utilizadas en los buscadores de estos servidores fueron: "*Curcuma longa* L.", "*curcumina*", "*derivados de curcumina*"; en combinación con términos como: "análisis fitoquímico", "extractos", "actividad anticancerígena", "derivados citotóxicos" y "cáncer de próstata".

Resultados

Curcuma longa

Curcuma longa L., comúnmente conocida como "especia dorada", "hierba del sol", o la "especia de la vida"; es una planta herbácea perenne perteneciente a la familia Zingiberaceae. Su morfología se caracteriza por presentar rizomas gruesos divididos en dos partes: el rizoma madre o "bulbo" y los rizomas laterales o "dedos". Dependiendo del clima o el lugar de cultivo, en algunos ejemplares se pueden observar floraciones, cuyas flores son blancas, en forma de picos cilíndricos con brácteas verdes (Fig. 1). Su época de floración ocurre entre los meses de septiembre y noviembre, y su recolección se realiza entre 8-20 días después de su floración⁽³⁾



Figura 1. Partes de *C. longa*. A) hojas y flores secas, B) rizomas secos, C) flores, D) rizomas. Imágenes tomadas de: <https://tropicos.org/>, consultado el: 10/11/2023.

C. longa se cultiva principalmente en países como: India, Bangladesh, China, Tailandia, Camboya, Indonesia, Malasia y Filipinas. En la actualidad, se pueden localizar cultivos en regiones como África y América, aunque el dominio comercial continúa perteneciendo a India y el sureste de Asia^(1,3).

Las principales aplicaciones de los rizomas de *C. longa* incluyen su uso como condimento y colorante alimentario, colorante textil y de algunas pieles, en aromaterapia y en tratamiento cosméticos⁽⁹⁾.

Usos de *Curcuma longa* en la medicina tradicional

En la medicina tradicional, sus principales usos han sido para el tratamiento de afecciones como el dolor estomacal, la tos, los resfriados, las afecciones musculares y articulares, los desórdenes dérmicos o como estrategia antienvjecimiento, las heridas dérmicas de pacientes diabéticos, la sinusitis, enfermedades biliares, la ictericia, los padecimientos hepáticos, entre otros. Todas estas propiedades se han observado a partir del consumo de preparados de los rizomas en jugos frescos y decocciones con agua o leche^(3,9).

Se ha comprobado que el potencial farmacológico de *C. longa* se atribuye principalmente a los rizomas de la planta, y como se ha reportado más recientemente, al aprovechamiento de los aceites esenciales provenientes de las hojas y flores⁽³⁾. Estas propiedades se reflejan en el uso de los rizomas para tratar padecimientos como dermatitis, inflamación, cáncer, altos niveles de colesterol, artritis, psoriasis, enfermedades hepatobiliares, úlceras gástricas y pépticas. También se ha demostrado que promueve la renovación y circulación sanguínea, y que posee efectos antimicrobianos, antivirales y antioxidantes (Fig. 2)^(1,10).

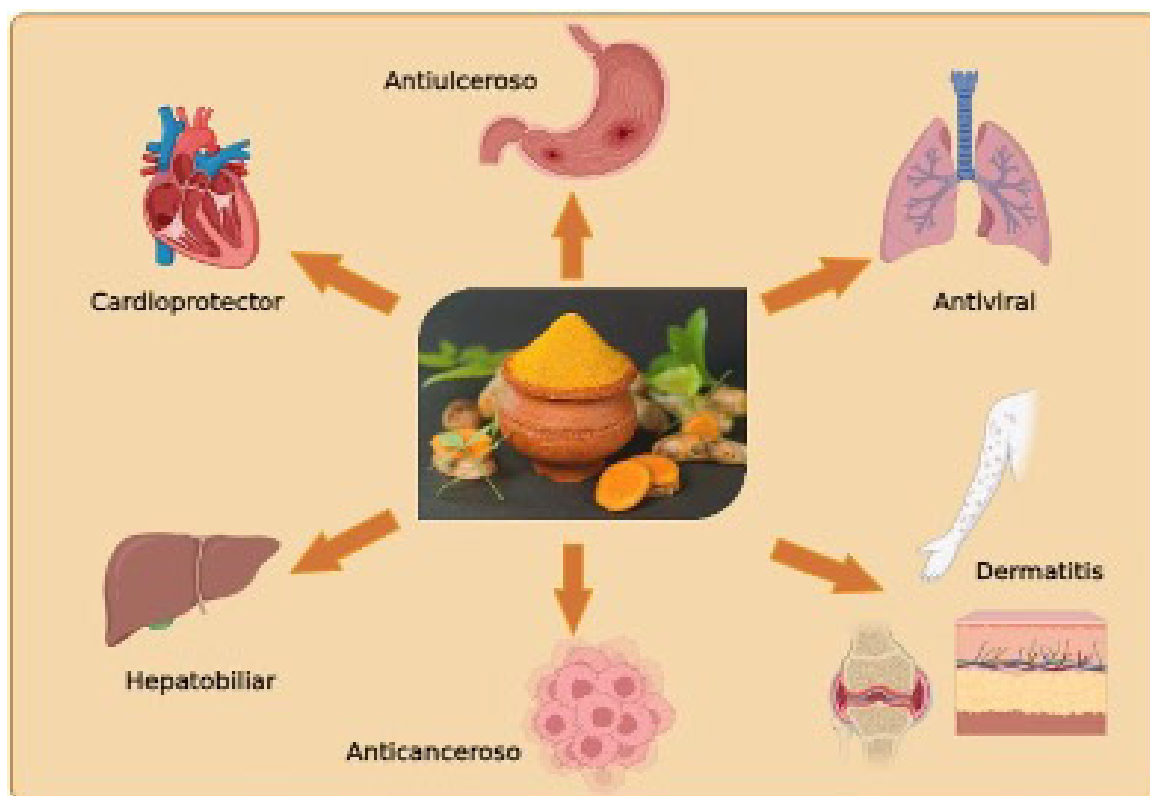


Figura 2 . Propiedades farmacológicas de *C. longa*.

Creado con: [BioRender.com](https://www.biorender.com)

En el estudio sistemático de los efectos curativos de los rizomas de *C. longa*, se ha analizado la actividad biológica de extractos alcohólicos y acuosos de la planta; encontrando efectos biológicos de tipo citotóxicos, bactericidas, cicatrizantes, antiinflamatorios y antioxidantes. La preparación de estos extractos se ha realizado a partir de maceraciones de los rizomas pulverizados con disolventes de mediana a alta polaridad, destacando el uso de acetato de etilo, etanol, metanol y agua; retomando las preparaciones ancestrales de la medicina ayurvédica⁽³⁾. Los primeros hallazgos de los efectos antineoplásicos de la curcumina fueron reportados en 1985, Kuttan y colaboradores encontraron que los extractos etanólicos de *C. longa* mostraron un efecto citotóxico sobre células de linfocitos leucémicos aislados de pacientes⁽¹¹⁾.

Fitoquímica de *Curcuma longa*

La composición química de los rizomas de *C. longa* se caracteriza por presentar compuestos de tipo polifenol, sesquiterpenos, diterpenos, triterpenos, esteroides y algunos alcaloides. El color amarillo característico de los rizomas se debe a la presencia de metabolitos conocidos como curcuminoides, que son los compuestos mayoritarios en esta especie y representan alrededor del 2-9% del peso de la droga vegetal^(1,3,12). Los cuatro curcuminoides mayoritarios aislados de los rizomas son la curcumina (componente principal), demetoxicurcumina, bisdimetoxicurcumina y en menor proporción la ciclocurcumina (Fig. 3)^(1,3).

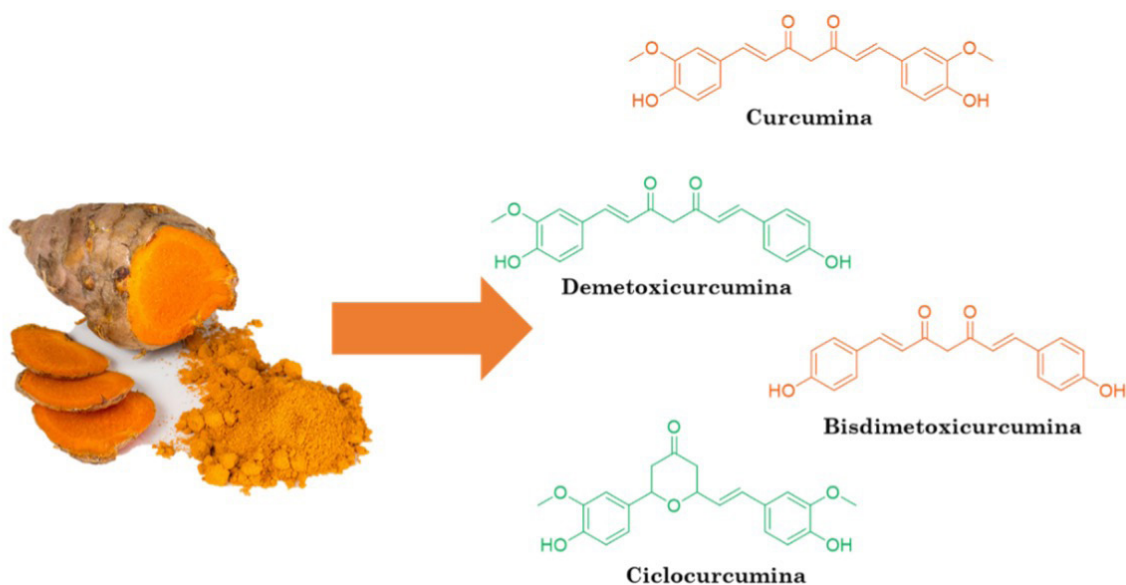


Figura 3 . Estructura química de los principales metabolitos aislados de los rizomas de *C. longa* .

Extracción de Curcumina

La curcumina es un compuesto de tipo polifenol diarilheptanoide que se ha aislado de manera convencional a través de los extractos obtenidos a partir de maceraciones del pulverizado de los rizomas con acetato de etilo, y finalmente separando los metabolitos mediante cromatografía en columna con gel de sílice, eluida con una mezcla de hexano:cloroformo^(3,11,12). También se han reportado distintas técnicas de extracción como percolaciones, ultrasonificación, fluidos supercríticos y pretratamientos enzimáticos⁽³⁾.

Efecto de la curcumina en líneas celulares de cáncer de próstata y propiedades farmacocinéticas. La actividad anticancerígena de la curcumina ha sido ampliamente documentada en líneas celulares de cáncer de próstata. Los principales procesos en los que tiene efecto son: mutagénesis, expresión de oncogenes, regulación del ciclo celular, apoptosis y metástasis⁽¹³⁾ Algunos de los efectos anticancerosos de la curcumina se resumen en la Tabla 1.

Tabla 1. Efectos terapéuticos de la curcumina reportados en cáncer de próstata.

Tipo de neoplasia	Modelo biológico	Características de línea celular/Subtipo de neoplasia	Posibles blancos terapéuticos involucrados	Efectos terapéuticos	Referencia
Cáncer de próstata	Células LNCaP xenoinjerto en ratones	Carcinoma de próstata metastásico	Inhibición de la proteína Bcl-2	Supresión de la proliferación celular e inducción de apoptosis	(14)
	Células PC-3 xenoinjerto en ratones	Carcinoma independiente de andrógenos	Inhibición de la proteína cinasa IκB-	Inhibición del proceso metastásico mediante la inhibición de la expresión de citocinas inflamatorias αCXCL1 y CXCL2	(15)
	Células LNCaP	Carcinoma de próstata metastásico, dependiente de andrógenos	Inhibición de la expresión de pGL3-PSA	Inhibición de la expresión del receptor de andrógenos	(16)
	Células DU-145	Carcinoma independiente de andrógenos	Activación de AP-1	Inhibición de los productos genéticos regulados por ^b NF-κB	(17)

^aCXCL: Ligando de quimiocinas, ^bNF-KB: Factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas, pGL3-PSA: Promotor de luciferasa-antígeno prostático específico, AP-1: Proteína activadora 1.

En cuanto a las características farmacocinéticas y de biodisponibilidad de la curcumina, se ha encontrado que es inestable en valores altos de pH, degradándose a ácido ferúlico y ferulometano. Sin embargo, a valores ácidos de pH, como en el estómago o intestino delgado, es estable. Debido a su alta solubilidad en grasas, permite una absorción intestinal de alrededor del 65% de la dosis administrada. La biotransformación de la curcumina se caracteriza por la formación de dihidrocurcumina y tetrahidrocurcumina, las cuales finalmente se conjugan con monoglucurónidos. Además, se ha observado que alrededor del 60% se excreta mediante la bilis después de 5 horas de su administración⁽¹²⁾.

Debido a las propiedades farmacocinéticas antes mencionadas, se han reportado ensayos clínicos donde se analiza las desventajas de la molécula de curcumina en su administración a seres humanos. En 2001, Cheng y colaboradores realizaron un estudio en pacientes con diferentes tipos de neoplasias, administrando de manera oral concentraciones de curcumina de 500, 1000, 2000, 4000, 8000 y 1200 mg por día, durante 3 meses. Los resultados mostraron que la concentración sérica de curcumina apenas fue posible de detectar (concentración de 1.77 μM), lo que sugiere una baja absorción del metabolito y

por ende una menor biodisponibilidad⁽¹⁸⁾.

Es por ello que, en las últimas décadas el principal interés científico ha sido proponer derivados sintéticos de la curcumina que mejoren su biodisponibilidad y su actividad farmacológica, así como obtener más información sobre su actividad antiproliferativa y antitumoral.

Análogos naturales de curcumina y su actividad citotóxica

A partir de la determinación estructural de la curcumina, se ha establecido que esta molécula posee simetría química con dos grupos arilo sustituidos y unidos mediante una cadena de 4 carbonos con un grupo dicetona α , β -insaturada. Estos grupos funcionales son susceptibles de experimentar modificaciones químicas con relativa facilidad⁽⁹⁾.

Al comenzar a plantear posibles modificaciones químicas en los grupos funcionales con mayor reactividad en la curcumina, se realizaron diversos estudios sobre la actividad citotóxica de análogos naturales de este metabolito, los cuales incluyen a la demetoxicurcumina y la bisdemetoxicurcumina (Fig.3)⁽¹⁹⁾.

En 2010, Yodkeeree y colaboradores descubrieron que demetoxicurcumina podría regular la expresión de moléculas de degradación de matriz extracelular como las metaloproteinasas (MMP-9), moléculas de adhesión, como (ICAM-1) y el receptor de quimiocina 4 (CXCR4) en células de cáncer de mama, lo que inhibió la invasión y metástasis de las células neoplásicas⁽²⁰⁾. Por su parte, la bisdemetoxicurcumina tiene efectos antitumorales a través de la inhibición de la proliferación, invasión, metástasis celular y crecimiento tumoral, e inducción de apoptosis en células cancerosas. La bisdemetoxicurcumina reduce significativamente la unión celular a matrigel y fibronectina, y puede aumentar hasta en 4 veces más las células T CD8+ intratumorales en modelos murinos de cáncer de vejiga^(20,21).

En numerosos estudios se ha informado que la bisdemetoxicurcumina posee una actividad citotóxica más potente que la curcumina y la demetoxicurcumina, lo que podría atribuirse a

la mayor estabilidad causada por la ausencia de grupos metoxilo en los anillos de benceno. Por lo anterior, se sugiere que el grupo metoxilo del anillo de benceno está relacionado con la autooxidación, por lo que la reducción del grupo metoxilo podría mejorar la estabilidad⁽¹⁹⁾.

Derivados sintéticos de curcumina y su actividad citotóxica en células de cáncer de próstata.

El desarrollo de nuevas moléculas derivadas de la curcumina ha permitido mejorar su efecto farmacológico en células cancerosas. Se han realizado algunos reportes del efecto citotóxico de derivados de curcumina con el fin de encontrar un agente que sea capaz de aumentar la estabilidad, la actividad citotóxica y la selectividad.

Es importante señalar que el desarrollo de nuevos derivados de curcumina se ha centrado en obtener compuestos con una actividad citotóxica mayor a la de la curcumina⁽¹³⁾.

De manera general, se ha observado que aquellos derivados de curcumina que presentan un alto grado de metilaciones, insaturaciones y un menor grado de hidrogenación, pueden tener una mayor citotoxicidad en células cancerosas⁽⁹⁾.

Se ha demostrado que las metilaciones de la curcumina incrementan la degradación del receptor de andrógenos (RA) en células de cáncer de próstata. En un análisis de relación estructura-actividad (SAR) con respecto al receptor de andrógenos, se postula que la presencia de una β -dicetona y un sustituyente coplanar donador de hidrógenos son los responsables de la actividad antiandrogénica de dichas moléculas en el tratamiento de cáncer de próstata⁽¹³⁾.

En 2015, Elías y colaboradores informaron la síntesis de derivados de curcumina con diferentes metilaciones en los alcoholes de los anillos de benceno y adiciones de grupos éster en el protón entre los dos grupos carbonilo (Fig. 4 Compuestos A). Estos derivados demostraron tener un mayor efecto citotóxico en las células PC-3 con valores de concentración inhibitoria al 50% (CI_{50}) de 1 μ M a 7.07 μ M⁽²²⁾.

Recientemente, se ha informado sobre la síntesis de derivados de curcumina de tipo piridina (Fig. 4 Compuestos B), los cuales han mostrado una CI_{50} aproximadamente 20 veces más baja ($0.49 \mu\text{M}$ - $4.99 \mu\text{M}$) que el de la curcumina ($16.99 \mu\text{M}$) en células de cáncer de próstata CWR-22Rv1, las cuales expresan al RA(13,23). Estos derivados de tipo piridina, resultan ser bastante interesantes debido a que las modificaciones realizadas sobre el anillo de fenol permiten conservar la planitud del anillo y la aromaticidad del nuevo anillo de piridina provee a la molécula de un mayor número de carbonos insaturados, continuando con la teoría de que la presencia de estos grupos mejora la actividad citotóxica.

De igual forma, los derivados de curcumina que contienen sustituyentes de tipo sulfonas (Fig. 4 Compuestos C), han sido evaluados en células PC-3 independientes del RA y los valores obtenidos de CI_{50} son de alrededor de $0.72 \mu\text{M}$ a $1.73 \mu\text{M}$ (13,24). Es de gran importancia recalcar que, hasta el momento, los derivados que han mostrado mejores resultados en el análisis de SAR son aquellos de tipo sulfonas, donde la reactividad del anillo de fenol se conserva y la modificación del grupo dicetona puede estar proporcionando una nueva conformación a la molécula, haciéndola biológicamente más activa, lo cual se ve reflejado en los valores de CI_{50} en células de PC-3.

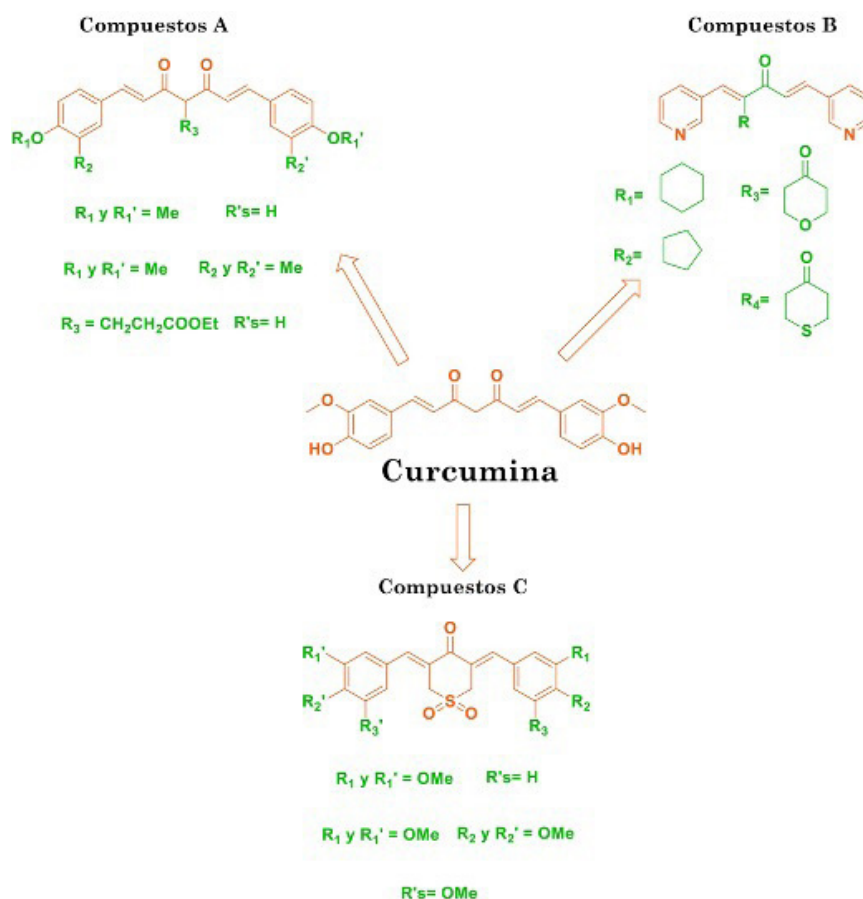


Figura 4 . Derivados sintéticos de curcumina. Compuestos A. Derivados metilados, Compuestos B. Derivados de tipo piridina y Compuestos C. Derivados de tipo sulfonas.

El mecanismo de acción de los derivados de la curcumina en cáncer de próstata puede involucrar los procesos de mutagénesis, expresión de oncogenes, regulación del ciclo celular, apoptosis y metástasis^(6,13,23,24).

Derivados sintéticos de curcumina y su solubilidad

Por otro lado, se ha reportado la adición de polímeros a los grupos hidroxilo de los anillos de fenol en la curcumina, como lo es el caso del polietilenglicol (PEG) 35000, logrando una mayor solubilidad en agua en comparación con la curcumina (solubilidad del derivado 1 µM/L)^(19,25).

De manera similar, se ha reportado la adición de sustituyentes en la cadena de dicetona con el objetivo de modificar la solubilidad de la curcumina. Se han añadido residuos de derivados de ácidos carboxílicos en la posición 2 de la 1,3-dicetona, logrando una mayor solubilidad acuosa y un mejor tiempo de vida media a nivel sistémico, además de una mayor actividad citotóxica tanto en células cancerosas como en células sanas^(19,26). Por lo tanto, es importante continuar con las modificaciones estructurales para mejorar la solubilidad, adicionando polímeros que no resulten tóxicos para las células sanas y que además permitan una mayor estabilidad de los derivados sintéticos de curcumina.

Conclusión

La curcumina posee efectos citotóxicos de gran relevancia en el cáncer de próstata. Sin embargo, su baja solubilidad ha impedido el desarrollo de un fármaco adecuado para el tratamiento de este tipo de cáncer. Por lo tanto, los derivados sintéticos de la curcumina son ideales para mejorar la solubilidad, estabilidad, selectividad y efecto citotóxico. De acuerdo con esta revisión, los derivados sintéticos de curcumina deben respetar la premisa de tener sustituyentes coplanares, mayor grado de metilaciones en los grupos fenol, mayor número de insaturaciones y modificaciones entre los grupos dicetona, siendo los derivados tipo sulfonas los que han mostrado la mejor SAR en la citotoxicidad en líneas celulares de cáncer de próstata. Aunque se han sintetizado varios derivados de curcumina, es necesario continuar con la síntesis de nuevos análogos para mejorar tanto las deficiencias farmacocinéticas como para continuar con el estudio de los mecanismos de acción propuestos en el cáncer de próstata (inhibición de la expresión de los receptores de andrógenos, del NF-κB o de la inhibición del proceso de metástasis) o establecer nuevos blancos farmacológicos para este tipo de cáncer.

Contribuciones de los autores

Noemi Silva-Jiménez, análisis de información y redacción del manuscrito. Mariano Martínez-Vázquez, recursos y revisión. Leticia Rocha-Zavaleta, recursos y revisión. Mariana Segovia-Mendoza, revisión y corrección. Janice García-Quiroz, revisión y corrección. Guadalupe Esther-Ángeles López, revisión y corrección.

Financiamiento.

No aplica

Declaración de conflicto de intereses

Los autores declaran no tener ningún conflicto de intereses.

Referencias

- Iweala EJ, Uche ME, Dike ED, Etumnu LR, Dokunmu TM, Oluwapelumi AE, et al. *Curcuma longa* (Turmeric): Ethnomedicinal uses, phytochemistry, pharmacological activities and toxicity profiles—A review. *Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine*. 2023; 6:100222.
- OMS. Estrategia sobre medicina tradicional 2002-2005. WHO/ EDM/TRM2002.1. 2003.
- Agarwal S, Mishra R, Gupta AK, Gupta A. Turmeric: isolation and synthesis of important biological molecules. En: *Synthesis of Medicinal Agents from Plants*. Elsevier; 2018. p. 105–25.
- Wang L, Lu B, He M, Wang Y, Wang Z, Du L. Prostate Cancer Incidence and Mortality: Global Status and Temporal Trends in 89 Countries From 2000 to 2019. *Front Public Health*. 2022;10.
- Islas Pérez LÁ, Martínez Reséndiz Jorge Ignacio, Ruíz Hernández A, Ruvalcaba Ledezma Jesús Carlos, Benítez Medina A, Beltrán Rodríguez MG, et al. Epidemiología del cáncer de próstata, sus determinantes y prevención. *Journal of negative & no positive results*. 2020; 5(9):1010–22.
- Termini D, Den Hartogh DJ, Jaglanian A, Tsiani E. Curcumin against Prostate Cancer: Current Evidence. *Biomolecules*. 2020; 10(11):1536.
- Dorai T, Gehani N, Katz A. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer—I. curcumin induces apoptosis in both androgen-dependent and androgen-independent prostate cancer cells. *Prostate Cancer Prostatic Disease*. 2000; 3(2):84–93.
- Pan-On S, Dilokthornsakul P, Tiyafoonchai W. Trends in advanced oral drug delivery system for curcumin: A systematic review. *Journal of Controlled Release*. 2022; 348:335–45.
- Omosa LK, Midiwo JO, Kuete V. *Curcuma longa*. En: *Medicinal Spices and Vegetables from Africa*. Elsevier; 2017. p. 425–35.
- Vaidya ADB, Amonkar AJ, Bhatt NS, Parikh PM. Complementary and alternative medicine for cancer care in India: Basic and clinical perspective. En: *Alternative and Complementary Therapies for Cancer: Integrative Approaches and Discovery of Conventional Drugs*. Springer US; 2010. p. 31–82.
- Kuttan R, Bhanumathy P, Nirmala K, George MC. Potential anticancer activity of turmeric (*Curcuma longa*). *Cancer Letters*. 1985; 29(2):197–202.
- Mesa MD, Ramírez Tortosa MC, Aguilera CM, Ramírez Boscá A, GIL A. Efectos farmacológicos y nutricionales de los extractos de *Curcuma longa* L. y de los cucuminoides. *Ars Pharmaceutica*. 2000; 41(3):307–21.
- Mbese Z, Khwaza V, Aderibigbe BA. Curcumin and Its Derivatives as Potential Therapeutic Agents in Prostate, Colon and Breast Cancers. *Molecules*. 2019; 24(23):4386.
- Dorai T, Cao Y, Dorai B, Buttyan R, Katz AE. Therapeutic potential of curcumin in human prostate cancer. III. Curcumin inhibits proliferation, induces apoptosis, and inhibits angiogenesis of LNCaP prostate cancer cells in vivo. *Prostate*. 2001; 47(4):293–303.
- Killian PH, Kronski E, Michalik KM, Barbieri O, Astigiano S, Sommerhoff CP, et al. Curcumin inhibits prostate cancer metastasis in vivo by targeting the inflammatory cytokines CXCL1 and -2. *Carcinogenesis*. 2012; 33(12):2507–19.
- Mukhopadhyay A, Bueso-Ramos C, Chatterjee D, Pantazis P, Aggarwal BB. Curcumin downregulates cell survival mechanisms in human prostate cancer cell lines. *Oncogene*. 2001;20(52):7597–609.
- Yang L, Chen L, Meng B, Suo J, Wang H, Xie H, et al. The effect of curcumin on proliferation and apoptosis in LNCaP prostate cancer cells. *Chinese Journal of Clinical Oncology*. 2006; 3(1):55–60.
- Cheng AL, Hsu CH, Lin JK, Hsu MM, Ho YF, Shen TS, et al. Phase I clinical trial of curcumin, a chemopreventive agent, in patients with high-risk or pre-malignant lesions. *Anticancer Research*. 2001; 21(4B):2895–900.
- Zhao S, Pi C, Ye Y, Zhao L, Wei Y. Recent advances of analogues of curcumin for treatment of cancer. *European Journal of Medicinal Chemistry*. 2019; 180:524–35.
- Yodkeeree S, Ampasavate C, Sung B, Aggarwal BB, Limtrakul P. Demethoxycurcumin suppresses migration and invasion of MDA-

- MB-231 human breast cancer cell line. *European Journal of Pharmacology*. 2010; 627(1–3):8–15.
21. Shao Y, Zhu W, Da J, Xu M, Wang Y, Zhou J, et al. Bisdemethoxycurcumin in combination with alpha-PD-L1 antibody boosts immune response against bladder cancer. *Onco Targets and Therapy*. 2017; 10:2675–83.
22. Elias G, Jacob J, Hareeshbabu E, Mathew B, Krishnan B, Krishnakumar K. Curcumin: Transforming the spice to a wonder drug. *International Journal of Pharmaceutical Science and Research*. 2015; 6(7):2671–80.
23. Zhou DY, Zhao SQ, Du ZY, Zheng X, Zhang K. Pyridine analogues of curcumin exhibit high activity for inhibiting CWR-22Rv1 human prostate cancer cell growth and androgen receptor activation. *Oncology Letters*. 2016; 11(6):4160–6.
24. Zhang Q, Li D, Liu Y, Wang H, Zhang C, Huang H, et al. Potential anticancer activity of curcumin analogs containing sulfone on human cancer cells. *Archives of Biological Science*. 2016; 68(1):125–33.
25. Murphy CJ, Tang H, Van Kirk EA, Shen Y, Murdoch WJ. Reproductive effects of a pegylated curcumin. *Reproductive Toxicology*. 2012; 34(1):120–4.
26. Wu JZ, Wang C, Cai YP, Yang Shu Lin, Zheng Xiao Yong, Chou Pei Hong, et al. Synthesis, Crystal Structure, Antibacterial and Anti-tumor Properties of Mono-carbonyl Analogues of Curcumin. *Chinese Journal of Organic Chemistry*. 2010; 30:884-9.