



**UNIVERSIDADE FEDERAL DA FRONTEIRA SUL**  
**CAMPUS CHAPECÓ**  
**CURSO DE MEDICINA**

**DOUGLAS RODRIGUES BANDEIRA**  
**LUCAS LOUZADA ROQUE**

**OS EFEITOS DA CURCUMINA SOBRE A PROTEÍNA  $\Delta$ F508-CFTR:**  
**UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE BASE**

**CHAPECÓ**  
**2023**

**DOUGLAS RODRIGUES BANDEIRA**  
**LUCAS LOUZADA ROQUE**

**OS EFEITOS DA CURCUMINA SOBRE A PROTEÍNA  $\Delta$ F508-CFTR :**  
**UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE BASE**

Trabalho de Curso apresentado ao  
Curso de Medicina da Universidade  
Federal da Fronteira Sul (UFFS),  
como parte dos requisitos para  
obtenção do grau de Médico(a).

Orientadora: Prof.<sup>a</sup> Dr.<sup>a</sup> Margarete Dulce Bagatini

**CHAPECÓ**

**2023**

**Bibliotecas da Universidade Federal da Fronteira Sul - UFFS**

Bandeira, Lucas Louzada

Os efeitos da curcumina sobre a proteína  $\Delta F508$ -CFTR em células in vivo e in vitro com mutações para fibrose cística / Douglas Rodrigues Bandeira, Lucas Louzada Roque .-- 2023.

10 M.:il.

Orientadora: Profa. Dra. Margarete Dulce Bagatini

Trabalho de Conclusão de Curso (Graduação) -  
Universidade Federal da Fronteira Sul, Curso de Bacharelado em  
Medicina, Chapecó, SC, 2023.1

1. Curcumina. 2. F508 3. Fibrose Cística.. 5. I. Bagatini,  
Margarete Dulce, orient. II. Universidade Federal da Fronteira Sul.  
III. Título

Elaborada pelo sistema de Geração Automática de Ficha de Identificação da Obra pela UFFS com os dados fornecidos pelo(a) autor(a).

DOUGLAS RODRIGUES BANDEIRA

LUCAS LOUZADA ROQUE

**OS EFEITOS DA CURCUMINA SOBRE A PROTEINA  $\Delta F508$ -CFTR:**

UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE BASE

Trabalho de Curso apresentado ao Curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), como requisito parcial para obtenção do grau médico.

Douglas Rodrigues Bondeiro  
Lucas Souza Regue  
acadêmicos(as)

Os efeitos da curcumina sobre a proteína DF508-CFTR:  
uma revisão de estudos de base  
Título do trabalho

Trabalho de curso de graduação apresentado como requisito para obtenção de aprovação no respectivo componente da grade do curso de Medicina da Universidade Federal da Fronteira Sul - campus Chapecó.

Orientador(a): Prof<sup>(\*)</sup>/Dr<sup>(\*)</sup>. Margarete Dulce Bogatui

Este trabalho de curso foi defendido e aprovado pela banca em: 13/07/2023

BANCA EXAMINADORA

Margarete Dulce Bogatui  
Prof<sup>(\*)</sup>. Dr<sup>(\*)</sup>.

Leide M. S. S. S. S.  
Prof<sup>(\*)</sup>. Dr<sup>(\*)</sup>.

Gabriel Bruno da Silva  
Prof<sup>(\*)</sup>. M<sup>(\*)</sup>.

Prof<sup>(\*)</sup>. \_\_\_\_ (\*)

**OS EFEITOS DA CURCUMINA SOBRE A PROTEINA  $\Delta$ F508-CFTR:  
UMA REVISÃO SISTEMÁTICA DE ESTUDOS DE BASE**

Douglas Rodrigues Bandeira<sup>1</sup>. Lucas Louzada Roque<sup>2</sup>. Margarete Dulce Bagatini<sup>3</sup>.

1. Curso de Medicina. Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS),  
Chapecó, Santa Catarina-SC, Brasil. E-mail: lucas.roque@estudante.uffrs.edu.br

2. Curso de Medicina . Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS),  
Chapecó, Santa Catarina-SC, Brasil. E-mail: douglas\_1000play@hotmail.com

3. Curso de Medicina e Pós-Graduação em Ciências Biomédicas.  
Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó, Santa Catarina-SC,  
Brasil. E-mail: margarete.bagatini@uffrs.edu.br. ID ORCID:  
0000-0001-9263-4980.

**Autor Correspondente:** Curso de Medicina e Pós-Graduação em Ciências  
Biomédicas. Universidade Federal da Fronteira Sul (UFFS), Chapecó, Santa  
Catarina-SC, Brasil. E-mail: margarete.bagatini@uffrs.edu.br. ID ORCID:  
0000-0001-9263-4980.

## Resumo

A Fibrose Cística (FC) é uma doença crônica, incurável, autossômica recessiva, que afeta a produção de muco e de suor, causando sintomas como infecções pulmonares persistentes, insuficiência pancreática, altas concentrações de ânions cloreto no suor, além de afetar também o sistema reprodutor. A prevalência mundial da FC é de 70.000 casos, com aproximadamente 1000 novos casos anualmente. Novas moléculas vêm sendo estudadas, a fim de aprimorar o tratamento, a sobrevida e a qualidade de vida de pacientes com FC, sendo a curcumina uma possível candidata e o foco desta revisão sistemática. Nesse sentido, investigamos os efeitos da curcumina sobre o alelo  $\Delta F508$  a partir de estudos primários para elaboração desta revisão sistemática qualitativa. A mutação  $\Delta F508$  é uma das mais comuns na FC, sendo responsável por gerar uma proteína CFTR (regulador de condutância transmembranar da Fibrose Cística, na sigla em inglês) mal-dobrada. Para tal, foram realizadas buscas nas bases de dados PubMed, Science Direct, SciELO e LILACS, a partir das quais obtivemos 16 registros, os quais foram analisados pelos dois primeiros autores e cujas dúvidas foram sanadas pela pesquisadora sênior, restando apenas 13 artigos. Foram excluídos artigos que não investigavam os efeitos da curcumina sobre o alelo  $\Delta F508$  ou a proteína CFTR por ele codificada e que não eram estudos experimentais. Os resultados mostraram que a curcumina age sobre a proteína CFTR em células *in vivo* e *in vitro*, incubadas com a mutação  $\Delta F508$ . Nesse sentido, doses que variaram de 5  $\mu\text{M}$  a 50  $\mu\text{M}$  de curcumina mostraram-se capazes de estabilizar o CFTR, aumentar sua atividade, bem como deslocá-lo à membrana plasmática eficientemente. A partir disso, é possível inferir que a curcumina ou derivados possam vir a ser possíveis coadjuvantes no tratamento da FC.

Destacar que vocês investigaram os efeitos da curcumina a partir de estudos primários, ou seja, evidenciar o tipo de pesquisa (revisão sistemática qualitativa).

**Palavras-chave:** curcumina, F508, CFTR, Fibrose Cística, Composto fenólico

## INTRODUÇÃO

A Fibrose Cística (FC) é uma doença crônica, incurável, autossômica recessiva, que afeta a produção de muco e de suor, causando sintomas como infecções pulmonares persistentes, insuficiência pancreática, altas concentrações de ânions cloreto no suor, além de afetar também o sistema reprodutor. A prevalência mundial da FC é de 70.000 casos, com aproximadamente 1000 novos casos anualmente (EGAN *et al.*, 2004). A FC é causada por mutações autossômicas recessivas em um grande gene localizado no cromossomo 7, resultando em uma proteína CFTR defeituosa, o que, conseqüentemente, afeta a regulação da atividade de outros canais de cloreto e sódio nas células superficiais do epitélio dos pulmões, pâncreas, intestinos, ductos sudoríparos e epidídimos (BOYLE; DE BOEK, 2013). A proteína CFTR atua como uma proteína quinase A (PKA) e como canal de cloreto regulado por trifosfato de adenosina (ATP), assim como proteína reguladora do canal de sódio (ENaC) e de outros canais. Para que a CFTR execute de forma adequada suas funções, faz-se necessário que os processos de síntese, maturação e transporte do retículo endoplasmático e complexo de Golgi, para a superfície celular, sejam realizados corretamente, propiciando que os íons cloreto passem pelas células produtoras de muco (JOHNSON *et al.*, 1995).

Desse modo, nesta revisão sistemática, apresenta-se uma investigação sobre os efeitos da curcumina sobre o alelo  $\Delta F508$  em pacientes com FC. A mutação  $\Delta F508$  é uma das mais comuns na FC, e corresponde à deleção de três bases nitrogenadas do gene que codifica a CFTR, gerando um mRNA com o resíduo de aminoácido da posição 508 deletado (fenilalanina). Assim, o alelo  $\Delta F508$  corresponde à transcrição de um mRNA que será traduzido em uma proteína CFTR mal-dobrada, a qual é retida no retículo endoplasmático e marcada para degradação proteolítica. 90% dos pacientes com FC possuem um alelo com a mutação  $\Delta F508$ , ao passo que 50% deles possuem dois genes com tal mutação (homozigotos para a mutação  $\Delta F508$ ) (BOYLE; DE BOEK, 2013). Nesse sentido, foi relatado que a curcumina restaura a função do alelo  $\Delta F508$ , tanto em sistemas heterólogos quanto em ratos com essa mutação (EGAN *et al.*, 2004).



## OBJETIVOS

O objetivo desta revisão sistemática é agrupar e sintetizar as evidências científicas descritas na literatura sobre os efeitos da curcumina sobre o alelo  $\Delta F508$  e sobre a proteína CFTR codificada por ele ( $\Delta F508$ -CFTR). Em relação a isso, buscou-se compilar informações que relacionam os mecanismos de ação da curcumina e de seus derivados em células *in vitro* e *in vivo* com a mutação em questão, bem como investigar os possíveis potenciais terapêuticos do uso dessa substância na FC.

## METODOLOGIA

Esta revisão sistemática seguirá os preceitos do prisma e possui a seguinte pergunta norteadora: quais os efeitos da curcumina sobre o alelo  $\Delta F508$  em células *in vivo* e *in vitro* com Fibrose Cística? Desse modo, elaboramos a revisão através do auxílio do acrônimo PICOT (P: população; I: intervenção; C: controle e comparação; O: desfecho; T: tipo de estudos).

P: células *in vitro* e/ou animais *in vivo*.

I: administração de compostos à base de Curcumina.

C: placebo e outros tratamentos já estabelecidos.

O: melhorias no processamento, transporte e funções da proteína CFTR alterada devido a mutações no gene  $\Delta F508$ .

T: estudos *in vitro/in vivo*.

Para recuperação da evidência, em 2022, no mês de agosto, foram executadas buscas sistemáticas aplicadas, nas seguintes bases de dados eletrônicas, com restrição a artigos em inglês, português e espanhol e sem limitação de data: Pubmed, sciELO, e LILACS, partindo de termos e combinações desenvolvidas no Pubmed e adaptadas para as demais plataformas de busca, as quais são (((“CFTR”[All Fields]) AND (“curcumin”[All Fields])) AND (“cystic fibrosis”[All Fields])) AND (“deltaF508”[All Fields]). Os descritores de pesquisas foram utilizados em todas as plataformas citadas, porém obtivemos resultados somente na plataforma Pubmed, a qual retornou 16 artigos.

Os critérios de inclusão de artigos foram estudos experimentais, com células e/ou animais como população, tratadas a base de curcumina, e com a mutação  $\Delta F508$  da Fibrose Cística, culminando em canais CFTR disfuncionais. Foram excluídos os artigos que eram literatura cinza, revisões sistemáticas (estudos não experimentais), que incluíam animais e/ou células sem a mutação  $\Delta F508$ , que não receberam tratamentos a base de curcumina ou que não informaram a dose de curcumina nos experimentos.

A avaliação por títulos, resumos e textos integrais foi realizada por dois pesquisadores independentes (DRB; LLR), com amparo de uma orientadora sênior para dirimir dúvidas e apaziguar as divergências durante o processo de pesquisa (MDB).

A extração de dados englobou título, população ou linhagens celulares, dose, efeitos, autor, ano do estudo. Focou-se no composto curcumina. Utilizou-se o programa gratuito Zotero para a referência.

O risco de viés foi avaliado por dois pesquisadores de forma independente, através do uso de uma adaptação da ferramenta Effective Public Healthcare Panacea Project (EPHPP) (THOMAS, 2023). Desse modo, classificamos os artigos em “baixo”, “moderado” ou “alto risco de viés”, após estratificados em seis domínios metodológicos, a saber: “viés de seleção dos participantes”, “delineamento do estudo”, “controle de fatores de confusão”, “cegamento”, “metodologia de coleta de dados”, “perda amostral”.

Apenas três artigos apresentaram “moderado risco de viés” em um domínio. Os artigos de Egan *et al.* (2004) e Lipecka *et al.* (2006) foram englobados em “moderado risco de viés” no domínio “delineamento do estudo”, pois demonstraram certo grau de irreprodutibilidade dos experimentos e resultados apresentados. Já o artigo Grubb *et al.* (2005) apresentou “moderado risco de viés” no domínio “cegamento”, pois realizaram-se intervenções sem cegamento dos pesquisadores, de modo que tinham conhecimento da intervenção administrada a cada participante, podendo influenciar os resultados de alguma maneira. Nenhum artigo apresentou “alto risco de viés”. Os domínios restantes foram classificados em “baixo risco de viés”.

## RESULTADOS

A busca resultou em um total de 16 registros, os quais foram avaliados pelos dois primeiros autores e cujas dúvidas foram sanadas pelo pesquisador sênior, chegando ao número final de 13 artigos.

Figura 1 - Fluxograma da seleção dos artigos para o trabalho

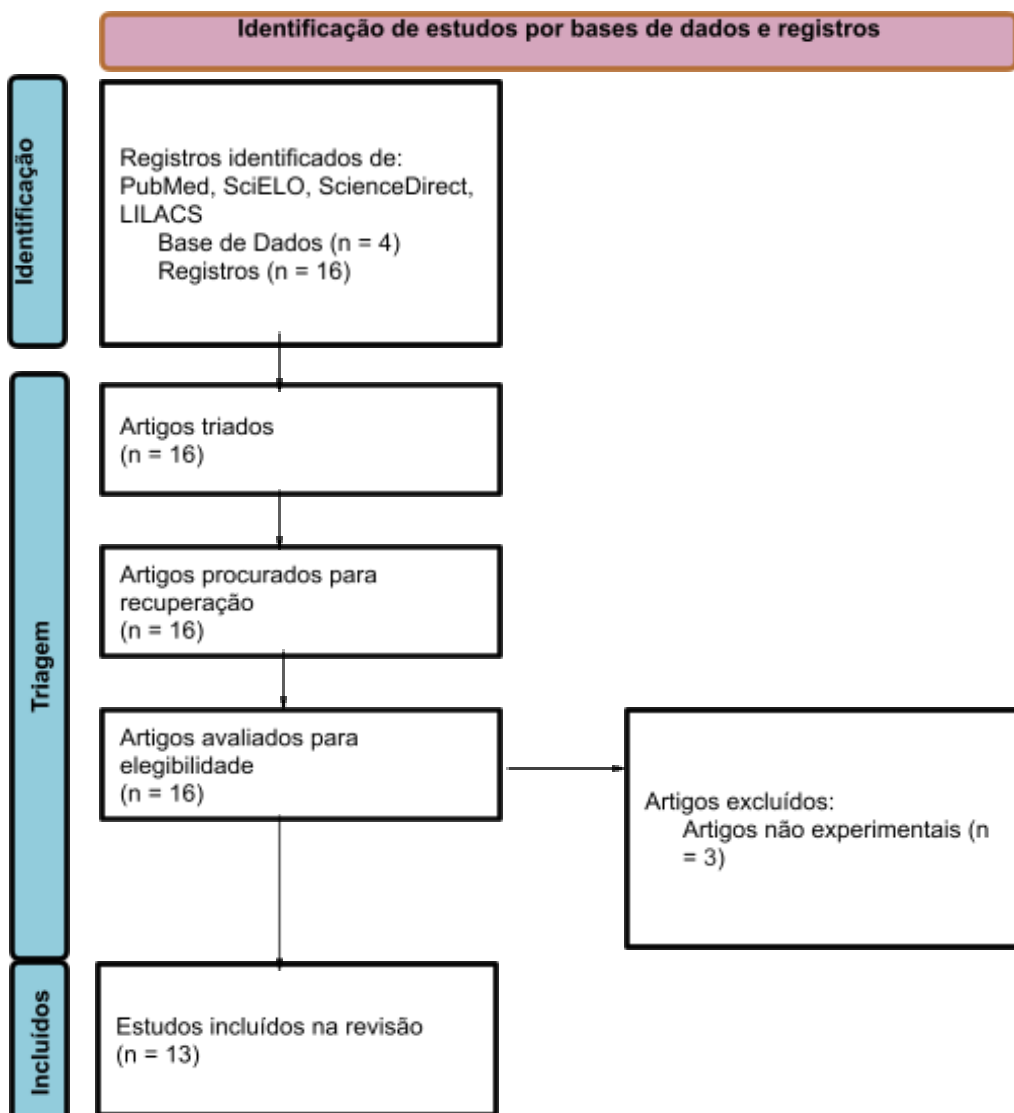


Tabela 1 – Resultados da ação da curcumina *in vivo*

<b>Título</b>	<b>População</b>	<b>Dose</b>	<b>Efeitos</b>	<b>Referências</b>
Partial Correction of Cystic Fibrosis Defects with PLGA Nanoparticles Encapsulating Curcumin	Ratos homocigotos para $\Delta F508$ ; ratos heterocigotos como população controle	Curcumina encapsulada (3,75 mg)	Mudança no eletrofisiológico de ratos com FC; alívio de sintomas do fenótipo FC.	CARTIERA <i>et al.</i> , 2009
Evidence against the Rescue of Defective F508-CFTR Cellular Processing by Curcumin in Cell Culture and Mouse Models	Camundongos do tipo selvagem e CF retrocruzamento para $\Delta F508$	45 mg/kg do rato por 3 dias ou 50g/ml/30S ou 100 mg/kg/3 vezes ao dia /3 dias	Nenhum efeito do tratamento	SONG <i>et al.</i> , 2004
SERCA Pump Inhibitors Do Not Correct Biosynthetic Arrest of F508 CFTR in Cystic Fibrosis	Camundongos com PDs basais e camundongos WT	Administrado oralmente por pipeta três vezes por dia (45/mg/kg) por 3 dias em intervalos de 8 horas com curcumina	Não houve redução para hiperabsorção de Na	GRUBB <i>et al.</i> , 2006
CFTR is required for PKA-regulated ATP sensitivity of Kir1.1 potassium channels in mouse kidney	Camundongos CFTR-nulos e na cepa $\Delta F508$ -CFTR	145 mg/kg diariamente por 3 e 7 dias	A curcumina resgata parcialmente a sensibilidade e complexas na CFTR	LU <i>et al.</i> , 2009

Tabela 2 – Resultados da ação da curcumina *in vitro*

<b>Título</b>	<b>Linhagens Celulares</b>	<b>Dose</b>	<b>Efeitos</b>	<b>Referências</b>
Rescue of F508-CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) by Curcumin: Involvement of the Keratin 18 Network	Célula de ducto pancreático (CFPAC-1) e de vias áreas (CALU-3)	25µM 50 µM	Redistribuição de CFTR e desvio considerável de CFTR em direção à membrana plasmática ;e da rede queratina K18 tratadas.	LIPECKA <i>et al.</i> , 2009
Curcumin, a Major Constituent of Turmeric, Corrects Cystic Fibrosis Defects	Células de rins de roedores (BHK) e ovários de roedores (CHO)	50 µM	Indução do aparecimento de ΔF508 CFTR na membrana plasmática	EGAN <i>et al.</i> , 2004
Curcumin does not stimulate cAMP-mediated chloride transport in cystic fibrosis airway epithelial cells	Células de rins de roedores(BHK) e células epiteliais brônquicas humanas(CFBE41o)	10 µM	Aumenta levemente o efluxo de íons de cloreto CFBE e CF .E o deslocamento de CFTR para membrana plasmática em CFBE e BHK	DRAGOMIR <i>et al.</i> , 2004

<b>Título</b>	<b>Linhagens celulares</b>	<b>Dose</b>	<b>Efeitos</b>	<b>Referências</b>
Curcumin Stimulates Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl <sup>-</sup> Channel Activity	Células HeLa e COS-7 e pcDNA3-CFTR R(22) e WT-CFTR	50 µM	A curcumina estimulou aumento reversível em canais de cloreto e também houve estimulação de ΔF508-CFTR	BERGER <i>et al.</i> , 2004
Interplay between inhibitory ferric and stimulatory curcumin regulates phosphorylation-dependent human CFTR and #F508 activity	Células embrionárias de rins humanos (HEK)-223T	50 µM	Curcumina resultou dramático aumento da atividade do CFTR	WANG, 2015
Curcumin enhances cystic fibrosis transmembrane regulator expression by down-regulating calreticulin	Células de ovários de roedores(CFTR-R-CHO e ΔF508-CHO e de rins de roedores (CFTR-BHK e ΔF508-BHK)	5 µM 20 µM	Aumento do estado estável de CFTR pela infra regulação da expressão de calreticulina	HARADA <i>et al.</i> , 2009

<b>Título</b>	<b>Linhagens celulares</b>	<b>Dose</b>	<b>Resultados</b>	<b>Referências</b>
Activating Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Channels with Pore Blocker Analogs	Célula de rim de hamster e célula embrionária humana (BHK-CFTR)	45 $\mu$ M	A curcumina estimula os canais CFTR, contudo de maneira menos potente	WANG <i>et al.</i> , 2005
Cross-linking of $\Delta$ F508-CFTR promotes its trafficking to the plasma membrane	Células epiteliais brônquicas CFBE, HEK-29 3T	30 $\mu$ M 50 $\mu$ M	A evidência de que os oligômeros $\Delta$ F508-CFTR aparecem na superfícies celulares após o tratamento	BERNARD <i>et al.</i> , 2010
Curcumin/poly(2-methyl-2-oxazoline-b-tetrahydrofuran-b-2-methyl-2-oxazoline) formulation: An improved penetration and biological effect of curcumin in F508del-CFTR cell lines	Células do epitélio brônquico humano homocigoto para a mutação do alelo $\Delta$ F508; células do epitélio traqueal humano homocigoto para a mutação do alelo $\Delta$ F508; células normais do epitélio brônquico humano	2mg/mL	Realocação de CFTR para a membrana plasmática	GOLÇALVES <i>et al.</i> , 2017

Dos treze artigos selecionados, quatro estudos envolveram experimentos *in vivo*, com ratos (CARTIERA *et al.*, 2009) e camundongos (SONG *et al.*, 2004; GRUBB *et al.*, 2005; LU *et al.*, 2009), sendo que os outros nove estudos restantes

envolveram experimentos com células cultivadas *in vitro*. Dentre as linhagens celulares utilizadas destacam-se células de rins de roedores (EGAN *et al.*, 2004; DRAGOMIR *et al.*, 2004; WANG *et al.*, 2005; HARADA *et al.*, 2009); células de ducto pancreático e de vias aéreas (LIPECKA *et al.*, 2009); células de ovários de roedores (EGAN *et al.*, 2004; HARADA *et al.*, 2009); células epiteliais brônquicas humanas (DRAGOMIR *et al.*, 2004; BERNARD *et al.*, 2010; GONÇALVES *et al.*, 2017); células HeLa (BERGER *et al.*, 2013); células embrionárias de rins humanos (WANG, 2015); células traqueais humanas (GONÇALVES *et al.*, 2017). Nenhum artigo selecionado englobou estudos com humanos.

Onze estudos avaliaram os efeitos da administração diária de curcumina sobre os canais CFTR. Foram utilizadas intervenções de doses diárias médias de 5  $\mu\text{M}$  a 50  $\mu\text{M}$  em células *in vitro* por períodos de até 14 dias e *in vivo* com doses diárias médias de curcumina encapsulada (3,75 mg) até 50 mg/kg em ratos por três dias (SONG *et al.*, 2004; GRUBB *et al.*, 2005; CARTIERA *et al.*, 2009; LU *et al.*, 2009). Apenas sete estudos avaliaram a mobilização de canais CFTR na membrana celular. Todos os outros avaliaram outras características, na superfície celular (BERNARD *et al.*, 2013), estimulação de canais CFTR (WANG *et al.*, 2005), aumento do estado estável de CFTR pela infrarregulação de expressão de calreticulina (HARADA *et al.*, 2009), processamento de  $\Delta\text{F508-CFTR}$  em células epiteliais (SONG *et al.*, 2005), aumento reversível em canais de cloreto estimulação de  $\Delta\text{F508-CFTR}$  (BERGER *et al.*, 2013).

Avaliou-se a distribuição de CFTR após tratamento com curcumina; realizou-se a imunomarcagem do CFTR nas células CEPAC-1, HeLa F508-CFTR; após o processo de imunomarcagem, a coloração estava presente na região perinuclear e ainda foi observada uma concentração de  $\Delta\text{F508-CFTR}$  em direção à membrana plasmática. O efeito também foi observado em todas as concentrações de curcumina e tempo de incubação (25  $\mu\text{M}$  e 50 $\mu\text{M}$  e 2, 4, 6 e 16 horas) (LIPECKA *et al.*, 2019). Outros estudos corroboram com essa lógica. O efeito da curcumina foi testado em outro momento em células de ovário de hamster chinês (CHO) que expressam o gene defeituoso para CFTR. A curcumina aumentou a expressão do CFTR na superfície celular em concentração de 20  $\mu\text{M}$  (HARADA *et al.*, 2009).

Ademais, vale destacar que os pacientes portadores de Fibrose Cística são portadores de uma cópia de  $\Delta\text{F508-CFTR}$  (proteína malformada que imita canais de



cloreto). Desse modo, essas proteínas ficam retidas no retículo endoplasmático (RE) por meio de interações com elementos da maquinaria das chaperonas e logo em seguida são destinadas à degradação subsequente no proteossoma. Muitas dessas chaperonas do lúmen ligam-se ao cálcio, sugerindo, assim, a possibilidade de que o tratamento é capaz de reduzir a concentração de cálcio no lúmen do RE e de interferir na função das chaperonas, deixando que a  $\Delta F508$ -CFTR escape (EGAN *et al.*, 2004).

Em consonância com esse raciocínio, foram feitos experimentos, dentre eles, a incubação de linhagens celulares que expressam  $\Delta F508$ -CFTR com inibidores da bomba de cálcio sarcoplasmático/endoplasmático do RE (SERCA), para avaliar se existe liberação da proteína  $\Delta F508$ -CFTR retida no RE. Nessa perspectiva, a curcumina é uma inibidora da bomba SERCA. Por meio de experimentos, foi avaliada a efetividade dessa inibição pela curcumina. Linhagens celulares e camundongos mutados para  $\Delta F508$  foram tratados com 45 mg/kg de curcumina por via oral diariamente durante 3 dias. O estudo mostrou que a curcumina pode melhorar a sobrevivência de camundongos com FC em comparação com animais não tratados. A curcumina e outros inibidores da SERCA demonstraram ser capazes de induzir a expressão funcional da proteína CFTR em ratos (EGAN *et al.*, 2004).

Vale destacar que, dentro de condições laboratoriais específicas, a exemplo de baixa temperatura e de adição de chaperonas, a proteína  $\Delta F508$ -CFTR pode ser melhor processada e chegar à membrana plasmática, funcionando como canal de cloreto ativado por cAMP (GRUBB *et al.*, 2006).

Experimentalmente membranas contendo canais de CFTR foram excisadas e a elas foi adicionada curcumina dissolvida em dimetilsulfóxido. Observou-se um amplo e reversível efeito de aumento da atividade dos canais de cloreto. Essa estimulação requereu ATP e só ocorreu em canais que foram previamente fosforilados pela PKA. Com o aumento da dose de curcumina, a resposta aumentou. Adicionando curcumina após remover PKA, a concentração de curcumina para a qual 50% da população de células exibiram uma resposta (EC<sub>50</sub>) foi de  $9,1 \pm 2,4 \mu\text{M}$ ; sendo a curcumina mais potente quando adicionada na presença de PKA (EC<sub>50</sub> =  $2,2 \pm 1,1 \mu\text{M}$ ) (GRUBB *et al.*, 2006).

Entretanto, observou-se que em canais altamente fosforilados, 50  $\mu\text{M}$  de curcumina causaram estímulo menor do que 10  $\mu\text{M}$ , sugerindo que a curcumina provavelmente pode inibir a atividade de PKA. Notou-se nos experimentos que com o aumento da concentração de curcumina, a fosforilação do CFTR caiu. Ademais, a curcumina pode inibir também a atividade da proteína quinase C (GRUBB *et al.*, 2006).

Allan *et al.* observaram também que a curcumina estimula a funcionalidade de  $\Delta\text{F508}$ -CFTR. Para tal, os pesquisadores cultivaram células a 27° C para permitir que canais mutantes chegassem à superfície celular. 10  $\mu\text{M}$  estimularam corrente pelos canais. Observou-se também que a curcumina aumentou a abertura de canais e atrasou seu fechamento (BERGER *et al.*, 2004).

Allan *et al.* mediram a corrente transepitelial de corrente de cloreto em epitélios bem diferenciados das vias aéreas humanas. Os pesquisadores notaram que a curcumina paulatinamente aumentou a corrente de cloreto nos epitélios sem FC, mas falhou em alterar a corrente nos epitélios com FC. 10  $\mu\text{M}$  de curcumina tiveram pouco efeito, ainda que essa concentração tenha estimulado a atividade de canais CFTR isolados. A curcumina só estimulou a atividade de canais depois de eles terem sido fosforilados. Os pesquisadores descobriram que a curcumina estimula menos corrente do que agonistas cAMP, e adicionar curcumina a agonistas cAMP gerou mais efeitos do que agonistas cAMP sozinhos (BERGER *et al.*, 2004).

Song *et al.* investigaram a possibilidade de a curcumina funcionar como um potenciador da proteína  $\Delta\text{F508}$ -CFTR defeituosa. Em células incubadas em baixas temperaturas, a curcumina (40  $\mu\text{M}$ ) não aumentou o influxo de iodo acima daquele induzido por outras substâncias. Além disso, células incubadas a 27° C por 24 horas na presença de curcumina não tiveram o fluxo de iodo aumentado em comparação com o observado na ausência de curcumina (SONG *et al.*, 2004).

Os experimentos com cultura de células do epitélio das vias respiratórias homocigotas para a mutação  $\Delta\text{F508}$ , que exibiram previamente uma resposta de baixa temperatura de resgate. Não houve efeito significativo na incubação a 37° C com 40  $\mu\text{M}$  de curcumina por 24 horas em relação às medidas da corrente de curto circuito (SONG *et al.*, 2004). Outrossim, a diferença de potencial foi medida em células nasais tratadas e não tratadas com curcumina em ratos do tipo selvagem. A

curcumina a 45 mg/kg/dia não afetou de forma significativa a diferença de potencial nas células nasais de ratos do tipo selvagem (SONG *et al.*, 2004).

Estudos iniciais da curcumina em ratos com FC foram feitos através da administração oral de 45 mg/kg/dia em três doses divididas. As diferenças de potenciais nasais foram medidas depois de 2 horas da nona dose de curcumina. Embora hiperpolarizações robustas tenham sido observadas em todos os ratos tratados com curcumina e nos ratos controles tipo selvagem, não se observou efeito do tratamento com curcumina em nenhum rato com Fibrose Cística, incluindo aqueles tratados com a máxima dose tolerada em humanos (8g/dia, 100 mg/kg). Dados foram coletados de ratos que receberam curcumina pura e curcumina de preparações nutracêuticas (45 mg/kg/dia em três doses de Alimentum): observou-se uma diferença de potencial média de  $22 \pm 3$  mV em ratos do tipo selvagem e  $2,1 \pm 0,4$  mV em ratos mutados para  $\Delta F508$  (SONG *et al.*, 2004).

Yuanlin *et al.* avaliaram também a biodisponibilidade oral de curcumina em ratos. A análise sérica inicial após 2 horas da administração oral de 15 mg/kg de curcumina não mostrou curcumina detectável, embora a curcumina tenha sido detectada depois de uma dose de 100 mg/kg (SONG *et al.*, 2004).

Cristine *et al.* investigaram, a partir de seus experimentos, a distribuição de CFTR em células  $\Delta F508$ -CFTR e em células normais. A microscopia mostrou que em células normais, o CFTR estava localizado na periferia das células ou na membrana plasmática. Já a distribuição intracelular de  $\Delta F508$ -CFTR varia de acordo com a histologia do tecido. Os resultados mostraram que a incubação de células  $\Delta F508$ -CFTR com solução de curcumina/TBCP2 promoveu uma realocação de CFTR para a membrana plasmática (GOLÇALVES *et al.*, 2017). Além disso, Cristine *et al.* investigaram também a corrente de cloreto através de CFTR após a incubação de células mutadas para FC com solução de curcumina/TBCP2. Em células normais, observou-se a presença de grande corrente induzida de cloreto ao passo que nas células com FC a corrente foi mais fraca (GOLÇALVES *et al.*, 2017). Wang *et al.* mostraram que a curcumina promove a maturação biossintética e a correção funcional do  $\Delta F508$ -CFTR mutante em cultura de células de ratos. Eles propuseram que o mecanismo para esse efeito aparente é indireto e envolve perturbações na atividade da bomba de cálcio e da função da chaperona no retículo endoplasmático.

É controverso se a curcumina promove a maturação da proteína  $\Delta F508$ -CFTR no retículo endoplasmático (WANG *et al.*, 2005).

Wang *et al.* mostraram que curcumina (0,5-10  $\mu\text{M}$ ) estimulou corrente em CFTR do tipo selvagem. Foi uma estimulação voltagem-dependente, embora tenha sido menos estável (tempo-dependente) do que a observada para NPPB-AM (um derivado de benzamida). Os pesquisadores mostraram também que a curcumina estimulou também a atividade dos canais  $\Delta F508$ -CFTR (WANG *et al.*, 2005).

Diante dos resultados obtidos, o estudo dos efeitos da curcumina sobre a proteína  $\Delta F508$ -CFTR com mutações da FC ainda é um campo incipiente para uma discussão madura sobre o real efeito de tratamento sobre canais defeituosos da FC, visto que há uma baixa quantidade de estudos disponíveis na literatura investigando os supostos benefícios e limitações desse tipo de terapia. Os experimentos feitos nos estudos encontrados, embora testem os efeitos da ação da curcumina em células e em camundongos, ainda não foram realizados em humanos. Contudo, os resultados obtidos nos leva a crer na potencialidade da curcumina como possível candidata ao tratamento adjuvante dos canais defeituosos de cloreto na FC. A seguir, discutimos os principais efeitos da curcumina sobre o alelo  $\Delta F508$ -CFTR.

De acordo com os resultados obtidos, encontramos indícios de que a curcumina mobiliza canais CFTR para membrana celular. Nesse sentido, realizou-se imunomarcação de CFTR nas células CEPAC-1, HeLa e a coloração do estava presente na região perinuclear, indicando que a curcumina teve efeito na migração de proteínas até a membrana plasmática das células mutadas (LIPECKA *et al.*, 2019).

Questão em aberto: apesar dos resultados promissores obtidos experimentalmente em células e animais, certos pontos sobre o tratamento da FC ainda não foram esclarecidos de forma satisfatória, requerendo maior cuidado e investigação. Como exemplificação, é importante citar a necessidade de estudo sobre o efeito da aplicação da curcumina em humanos, avaliando assim seus possíveis efeitos terapêuticos. Como sugestão para estudos futuros, um importante fator a ser analisado é a partir de que grau a curcumina mostra-se tóxica em animais e células, pois não houve uma padronização entre os estudos, bem como os efeitos da curcumina sobre a fisiológica da FC em humanos.

## CONCLUSÃO

A partir de todos os dados observados, é possível concluir que a curcumina se apresenta como um potencial candidato ao tratamento adjuvante da FC em humanos. No entanto, devido à escassez de artigos que avaliam o perfil de biossegurança, bem como seu efeito em seres humanos, faz-se mister a realização de um maior número de estudos pré-clínicos *in vivo* para avaliar de forma mais precisa sua eficiência e toxicidade, para que então uma possível estruturação de estudos clínicos possa ser iniciada.

## REFERÊNCIAS

EGAN, Marie E.; PEARSON, Marilyn; WEINER, Scott A.; *et al.* Curcumin, a Major Constituent of Turmeric, Corrects Cystic Fibrosis Defects. **Science**, v. 304, n. 5670, p. 600–602, 2004.

BOYLE, Michael P.; DE BOECK, Kris. A new era in the treatment of cystic fibrosis: correction of the underlying CFTR defect. **The Lancet. Respiratory Medicine**, v. 1, n. 2, p. 158–163, 2013.

JOHNSON, L. G.; BOYLES, S. E.; WILSON, J.; *et al.* Normalization of raised sodium absorption and raised calcium-mediated chloride secretion by adenovirus-mediated expression of cystic fibrosis transmembrane conductance regulator in primary human cystic fibrosis airway epithelial cells. **The Journal of Clinical Investigation**, v. 95, n. 3, p. 1377–1382, 1995.

THOMAS, B.H.. **Effective Public Healthcare Panacea Project**. Disponível em: <https://www.ephpp.ca/quality-assessment-tool-for-quantitative-studies/?/>. Acesso em: 27 abril 2023.

CARTIERA, Malgorzata S.; FERREIRA, Elisa C.; CAPUTO, Christina; *et al.* Partial Correction of Cystic Fibrosis Defects with PLGA Nanoparticles Encapsulating Curcumin. **Molecular Pharmaceutics**, v. 7, n. 1, p. 86–93, 2010.

SONG, Yuanlin; SONAWANE, N.D.; SALINAS, Danieli; *et al.* Evidence against the Rescue of Defective  $\Delta F508$ -CFTR Cellular Processing by Curcumin in Cell Culture and Mouse Models. **Journal of Biological Chemistry**, v. 279, n. 39, p. 40629–40633, 2004.

GRUBB, Barbara R.; GABRIEL, Sherif E.; MENGOS, April; *et al.* SERCA Pump Inhibitors Do Not Correct Biosynthetic Arrest of  $\Delta F508$  CFTR in Cystic Fibrosis. **American Journal of Respiratory Cell and Molecular Biology**, v. 34, n. 3, p. 355–363, 2006.

LU, M. CFTR is required for PKA-regulated ATP sensitivity of Kir1.1 potassium channels in mouse kidney. **Journal of Clinical Investigation**, v. 116, n. 3, p. 797–807, 2006.

LIPECKA, Joanna; NOREZ, Caroline; BENSALÉM, Noura; *et al.* Rescue of  $\Delta F508$ -CFTR (Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator) by Curcumin: Involvement of the Keratin 18 Network. **Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics**, v. 317, n. 2, p. 500–505, 2006.

DRAGOMIR, Anca; BJÖRSTAD, Johan; HJELTE, Lena; *et al.* Curcumin does not stimulate cAMP-mediated chloride transport in cystic fibrosis airway epithelial cells. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 322, n. 2, p. 447–451, 2004.

BERGER, Allan L.; RANDAK, Christoph O.; OSTEDGAARD, Lynda S.; *et al.* Curcumin Stimulates Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Cl<sup>-</sup> Channel Activity. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 7, p. 5221–5226, 2005.

WANG, Guangyu. Interplay between Inhibitory Ferric and Stimulatory Curcumin Regulates Phosphorylation-Dependent Human Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator and  $\Delta F508$  Activity. **Biochemistry**, v. 54, n. 7, p. 1558–1566, 2015.

HARADA, Kazutsune; OKIYONEDA, Tsukasa; HASHIMOTO, Yasuaki; *et al.* Curcumin enhances cystic fibrosis transmembrane regulator expression by down-regulating calreticulin. **Biochemical and Biophysical Research Communications**, v. 353, n. 2, p. 351–356, 2007.

WANG, Wei; LI, Ge; CLANCY, John Paul; *et al.* Activating Cystic Fibrosis Transmembrane Conductance Regulator Channels with Pore Blocker Analogs. **Journal of Biological Chemistry**, v. 280, n. 25, p. 23622–23630, 2005.

BERNARD, Karen; KIRK, Kevin. Cross-linking of  $\Delta F508$ -CFTR promotes its trafficking to the plasma membrane. **Channels**, v. 4, n. 4, p. 251–254, 2010.

GONÇALVES, Cristine; GOMEZ, Jean-Pierre; MÊME, William; *et al.* Curcumin/poly(2-methyl-2-oxazoline-b-tetrahydrofuran-b-2-methyl-2-oxazoline) formulation: An improved penetration and biological effect of curcumin in F508del-CFTR cell lines. **European Journal of Pharmaceutics and Biopharmaceutics**, v. 117, p. 168–181, 2017.