

## Artículo Original

# Efecto de la *Curcuma longa* sobre los linfocitos T en modelo animal de cáncer de próstata

## Effect of *Curcuma longa* on T lymphocytes in rats induced to prostate cancer

Martin Condorhuamán Figueroa<sup>1</sup>, Jorge L. Arroyo Acevedo<sup>2</sup>, Karin Zamudio Malpartida<sup>3</sup>

Recibido: 19/10/2022 Aceptado: 07/12/2022 Publicado: 30/12/2022

### Resumen

A nivel mundial el cáncer de próstata es el segundo tipo de cáncer más diagnosticado en la población masculina, así como la quinta causa de muerte. Por ello, es necesario buscar alternativas para su prevención y tratamiento. **Objetivo:** determinar el efecto del rizoma pulverizado de la *Curcuma longa* sobre los linfocitos T en un modelo animal de cáncer de próstata. **Metodología:** Es un estudio experimental, se utilizó 30 ratas Holtzman machos de 10 a 12 semanas de edad, con un peso promedio de 200 a 250 g. La inducción del cáncer de próstata se realizó mediante la administración de testosterona, progesterona y N-nitroso-N-metilurea (NMU) a dosis de 100 mg/kg, 50 mg/kg y 50 mg/kg respectivamente. El rizoma pulverizado de *Curcuma longa* se administró en solución acuosa a dosis de 200, 400 y 600 mg/kg. La determinación de los linfocitos T CD4+ y CD8+ se analizó por citometría de flujo BD FACSCalibur usando el software FlowJo. **Resultados:** La *Curcuma longa* a diferentes dosis mejoró significativamente el porcentaje de linfocitos T CD4+ y CD8+ en los animales que recibieron los tratamientos, aumentando entre 50 a 100% los subgrupos poblacionales. Asimismo, se presentó un mejor efecto sobre la inhibición del crecimiento tumoral a la dosis de 600 mg/kg. **Conclusión:** se evidenció un aumento de los linfocitos T por *Curcuma longa* a todas las dosis ensayadas, presentándose mejores resultados a la dosis de 600 mg/kg.

**Palabras clave:** *Curcuma longa*; linfocitos T; CD4+; CD8+; cáncer de próstata.

### Abstract

Worldwide, prostate cancer is the second most diagnosed type of cancer in the male population, as well as the fifth leading cause of death. Therefore, it is necessary to look for alternatives for its prevention and treatment. **Objective:** to determine the effect of the pulverized rhizome of *Curcuma longa* on T lymphocytes in an animal model of prostate cancer. **Methodology:** It is an experimental study, 30 male rats Holtzman from 10 to 12 weeks of age were used, with an average weight of 200 to 250 g. Prostate cancer induction was performed by administration of testosterone, progesterone, and N-nitroso-N-methylurea (NMU) at doses of 100 mg/kg, 50 mg/kg, and 50 mg/kg, respectively. The pulverized rhizome of *Curcuma longa* was administered in aqueous solution at doses of 200, 400 and 600 mg/kg. Determination of CD4+ and CD8+ T cells was analyzed by BD FACSCalibur flow cytometry using FlowJo software. **Results:** *Curcuma longa* at different doses significantly improved the percentage of CD4+ and CD8+ T lymphocytes in the animals that received the treatments, increasing the population subgroups by 50 to 100%. Likewise, a better effect on the inhibition of tumor growth was presented at the dose of 600 mg/kg. **Conclusion:** an increase in T lymphocytes by *Curcuma longa* was evidenced at all the doses tested, presenting better results at the dose of 600 mg/kg.

**Keywords:** *Curcuma longa*; T lymphocytes; CD4+; CD8+; prostate cancer.

1 Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Farmacia y Bioquímica, Instituto de Investigación en Ciencias Farmacéuticas y Recursos Naturales "Juan de Dios Guevara". Lima, Perú.

Autor para correspondencia: [ycondorhuamanf@unmsm.edu.pe](mailto:ycondorhuamanf@unmsm.edu.pe) - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-6096-865X>

2 Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Facultad de Medicina, Departamento de Ciencias Dinámicas. Lima, Perú

E-mail: [jarroyoa@unmsm.edu.pe](mailto:jarroyoa@unmsm.edu.pe) - ORCID: <https://orcid.org/0000-0002-7695-1908>

3 Amazon Andes Export SAC. Lima, Perú

E-mail: [kzamudio@amazon-andes.com](mailto:kzamudio@amazon-andes.com) - ORCID: <https://orcid.org/0000-0001-7527-8101>

### Citar como:

Condorhuaman, M., Arroyo, J. & Zamudio, K. (2022). Efecto de la *Curcuma longa* sobre los linfocitos T en modelo animal de cáncer de próstata. *Ciencia e Investigación* 2022 25(2):23-29. doi: <https://doi.org/10.15381/ci.v25i2.24861>

## INTRODUCCIÓN

El sistema inmunitario interviene en los efectos supresores de tumores tanto en humanos como en animales. Los pacientes inmunosuprimidos trasplantados y las personas con inmunodeficiencias tienen una incidencia significativamente mayor de desarrollar tumores. Es así que el crecimiento tumoral está controlado principalmente por los linfocitos T CD4+ y CD8+<sup>1</sup>.

Las células T se desarrollan en el timo a partir de un progenitor linfoide común y se definen por la expresión de un receptor de células T. Este receptor es responsable de reconocer los antígenos presentados por la familia de genes del complejo mayor de histocompatibilidad (CMH) o antígeno leucocitario humano. Los linfocitos T se dividen clásicamente en linfocitos citotóxicos (CD8+) y linfocitos T colaboradores (CD4+), los cuales reconocen los péptidos presentados por el CMH tipo I y CMH tipo II, respectivamente<sup>2</sup>.

Los linfocitos T CD4+ son células polifuncionales muy versátiles, constituyen el segundo brazo de la inmunidad de linfocitos T adaptativos junto con su linaje hermano de linfocitos T citotóxicos CD8+. Los linfocitos T CD4+ median principalmente la inmunidad antitumoral al ayudar a los linfocitos CD8+. Asimismo, estas respuestas se dan también a través de la secreción de citoquinas efectoras como el interferón- $\gamma$  (IFN $\gamma$ ) y el factor de necrosis tumoral- $\alpha$  (TNF $\alpha$ ) y, en contextos específicos, a través de la citotoxicidad directa contra las células tumorales<sup>3,4</sup>.

El cáncer es la segunda enfermedad que amenaza la vida y uno de los principales problemas de salud pública a nivel mundial. El cáncer de próstata es un problema de salud pública con aproximadamente 1,3 millones de nuevos casos diagnosticados cada año en todo el mundo. Actualmente alrededor de 10 millones de hombres presentan diagnóstico de cáncer de próstata, y aproximadamente 700000 de estos tienen enfermedad metastásica. El cáncer de próstata causa más de 400000 muertes al año, y se espera que esta mortalidad se duplique para el 2040<sup>5</sup>.

Las plantas medicinales tienen una larga historia de uso en el tratamiento del cáncer y son una buena fuente de posibles compuestos quimioterapéuticos. Por lo que, las investigaciones se están enfocando en la búsqueda de nuevos compuestos citotóxicos de especies vegetales que posean actividad antiproliferativa. Por ejemplo, vincristina, vinblastina, derivados de la camptotecina, topotecán y elipticina son anticancerígenos derivados de plantas medicinales utilizados en el tratamiento de diferentes tipos de cáncer<sup>6</sup>.

El rizoma de la *Curcuma longa* se ha utilizado en la medicina tradicional para tratar diversas enfermedades, entre ellas el cáncer. Este rizoma ha sido ampliamente estudiado durante las últimas décadas por sus efectos antiinflamatorios, antioxidantes, anticancerígenos y antiandrogénicos<sup>7</sup>. Su principal principio activo, la curcumina ha mostrado efectos contra el cáncer de próstata,

mama, colon, páncreas y de cabeza y cuello, tanto *in vitro* como *in vivo*<sup>8</sup>.

Por lo expuesto, el presente estudio farmacológico tuvo como objetivo determinar el efecto del rizoma pulverizado de la *Curcuma longa* sobre los linfocitos T en ratas inducidas a cáncer de próstata.

## MATERIAL Y MÉTODOS

Es un estudio experimental realizado en la Facultad de Medicina de la Universidad Nacional Mayor de San Marcos.

### Material biológico

Animales de estudio: se utilizaron 30 ratas Holtzman machos de 10 a 12 semanas de edad, con un peso promedio de 200 a 250 g. Las ratas fueron mantenidas en jaulas a 25 °C y 70% de humedad. Estas condiciones fueron controladas con un ciclo de luz/oscuridad de 12 horas, recibiendo acceso libre al agua y alimento.

El rizoma pulverizado de *Curcuma longa* fue proporcionado por la empresa Amazon Andes Healthy Sustainable Fair.

### Evaluación de la inducción del cáncer de próstata en ratas albinas

Los animales de experimentación se distribuyeron al azar en 5 grupos con diferentes tratamientos como se describe a continuación: grupo 1: agua destilada a 2 mL/kg; grupo 2: testosterona a 100 mg/kg + progesterona a 50 mg/kg + NMU a 50 mg/kg; y grupos 3, 4 y 5 rizoma pulverizado a dosis de 200 (grupo 3), 400 (grupo 4) y 600 mg/kg (grupo 5) + testosterona a 100 mg/kg + progesterona a 50 mg/kg + NMU a 50 mg/kg. La inducción del cáncer de próstata se realizó administrando progesterona a 50 mg/kg por vía intramuscular por 18 días consecutivos, testosterona a 100 mg/kg por vía intramuscular por tres días consecutivos, y solución de NMU a 50 mg/kg por vía intraperitoneal al inicio y a la mitad del experimento (tercer mes) a los grupos 2, 3, 4 y 5. Seguidamente se administró la solución acuosa del rizoma pulverizado de *Curcuma longa*<sup>9</sup> a los grupos 3, 4 y 5. Al final del ensayo, las ratas se eutanizaron con pentobarbital a 100 mg/kg, por vía intraperitoneal. Los órganos fueron conservados en formol al 10% para luego realizar el examen anatomopatológico de la próstata y determinar la presencia de cambios en relación a los grupos control<sup>10,11</sup>.

### Determinación de Linfocitos T CD4+ y CD8+ en ratas por citometría de flujo

Se colectaron muestras de sangre en tubos con heparina, se incubaron con anticuerpos monoclonales anti-rata CD4-Ficoeritrina (PE) -Cy7 (0,7  $\mu$ L/muestra) y CD8a-Fluoresceinisotiocianato (FITC) anti-rata (0,3  $\mu$ L/muestra) durante 20 minutos a temperatura ambiente en oscuridad. Luego de este tiempo, las muestras fueron mezcladas con 500  $\mu$ L de solución BD FACS de lisado concentrado. Las mezclas se incubaron durante 10 minutos a temperatura ambiente en oscuridad,

se lavaron con solución salina tamponada con fosfato (PBS) y se centrifugaron. Posteriormente, los sobrenadantes recuperados se diluyeron con 200 µL de PBS y se analizaron por citometría de flujo BD FACSCalibur. Los datos se analizaron usando el software FlowJo<sup>12, 13</sup>.

**Consideraciones éticas**

El presente trabajo estuvo basado en las 3R’s: refinamiento, reducción y reemplazo. Se respetaron los principios éticos internacionales para la investigación con animales de laboratorio, siguiendo los lineamientos de la Guía de Ética para animales de experimentación<sup>14</sup>, las Recomendaciones para el Cuidado y Uso de Animales (ILAR, 2000) y la Ley de Protección de Animales (Ley N° 27265)<sup>15, 16</sup>.

**Análisis estadístico**

Los resultados obtenidos se mostraron como medias ± desviación estándar. Las diferencias entre las medias se analizaron mediante el análisis de varianza, la prueba t de student y la prueba de comparaciones múltiples de Dunnett con un nivel de confianza del 95 % (p<0,05)<sup>17</sup>, se utilizó el programa estadístico SPSS v.24 (Statistical Package for the Social Sciences).

**RESULTADOS**

En el presente estudio, el rizoma pulverizado de *Curcuma longa* presentó efecto sobre los niveles de los linfocitos CD4+ y CD8+ en las ratas inducidas a cáncer

de próstata. En la Tabla 1 se observa que los animales tratados con el rizoma pulverizado de *Curcuma longa* a diferentes dosis aumentaron la expresión de CD4+ (células Th o colaboradores) y CD8+ (células T citotóxicas) en comparación con el grupo control. Además, hubo una mejora significativa dependiente de la dosis en la subpoblación de células T comparado con el grupo control positivo. La máxima respuesta de expresión de CD4+ se mostró a una dosis de 600 mg/kg, Mientras que la expresión del CD8+, se observó a las dosis de 400 y 600 mg/kg.

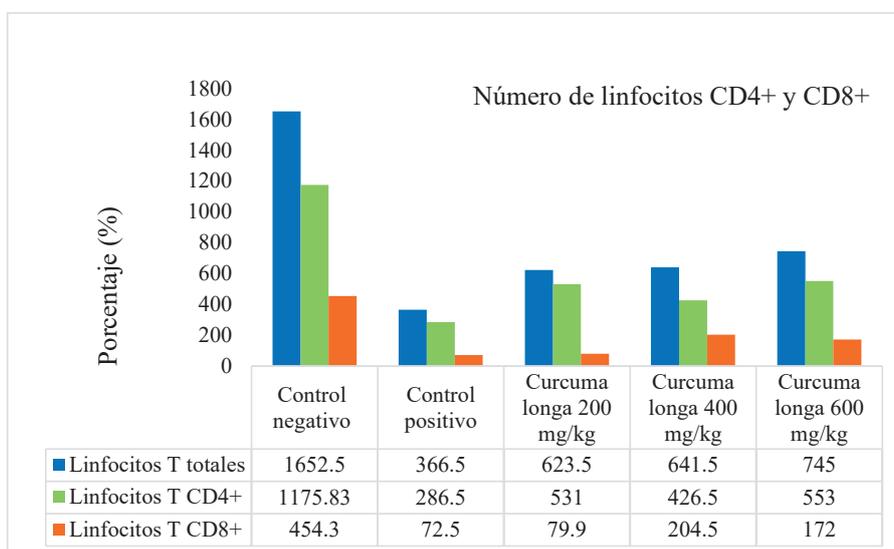
Los valores son expresados como media ± desviación estándar. (\*) Existe diferencia significativa con las medias de los tratamientos (p<0,05). El valor porcentual es obtenido del número de linfocitos T totales, CD4+ y CD8+ sobre el total de leucocitos. La comparación de las medias se analizó mediante el análisis de varianza, la prueba t de student y la prueba de Dunnett con un nivel de confianza del 95 % (p<0,05).

En la Figura 1, se muestra la comparación de los valores de los linfocitos T totales y de los subgrupos poblacionales CD4+ y CD8+, observando mejores niveles en los grupos que recibieron los tratamientos del polvo pulverizado de *Curcuma longa*.

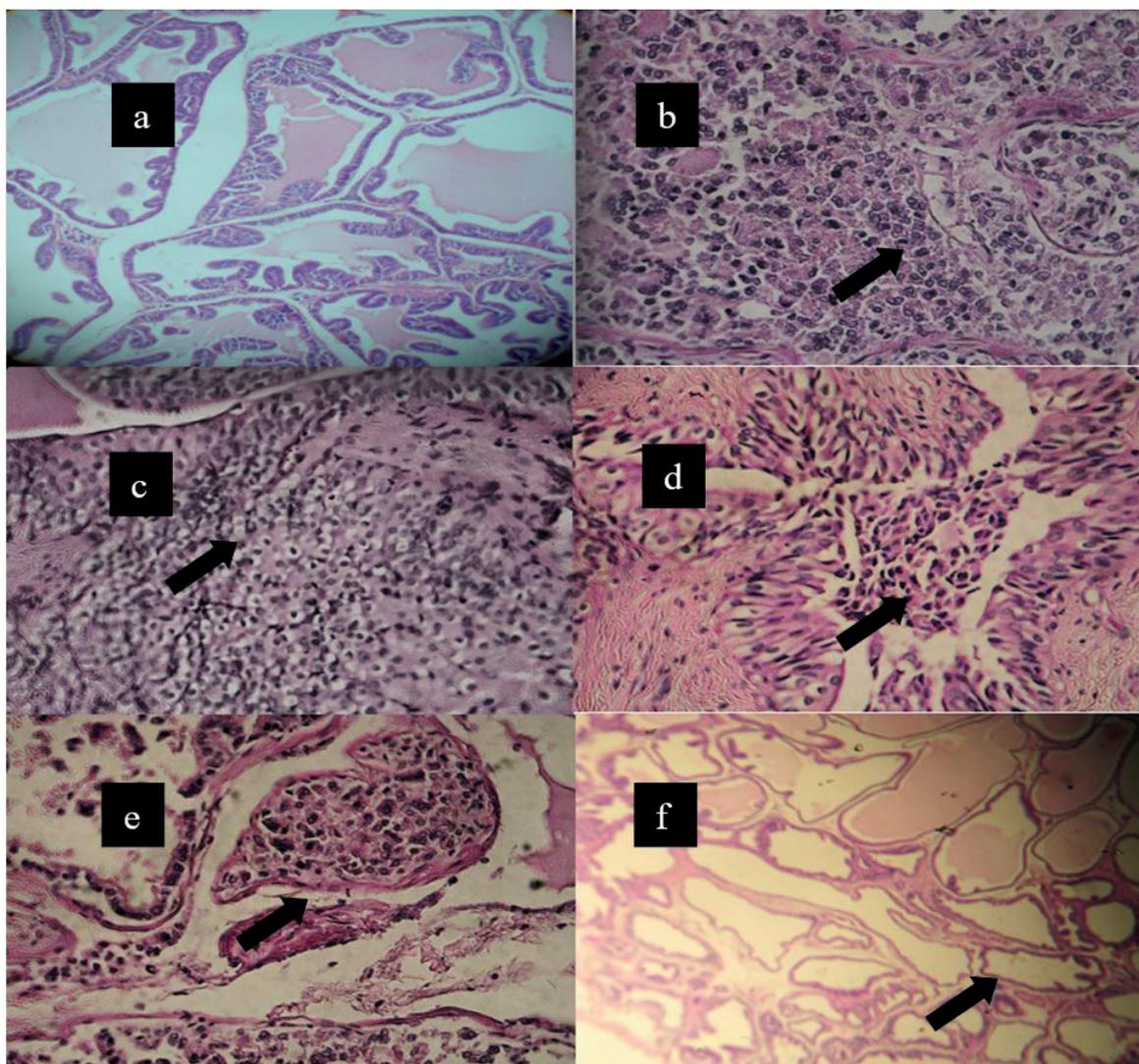
Figura 2. Resultados de anatomía patológica: (a) control negativo: próstata normal; (b) y (c) control positivo: adenocarcinoma de próstata (flecha); (d) y (e) curcuma a

**Tabla 1.** Resultado del número de linfocitos CD4 y CD8 en las ratas inducidas a cáncer de próstata.

Tratamiento	Leucocitos	Linfocitos T (N°)	Linfocitos T (%)	Linfocitos CD4+ (N°)	Linfocitos CD4+ (%)	Linfocitos CD8+ (N°)	Linfocitos CD8+ (%)	Relación CD4/CD8
Control negativo (Agua destilada)	10372,5 ± 1,87	1652,5 ± 1,87	15,98 ± 0,03	1175,83 ± 1,64	11,31 ± 0,02	454,3 ± 3,14	4,30 ± 0,12	2,68 ± 0,147
Control positivo	8946,5 ± 1,87*	366,5 ± 1,87*	4,09 ± 0,05*	286,5 ± 1,09*	3,19 ± 0,02*	72,5 ± 0,24*	0,84 ± 0,02*	3,95 ± 0,01*
<i>Curcuma longa</i> 200 mg/kg	12011,5 ± 1,87	623,5 ± 2,43	5,18 ± 0,02	531 ± 2,19	4,57 ± 0,13	79,9 ± 0,69	0,69 ± 0,02	6,66 ± 0,02
<i>Curcuma longa</i> 400 mg/kg	7356,3 ± 1,63	641,5 ± 2,74	8,66 ± 0,01	426,5 ± 1,87	5,75 ± 0,02	204,5 ± 1,87	2,78 ± 0,02	2,05 ± 0,02
<i>Curcuma longa</i> 600 mg/kg	10874,7 ± 2,16	745 ± 3,74	6,82 ± 0,01	553 ± 2,28	5,08 ± 0,02	172 ± 1,41	1,57 ± 0,02	3,26 ± 0,01



**Figura 1.** Número de linfocitos CD4+ y CD8+ con los diferentes tratamientos.



**Figura 2.** Resultados de anatomía patológica: (a) control negativo: próstata normal; (b) y (c) control positivo: adenocarcinoma de próstata (flecha); (d) y (e) curcuma a dosis de 200 y 400 mg/kg (flechas) en donde se observa adenocarcinoma de próstata y (f) *Curcuma longa* a dosis de 600 mg/kg donde se observa hiperplasia de próstata (flecha).

dosis de 200 y 400 mg/kg (flechas) en donde se observa adenocarcinoma de próstata y (f) *Curcuma longa* a dosis de 600 mg/kg donde se observa hiperplasia de próstata (flecha).

En la Figura 2, se observa la presencia de adenocarcinoma de próstata en el grupo control positivo, grupo a dosis de 200 y 400 mg/kg. A la dosis de 600 mg/kg se observó hiperplasia benigna de próstata.

## DISCUSIÓN

El cáncer es como una de las principales causas de muerte y una barrera importante para el aumento de la esperanza de vida en todos los países del mundo. En el 2019, según datos de la Organización Mundial de la Salud (OMS), el cáncer fue la primera y segunda causa de muerte antes de los 70 años en 112 de 183 países y ocupó el tercer o cuarto lugar en otros 23 países<sup>18</sup>. En general, la carga de la incidencia y mortalidad por cáncer está creciendo rápidamente en todo el mundo. Esto refleja tanto el envejecimiento y crecimiento de la

población como los cambios en la prevalencia y distribución de los principales factores de riesgo de cáncer, varios de los cuales están asociados con el desarrollo socioeconómico<sup>19</sup>.

El cáncer de próstata es el segundo tipo de cáncer más diagnosticado y la quinta causa de muerte en la población masculina mundial. La epidemiología de la enfermedad varía entre los diferentes países, siendo común en hombres europeos, australianos, norteamericanos y afroamericanos. Mientras que, en Asia, el cáncer de próstata tiene una prevalencia más baja. Los factores de riesgo incluyen antecedentes familiares, obesidad, edad avanzada y origen étnico<sup>20</sup>.

La cúrcuma (*Curcuma longa* L.) es una especie alimentaria y un agente colorante utilizado en la medicina china e hindú durante varios siglos para tratar una amplia gama de enfermedades. Su color amarillo-naranja característico se debe a los curcuminoides, que son compuestos que se han relacionado con sus efectos farmacológicos. Estos efectos están relacionados con la mediación de vías de

señalización celular, expresión de genes que codifican citoquinas inflamatorias, factores de crecimiento, enzimas y proteínas del ciclo celular y con la interacción directa con múltiples dianas moleculares<sup>21</sup>.

La *Curcuma longa* contiene una cantidad significativa de curcumina que presenta efectos en varios mecanismos de acción bioquímicos como son la apoptosis, regulación de las señales de supervivencia, receptores enzimáticos, factores de crecimiento y factores de transcripción<sup>22</sup>. También se ha reportado que la curcumina elimina las especies reactivas de oxígeno, promoviendo acciones proapoptóticas, antiinflamatorias y reducción de la señal de supervivencia como combinación de diferentes modos de acción de un agente anticanceroso<sup>23</sup>.

La cúrcuma mejoró significativamente el porcentaje de linfocitos T CD4+ y CD8+ en los animales que recibieron los tratamientos a diferentes dosis. Se observó que la diferenciación de las células T en sus subtipos poblacionales CD4+ y CD8+ aumentó entre 50 y 100 % con las dosis de 400 y 600 mg/kg. Estos resultados, explican su posible papel en la activación inmunitaria mediada por células.

En la Figura 1, al comparar los valores absolutos de los niveles de linfocitos T totales y de los subgrupos poblacionales CD4+ y CD8+, se observó que los resultados son mayores en los grupos que recibieron el tratamiento. En la Figura 2 se muestran los resultados obtenidos sobre la inducción del cáncer de próstata, en el grupo control positivo, así como en los grupos que recibieron la curcuma a dosis de 200, 400 y 600 mg/kg. En todos los casos se indujo a adenocarcinoma de próstata. Sin embargo, después del tratamiento a la dosis de 600 mg/kg, el estudio histológico mostró hiperplasia de próstata. En base a estos resultados, se puede inferir que a dosis superiores, el rizoma pulverizado de *Curcuma longa* podría presentar mejores efectos.

La curcumina tiene la actividad potencial de controlar el cáncer de próstata a través de la modulación de múltiples vías de señalización celular. La curcumina induce la apoptosis en las líneas celulares de cáncer de próstata humano independiente de andrógenos (DU145) y dependiente de andrógenos (LNCaP) a través de la activación de procaspasa-3 y procaspasa-8 y la regulación a la baja de los genes Bcl2 y Bcl-xL<sup>22</sup>. En diversos estudios publicados también concluyeron que la curcumina podría inhibir el crecimiento de PC-3, disminuir el volumen del tumor, reducir el peso del tumor e inducir la apoptosis celular<sup>24-26</sup>.

El inicio del cáncer de próstata a partir de una próstata no maligna es un proceso relativamente largo que lleva varios años y, a menudo, está relacionado con una dieta rica en grasas, inflamación y estrés oxidativo. El bloqueo de la carcinogénesis prostática en etapas realmente tempranas mediante el uso de moléculas quimiopreventivas que se encuentran principalmente en nuestra dieta (frutas, verduras, especias, semillas) parece tener un futuro prometedor. Se ha reportado que la curcumina puede prevenir el inicio o la progresión del

cáncer de próstata, ya que inhibe la vía de señalización de la inflamación altamente implicada en la progresión del cáncer de próstata a través de la regulación de NF- $\kappa$ B y cofactores<sup>27</sup>.

Los radicales libres y los productos tóxicos resultantes del estrés oxidativo juegan un papel importante en las primeras etapas de la formación del cáncer. Por ello, los compuestos que tienen efectos antioxidantes pueden ser útiles para prevenir la formación de cáncer. La curcumina tiene la propiedad de atrapar los radicales libres y poder desempeñar un papel crucial en la inhibición de la aparición del cáncer<sup>28</sup>. Varios estudios celulares y preclínicos han informado que la curcumina inhibe el daño en el ADN causado por factores oxidativos, como la radiación ionizante al inhibir los radicales libres y las especies de oxígeno activo<sup>29</sup>. Se describe que la curcumina se conoce como una sustancia generalmente como segura. La cúrcuma y la curcumina no son tóxicas para los humanos, especialmente en la administración oral, también son seguras en los animales. No son mutagénicos y son seguros durante el embarazo en animales<sup>30</sup>.

Los linfocitos T, son la parte vital del sistema inmunitario defensivo y, se diferencian en dos subconjuntos diferentes según su molécula de membrana específica, que son los linfocitos T CD4+ y CD8+. Los linfocitos T son los principales protectores del huésped contra las enfermedades, por lo tanto, la activación y proliferación de los mismos son vitales durante el ataque de infecciones u otras condiciones patológicas<sup>31</sup>.

Las limitaciones del estudio es que no se ha determinado el mecanismo de acción de la solución acuosa y aislado el principio activo curcumina de la *Curcuma longa*, en el presente modelo animal se ha minimizado los sesgos considerando el mismo sexo, el promedio de pesos y la edad para tener una población homogénea.

Finalmente, es importante mencionar que el sistema inmunológico es la defensa vital contra los tumores, el crecimiento del cáncer y las enfermedades infecciosas. Un sistema inmunológico adecuado comprende los elementos que están en equilibrio entre sí. Si el equilibrio se altera por alguna razón, nuestro sistema inmunitario será incapaz de protegernos contra agentes externos (microorganismos) y/o sustancias nocivas (radicales libres o especies reactivas de oxígeno).

## CONCLUSIONES

En el estudio sobre el efecto de la *Curcuma longa* sobre los linfocitos T CD4+ y CD8+ en ratas inducidas a cáncer de próstata se evidenció un incremento en la expresión de estas células a todas las dosis ensayadas. Se encontró el mejor resultado a la dosis de 600 mg/kg y a esta misma dosis se evidenció una mejor actividad inhibitoria en el crecimiento de células cancerosas en la próstata de los animales de experimentación, lo que nos permite inferir un posiblemente mejor efecto a dosis mayores.

## REFERENCIAS BIBLIOGRÁFICAS

- Ostroumov D, Fekete N, Saborowski M, Kühnel F, Woller N. CD4 and CD8 T lymphocyte interplay in controlling tumor growth. *Cell Mol Life Sci.* 2018;75(4):689-713. doi: 10.1007/s00018-017-2686-7.
- Ruffell B, DeNardo DG, Affara NI, Coussens LM. Lymphocytes in cancer development: polarization towards pro-tumor immunity. *Cytokine Growth Factor Rev.* 2010;21(1):3-10. doi: 10.1016/j.cytogfr.2009.11.002.
- Tay RE, Richardson EK, Toh HC. Revisiting the role of CD4+ T cells in cancer immunotherapy-new insights into old paradigms. *Cancer Gene Ther.* 2021;28(1-2):5-17. doi: 10.1038/s41417-020-0183-x.
- Durgeau A, Virk Y, Corgnac S, Mami-Chouaib F. Recent Advances in Targeting CD8 T-Cell Immunity for More Effective Cancer Immunotherapy. *Front Immunol.* 2018;22:9:14. doi: 10.3389/fimmu.2018.00014.
- Sandhu S, Moore CM, Chiong E, Beltran H, Bristow RG, Williams SG. Prostate cancer. *The Lancet.* 2021. 398(10305):1075–1090. doi:10.1016/s0140-6736(21)00950-8.
- Sultana S, Munir N, Mahmood Z, Riaz M, Akram M, Rebezov M, et al. Molecular targets for the management of cancer using *Curcuma longa* Linn. phytoconstituents: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2021;135(111078). doi:10.1016/j.biopha.2020.111078.
- Li S, Yuan W, Deng G, Wang P, Aggarwal BB. Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.) *Pharm. Crops.* 2011;2:28–54. Disponible en: doi: 10.2174/2210290601102010028.
- Tomeh MA, Hadianamrei R, Zhao X. A Review of Curcumin and Its Derivatives as Anticancer Agents. *Int J Mol Sci.* 2019;27;20(5):1033. doi: 10.3390/ijms20051033.
- Arroyo JL, Rojas JP, Herrera O, Chávez R, Justil HJ, Aguilar C, et al. Protective effect of *Chuquiraga spinosa* Lessing associated with simvastatin on N-Nitroso-N-methylurea (NMU)-induced prostate cancer in rats. *Onco Targets Ther.* 2019;15;12:6555-6562. doi: 10.2147/OTT.S211642.
- Lan Z, Wang L, Chong Z, Yang G, Yu X, Chen L, et al. Evaluation of the acute and chronic toxicity of the jiangsu capsules. *Exp Ther Med.* 2017;14(6):6229-6237. doi: 10.3892/etm.2017.5341.
- Lyoussi B, Cherkaoui K, Morel N, Haddad M, Quetin J. Evaluation of cytotoxic effects and acute and chronic toxicity of aqueous extract of the seeds of *Calycotome villosa* (Poiret) Link (subsp. *intermedia*) in rodents. *Avicenna J Phytomed.* 2018;8(2):122-135.
- Ridge K, Downes N, Finney B. Effects of strain, sex and age on immunophenotyping parameters in the rat and mouse. *Comparative Clinical Pathology.* 2019;28:41-51. <https://doi.org/10.1007/s00580-018-2713-6>.
- Helm RM, Wheeler G, Burks AW, Hakkak R, Badger TM. Flow cytometric analysis of lymphocytes from rats following chronic ethanol treatment. *Alcohol.* 1996 Sep-Oct;13(5):467-71. doi: 10.1016/0741-8329(96)00036-5.
- National Research Council (US) Committee for the Update of the Guide for the Care and Use of Laboratory Animals. *Guide for the Care and Use of Laboratory Animals.* 8th edition. Washington (DC): National Academies Press (US); 2011. Available from: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/books/NBK54050/> doi: 10.17226/12910.
- Stokes WS. Reducing Unrelieved Pain and Distress in Laboratory Animals Using Humane Endpoints. *ILAR Journal.* 2000;41(2):59–61. <https://doi.org/10.1093/ilar.41.2.59>.
- Ley Nº 27265. Ley de protección a los animales domésticos y a los animales silvestres mantenidos en cautiverio. Presidencia del Consejo de Ministros. Aprobado el 20 de mayo de 2000.
- Concha F, Villanueva V, Vasquez K, Orellana JF, Escobillana L, Mendez A, et al. El consumo de un extracto de calafate (*Berberis microphylla*) modifica marcadores de respuesta inmune en ratones delgados y obesos. *Rev. chil. nutr.* 2021; 48(1):51-58. <http://dx.doi.org/10.4067/S0717-75182021000100051>.
- Mattiuzzi C, Lippi G. Current Cancer Epidemiology. *J Epidemiol Glob Health.* 2019;9(4):217-222. doi: 10.2991/je-gh.k.191008.001.
- Sung H, Ferlay J, Siegel RL, Laversanne M, Soerjomataram I, Jemal A, et al. Global Cancer Statistics 2020: GLOBOCAN Estimates of Incidence and Mortality Worldwide for 36 Cancers in 185 Countries. *CA Cancer J Clin.* 2021;71(3):209-249. doi: 10.3322/caac.21660.
- Termini D, Den Hartogh DJ, Jaglanian A, Tsiani E. Curcumin against Prostate Cancer: Current Evidence. *Biomolecules.* 2020;10;10(11):1536. doi: 10.3390/biom10111536.
- McCann MJ, Johnston S, Reilly K, Men X, Burgess EJ, Perry NB, et al. The effect of turmeric (*Curcuma longa*) extract on the functionality of the solute carrier protein 22 A4 (SLC22A4) and interleukin-10 (IL-10) variants associated with inflammatory bowel disease. *Nutrients.* 2014;13;6(10):4178-90. doi: 10.3390/nu6104178.
- Sultana S, Munir N, Mahmood Z, Riaz M, Akram M, Rebezov M, et al. Molecular targets for the management of cancer using *Curcuma longa* Linn. phytoconstituents: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy.* 2021;135(111078). doi:10.1016/j.biopha.2020.11107.
- Park W, Amin AR, Chen ZG, Shin DM. New perspectives of curcumin in cancer prevention. *Cancer Prev Res (Phila).* 2013;6(5):387-400. doi: 10.1158/1940-6207.CAPR-12-0410.
- Hejazi J, Rastmanesh R, Taleban FA, Molana SH, Ehtejab G. A pilot clinical trial of radioprotective effects of curcumin supplementation in patients with prostate cancer. *J Cancer Sci Ther.* 2013;5:320-324. doi:10.4172/1948-5956.1000222.
- Piantino CB, Salvadori FA, Ayres PP, Kato RB, Srougi V, Leite KR, et al. An Evaluation of the Anti-neoplastic Activity of Curcumin in Prostate Cancer Cell Lines. *Int Braz J Urol.* 2009; 35: 354-61.
- Pan L, Sha J, Lin W, Wang Y, Bian T, Guo J. Curcumin inhibits prostate cancer progression by regulating the miR-30a-5p/PCLAF axis. *Exp Ther Med.* 2021;22(3):969. doi: 10.3892/etm.2021.10401.
- Teiten MH, Gaascht F, Eifes S, Dicato M, Diederich M. Chemopreventive potential of curcumin in prostate cancer. *Genes Nutr.* 2010;5(1):61-74. doi: 10.1007/s12263-009-0152-3.
- Mansouri K, Rasoulpoor S, Daneshkhah A, Abolfathi S, Salari N, Mohammadi M, et al. Clinical effects of curcumin in enhancing cancer therapy: A systematic review. *BMC Cancer.* 2020;24;20(1):791. doi: 10.1186/s12885-020-07256-8.

29. Shafaghathi N, Hedayati M, Hosseinimehr SJ. Protective effects of curcumin against genotoxicity induced by 131-iodine in human cultured lymphocyte cells. *Pharmacogn Mag.* 2014;10(38):106-10. doi: 10.4103/0973-1296.131020.
30. Soleimani V, Sahebkar A, Hosseinzadeh H. Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytother Res.* [Internet]. 2018;32(6):985-995. Disponible en: doi: 10.1002/ptr.6054.
31. Ahmad W, Jantan I, Kumolosasi E, Bukhari SN. Immunostimulatory effects of the standardized extract of *Tinospora crispa* on innate immune responses in Wistar Kyoto rats. *Drug Des Devel Ther.* 2015;10;9:2961-73. doi: 10.2147/DDDT.S85405.

---

#### **Conflictos de interés**

Los autores declaran no tener conflictos de interés en la publicación de este artículo.

#### **Fuente de financiamiento**

El Co-financiado por el autor y coautores. No existe convenio y/o contrato.