

POTENCIAL USO TERAPÉUTICO DE LAS PLANTAS MEDICINALES Y SUS DERIVADOS FRENTE A LOS CORONAVIRUS

Marco Fuel Herrera^{1*} , Sandra Cangui Panchi² 

¹Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, 18100 Granada, España. E-mail: marcofh@correo.ugr.es

²Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador, 170129, Quito, Ecuador. E-mail: spcangui@uce.edu.ec

*Autor para la correspondencia: marcofh@correo.ugr.es

Recibido: 19-07-2020 / Aceptado: 28-09-2020 / Publicación: 31-12-2020

Editor Académico: Enrique Ruiz-Reyes 

RESUMEN

Las pandemias causadas por los coronavirus afectan a la población y han cobrado miles de vidas y pérdidas económicas en todo el mundo, hasta la presente fecha no hay medicamentos antivirales, vacunas o terapias con anticuerpos monoclonales clínicamente aprobados para tratar sus infecciones. Por otro lado, los compuestos derivados de plantas poseen una gran diversidad química que incluye actividad antiviral por lo que pueden tener utilidad como agentes terapéuticos contra las infecciones por coronavirus. El objetivo fue identificar las plantas medicinales y sus derivados que presentan actividad antiviral *in vitro* frente a infecciones por coronavirus para lo cual se llevó a cabo una revisión y análisis bibliométrico de las publicaciones científicas de cuatro bases de datos (Medline, Web of Science, Scopus y Cochrane Library). Se consideró como adecuado el uso de los descriptores: plantas medicinales, medicina tradicional, fitoquímicos, medicina a base de hierbas, coronavirus, SARS o MERS y se ajustó adecuadamente la ecuación en cada una de ellas. De los 1483 estudios recuperados, tras aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 32 artículos, en la mayoría de los estudios se describió el efecto protector por parte de los extractos y sus derivados, destacándose los compuestos: ácido cafeico, xantoangelol B, isobavachalcona, psoralidina, hirsutenona, hirsutanonol, 3 β -friedelanol, silvestrol, amentoflavona, ferruginol, savinin, ácido betulínico, urtica dioica, griffithsia, taraxerol, ácido clorogénico por sus propiedades para inhibir proteínas estructurales y de unión a los receptores del huésped, así como la inhibición de proteasas importantes en la división y replicación del virus.

Palabras clave: plantas medicinales, medicina tradicional, agentes antivirales, coronavirus.

POTENTIAL THERAPEUTIC USE OF MEDICINAL PLANTS AND THEIR DERIVATIVES AGAINST CORONAVIRUSES

ABSTRACT

Pandemics caused by coronaviruses affect the population and have claimed thousands of lives and economic losses worldwide. To date, there are no antiviral drugs, vaccines, or monoclonal antibody therapies clinically approved to treat their infections. On the other hand, plant-derived compounds have a great chemical diversity that includes antiviral activity and therefore may be useful as therapeutic agents against coronavirus infections. The objective was to identify

the medicinal plants and their derivatives that present antiviral activity *in vitro* against coronavirus infections. A bibliometric review and analysis of the scientific publications of four databases (Medline, Web of Science, Scopus, and Cochrane Library) was carried out, and the use of the descriptors was considered appropriate: medicinal plants, traditional medicine, phytochemicals, herbal medicine, coronavirus, SARS or MERS and the equation in each of them was adjusted accordingly. Of the 1483 studies retrieved, after applying the inclusion and exclusion criteria, 32 articles were selected. In most of the studies, the protective effect by the extracts and their derivatives was described, highlighting the compounds: caffeic acid, xanthoangelol B, isobavachalcone, psoralidin, hirsutenone, hirsutanonol, 3 β -friedelanol, silvestrol, amentoflavone, ferruginol, savinin, betulinic acid, urtica dioica, griffithsia, taraxerol, chlorogenic acid for their properties to inhibit structural and host receptor binding proteins, as well as the inhibition of important proteases in virus division and replication.

Keywords: medicinal plants, traditional medicine, acting antiviral agents, coronavirus.

POTENCIAL USO TERAPÊUTICO DE PLANTAS MEDICINAIS E SEUS DERIVADOS CONTRA OS CORONAVÍRUS

RESUMO

As pandemias causadas por coronavírus afectam a população e têm custado milhares de vidas e perdas económicas em todo o mundo. Até a data, não existem medicamentos antivirais, vacinas ou terapias de anticorpos monoclonais clinicamente aprovadas para tratar as suas infecções. Por outro lado, os compostos derivados de plantas têm uma grande diversidade química que inclui actividade antiviral e, portanto, podem ser úteis como agentes terapêuticos contra infecções por coronavírus. O objectivo era identificar as plantas medicinais e seus derivados que apresentam actividade antiviral *in vitro* contra infecções por coronavírus. Foi realizada uma revisão bibliométrica e análise das publicações científicas de quatro bases de dados (Medline, Web of Science, Scopus e Cochrane Library), e a utilização dos descritores foi considerada apropriada: plantas medicinais, medicina tradicional, fitoquímica, fitoterapia, fitoterapia, coronavírus, SARS ou MERS e a equação em cada uma delas foi ajustada adequadamente. Dos 1483 estudos recuperados, após aplicação dos critérios de inclusão e exclusão, foram seleccionados 32 artigos. Na maioria dos estudos foi descrito o efeito protector dos extractos e seus derivados, destacando-se os compostos: ácido cafeico, xantoangelol B, isobavachalcone, psoralidina, hirsutenona, hirsutanonol, 3 β -friedelanol, silvestrol, amentoflavona, ferruginol, savinina, ácido betulínico, urtica dioica, griffithsia, taraxerol, ácido clorogénico pelas suas propriedades de inibição de proteínas estruturais e de ligação do receptor hospedeiro, bem como a inibição de proteases importantes na divisão e replicação de vírus.

Palavras chave: plantas medicinais, medicina tradicional, agentes antivirais, coronavírus.

Citación sugerida: Fuel-Herrera, M., Cangui-Panchi, S. (2020). Potencial uso terapéutico de las plantas medicinales y sus derivados frente a los coronavirus. Revista Bases de la Ciencia, 5(3), 1-20. DOI: https://doi.org/10.33936/rev_bas_de_la_ciencia.v%vi%i.2507 Recuperado de: <https://revistas.utm.edu.ec/index.php/Basedelaciencia/article/view/2507>

1. INTRODUCCIÓN

La familia Coronaviridae comprende un grupo de virus de ARN en sentido positivo, de 125 nm de diámetro aproximado y con envoltura proteica. Existen distintos tipos que causan una gran variedad de enfermedades, de los cuales siete afectan al ser humano y tres han sido los principales causantes de pandemias a nivel mundial lo que produce un incremento en el gasto sanitario y afecta gravemente la economía de los países (Fehr y Perlman, 2015).

El primer coronavirus de posible origen zoonótico causante de una pandemia global es el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), perteneciente al género de los betacoronavirus con un genoma de tamaño que varía de 29 a 30,2 kb que codifica alrededor de 30 proteínas dentro de las cuales están las estructurales como las proteínas de la envoltura (E), nucleocápside (N), espícula (S) y membrana (M) (Luk et al., 2019). La pandemia se originó en la región de Guangdong al sur de China en el año 2002, infectó a más de 8400 personas en 26 distintos países y provocó alrededor de 1000 muertes (Peiris et al., 2003).

La segunda pandemia fue causada por el coronavirus del síndrome respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) que contiene alrededor de 30 kb de extensión en su genoma, una glicoproteína en forma de espiga (S) en la superficie externa, una proteasa principal (Mpro) y varias proteasas similares a la papaína (PLpro) para la síntesis y traducción de su ARN (Faridi, 2018). El brote inició en el 2012 en Arabia Saudita y se extendió a 27 países e infectó a cerca de 2500 personas de las cuales murieron más de 850 (Al-Tawfiq y Memish, 2014).

En la actualidad nos enfrentamos a una pandemia causada por el coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo 2 (SARS-Cov-2), los primeros casos se reportaron en Wuhan, China en diciembre del 2019 y hasta julio del 2020 se han producido 600 mil muertes (OMS, 2020). Las últimas investigaciones indican que el SARS-Cov-2 tiene un genoma de 27 a 32 kb y su estructura está conformada por cuatro proteínas importantes (E), (M), (S) y (N). Tanto SARS-CoV como SARS-Cov-2 afectan al ser humano a través de la interacción del dominio de unión al receptor (RBM) de la proteína S con la enzima convertidora de angiotensina 2 (ACE) que está expresada en varios órganos como los pulmones, riñones e intestino (Vellingiri et al., 2020).

Aunque el número de contagios por el SARS-Cov-2 aumenta constantemente, en la actualidad no existe ningún producto o fármaco antiviral aprobado por la FDA para prevenir o tratar su infección. Sin embargo, se han empleado varias estrategias, como el uso de antivirales que tienen la capacidad de alterar su duplicación, alterar el canal iónico o inhibir sus serin proteasas como la ribavirina, sofosbuvir, lapinaivir/ritonavir y remdesivir (Wang et al., 2020), el uso de antimaláricos como la cloroquina y sus derivados (Quiros Roldan et al., 2020). El empleo de anticuerpos monoclonales que

bloquean los receptores de unión al hospedador promete ser una estrategia para reducir la gravedad de la enfermedad (Zheng y Song, 2020).

Por otra parte, las plantas medicinales han hecho grandes contribuciones para el tratamiento de infecciones virales (Capell et al., 2020), ya que son una fuente de metabolitos como alcaloides, terpenoides, esteroides y chalconas, los cuales actúan solos o en combinación (Parasuraman et al., 2014). Además, algunos de estos compuestos han servido de materia prima o han sido modificados químicamente para inhibir la replicación viral y evitar el desarrollo de resistencias e infecciones recurrentes en pacientes inmunocomprometidos (Vellingiri et al., 2020).

Por lo tanto, considerando que en la actualidad no existe un tratamiento antiviral estándar, se llevó a cabo esta revisión con el objetivo de identificar las plantas medicinales y sus derivados que presentan actividad antiviral *in vitro* frente a infecciones por coronavirus humanos con la posibilidad de realizar formulaciones farmacológicas eficaces que ayuden en la prevención y/o tratamiento de las patologías causadas por estos patógenos.

2. MATERIALES Y MÉTODOS

Diseño del estudio

Se llevó a cabo un análisis bibliométrico de las publicaciones científicas respecto al uso de las plantas medicinales y de sus metabolitos frente a los coronavirus humanos y se estableció 13 años como período de obsolescencia (Ramos et al., 2016), de esta manera se aseguró que se incluyera más de la mitad de la producción científica (Burton y Kebler, 1960). Por lo tanto, el rango de fechas se estableció entre enero del 2007 y julio del 2020. Dado que en algunas investigaciones estudian a la vez los coronavirus que afectan a humanos y animales, no se utilizó el filtro “especie: humanos” con la finalidad de evitar la pérdida de información relevante.

Fuente de obtención de los datos

La revisión de la literatura científica se llevó a cabo mediante la consulta en cuatro bases de datos: Medline (mediante el buscador PubMed), Web of Science, Scopus y Cochrane Library Plus.

El primer paso incluyó la definición de la búsqueda mediante el empleo de términos MeSh (Medical Subject Headings) y se utilizó como descriptores “medicinal plants”, “traditional medicine”, “herbal”, “phytochemical”, “medicine herbal”, “Coronavirus”, “SARS” y “MERS” en todas las posibles formas usadas por las revistas indexadas en PubMed.

Los autores llevaron a cabo de manera independiente la revisión del resumen de las publicaciones para su selección y el posterior análisis del texto completo. En este punto, las revisiones sistemáticas,

capítulos de libros y estudios epidemiológicos fueron excluidos. No hubo restricción de idiomas. Además, los autores excluyeron manualmente los estudios realizados en animales, así como aquellos en donde se empleaban formulaciones que contenían mezclas de plantas.

Los datos extraídos se agruparon en la **Tabla 1**. En las diferentes columnas se define la cepa viral, líneas celulares o el microorganismo empleado, tipo de planta, compuestos extraídos, IC₅₀ (concentración inhibitoria aplicada a ensayos bioquímicos o enzimáticos) o EC₅₀ (concentración efectiva aplicada a ensayos basados en células), SI (índice selectivo), así como el mecanismo de acción, con la finalidad de facilitar la comprensión de los estudios seleccionados.

3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

3.1. Resultados

Al aplicar los criterios de búsqueda en las diferentes bases de datos electrónicas se recuperaron un total de 1483 estudios: 495 en Medline (vía PubMed), 559 en Web of Science, 428 en Scopus y 1 en Cochrane Library Plus. Tras depurar los artículos repetidos y aplicar los criterios de inclusión y exclusión, fue posible seleccionar 32 estudios para la revisión y análisis crítico.

En la presente revisión, las cepas virales del coronavirus utilizadas fueron SARS-CoV (n=16), SARS-CoV-2 (n=13), MERS-CoV (n=4), HCoV 229 E (n=2), HCoV-OC43 (n=2) y HCoV-NL63 (n=1). Con respecto al uso de las plantas medicinales se emplearon soluciones extractoras y/o compuestos purificados (n=21), emplearon principios activos comprados (n=4) y descargados de bases de datos (PubChem, ChemSpider) (n=11).

3.2. Discusión

En los 32 artículos analizados, se encontraron varios mecanismos de acción dirigidos a diferentes dianas moleculares de los virus como por ejemplo a las proteínas estructurales y de unión, entre estas la proteína N que forma la cápside helicoidal y empaqueta el genoma de los coronavirus (Fehr y Perlman, 2015), la glicoproteína (S) que interviene en la entrada del virus a las células huésped a través de su segmento S1 uniéndose al receptor de la célula y el segmento S2 que fusiona al huésped con la membrana viral y permite la entrada de su genoma a la célula (Shang et al., 2020) y la proteína E que desempeña un rol importante en varias fases del ciclo viral como en la formación de la envoltura, la patogénesis y la gemación. Además, se ha determinado que esta proteína se autoensambla y forma canales iónicos (Schoeman y Fielding, 2019), así como a diferentes proteasas virales como la proteasa similar a la quimotripsina (3CLpro) y la proteasa similar a la papaína que son esenciales para la replicación del virus (Báez-Santos et al., 2015). Adicionalmente, la PLpro tiene

la función de eliminar la ubiquitina y la proteína ISG15 (interferon-stimulated gene 15) del huésped para ayudar a los coronavirus a evadir la respuesta inmunológica innata (Daczkowski et al., 2017).

SARS-CoV-2

Dado que la infección por el coronavirus SARS-CoV-2 es reciente, solo se han obtenido resultados de estudios por modelado por computadora. Esta metodología permite la búsqueda rápida de agentes antivirales para su aplicación terapéutica y se basa en el grado de interacción que presenta un compuesto de interés con su diana y se expresa en energía de unión libre (un valor bajo indica un enlace más fuerte entre el ligando y el receptor).

Aunque en algunos casos puede representar un desafío (Aldeghi et al., 2016), el modelado molecular permite reducir costos y tiempo mediante la detección física de compuestos bioactivos en grandes librerías de compuestos o extractos, por lo que puede ser valioso para encontrar inhibidores del SARS-CoV-2 (R. Yu et al., 2020). Por ejemplo, Gupta et al., (2020) realizaron un screening in silico y modelado molecular de 4153 fitoquímicos de los cuales los compuestos belachinal, macaflavanona E y vibsanol B presentaron actividad frente a la proteína E del SARS-CoV-2 y aprobaron las propiedades ADMET (Absorción, Distribución, Metabolismo, Excreción y Toxicidad), así como la regla 5S de Lipinski. Gyebi et al. (2020), emplearon la misma metodología y realizaron un screening de 62 derivados alcaloides y 100 terpenoides de plantas africanas, de los que reportó siete compuestos potenciales que presentaron alta capacidad de inhibición a la proteasa 3CLpro de este coronavirus y del SARS-CoV y MERS-CoV.

Por otro lado, mediante la combinación de cromatografía (GC-MS) y modelado molecular, Thuy et al., (2020) analizaron el efecto de varios componentes del aceite esencial del ajo de los cuales 17 presentaron actividad frente a la proteasa principal (PDB6LU7) del coronavirus. Kar, Sharma, Singh, Sen y Roy, (2020) emplearon las mismas estrategias del estudio anterior, analizaron los compuestos fitoquímicos de 12 especies de *Clerodendrum spp.* y encontraron que los compuestos taraxerol, friedelin y estigmasterol presentaron actividad frente a la proteína S, proteasa principal (Mpro) y ARN polimerasa dependiente de ARN (RdRp) del SARS-CoV-2, de estos el taraxerol mostró las mejores energías de unión en comparación con los medicamentos que se dirigen a estas proteínas arbidol (proteína S), lopinavir y ritonavir (Mpro), remdesivir y favipiravir (RdRp).

Wahedi, Ahmad y Abbasi, (2020) evaluaron la respuesta de un grupo de estilbenos y reportaron seis posibles candidatos capaces de inhibir la proteína S, de entre los cuales se destaca el resveratrol por su conformación altamente estable entre el complejo proteína viral-ACE2. El mismo mecanismo de acción se reportó por los compuestos phillyrin y ácido clorogénico en el estudio realizado por J. Wang

Yu, Wang, y Bao, (2020) estos fitoquímicos se unieron fuertemente a la ACE2 lo que dificultó su unión con el dominio RBD de la proteína S del SARS-CoV-2.

Otra diana importante para la inhibición viral es la proteasa principal (Mpro) frente a la que actuaron varios compuestos como β -eudesmol, digitoxigenina, crocin, ácido ursólico, carvacrol, ácido oleanólico, robustone, schizolaenone B, osajin, isosilybina A, silybina A, silydianina, isopomiferin, bonducellpin D y los compuestos δ -viniferin, micricitrina, taiwanhomoflavona A, lactucopicrin 15-oxalato, nympholide A, afzelin, biorobin, hesperidina y phyllaemblicin B que a su vez se unieron a la ACE2 y RdRp del SARS-Cov-2 (Aanouz et al., 2020; Gupta et al., 2020; Gurung et al., 2020; Joshi et al., 2020; Rasool et al., 2020).

Por otro lado, Zhang et al., (2020) al analizar las plantas medicinales chinas que se emplean para el tratamiento de la neumonía encontraron trece moléculas con actividad anti-proteasa 3CLpro y PLpro, de estas el compuesto dihidrotanshinona tiene la capacidad de inhibir la entrada del virus debido a su unión con la proteína S. Finalmente, Sampangi-Ramaiah et al., (2020) evaluaron 27 compuestos que forman parte de quince productos naturales, los cuales tuvieron una alta afinidad de unión a la proteasa COVID-19 6LU7 destacándose la actividad del coriandrina, glabridina y glucobrassicina por su mayor energía de afinidad al formar el complejo.

SARS-CoV

Flavonoides

Los flavonoides han sido estudiados como una opción terapéutica frente al SARCS-CoV. Por ejemplo, Cho et al., (2013) aislaron doce flavonoides geranilados a partir del extracto metanólico del árbol *Paulownia spp.*, los cuales mostraron actividad inhibitoria en SARS-CoV PLpro con valores de IC50 de 5,0 hasta 14,4 μ M, dicha actividad fue mayor en los compuestos que tienen el grupo dihidro-2H-pirano (tomentina A, B, D y E). Este grupo orgánico también es el responsable de la actividad antiviral del zanamivir y laninamivir frente a la influenza A y B (Von Itzstein et al., 1993).

Por medio del fraccionamiento guiado por bioensayo del extracto etanólico de las hojas de la planta medicinal asiática *Torreya nucifera* se aislaron cuatro biflavonoides de las cuales destaca la amentoflavona por su efecto inhibidor potente frente a la 3CLpro con un IC50 de 8,3 μ M (Ryu, Jeong, et al., 2010). Además, este metabolito posee actividad antiviral frente a los virus de la gripe A y B y el virus coxsackie B3 (Yin y Chen, 2009) y recientemente se ha reportado el mecanismo por el cual inhibe el virus del Herpes simple 1 (HSV-1) y sus cepas resistentes al aciclovir, el cual produjo la remodelación de F-actina mediada por cofilina y redujo el transporte nuclear del virus (Li et al., 2019).

De igual forma, las chalconas son una clase de flavonoides que han sido estudiadas en los últimos años ya que muestran propiedades antiparasitarias (Miranda-Sapla et al., 2019), antivirales y antitumorales (Patil et al., 2018). Por ejemplo, J. Y. Park et al., (2016) analizaron nueve chalconas aisladas de la planta *Angelica keiskei* y encontraron que el xanthoangelol B presentó una actividad inhibitoria competitiva frente a la proteasa 3CLpro y no competitiva frente a la proteasa PLpro con valores de IC₅₀ de 11,4 μ M y 1,2 μ M, respectivamente. Este compuesto también ha demostrado la capacidad de inhibir el sistema de dos componentes SaeRS (TCS) del *Staphylococcus aureus* que juega un papel importante en el control de la producción de más de 20 factores de virulencia gracias a que se unen a él directamente e inhiben su actividad de histidina quinasa (Mizar et al., 2018). Por otro lado, D. W. Kim et al., (2014) purificaron la isobavachalcona del extracto etanólico de las semillas de *Psoralea corylifolia*, la cual muestra una inhibición mixta de tipo I frente a la proteasa de tipo papaína PLpro (IC₅₀= 7,3 μ M).

Otra clase de flavonoides analizados son las proantocianidinas (PANs) y antocianinas. Maeda et al., (2011) emplearon las PANs de la pimienta japonesa *Zanthoxylum piperitum*, las cuales inhibieron el crecimiento del SARS-CoV en un 50% en la línea celular Vero a la concentración de 5,5 μ g/mL. En otro estudio se purificó la procianidina A2, procianidina B1 y cinnamtanina B1 del extracto acuoso *Cinnamomi cortex* (CC), las cuales inhibieron la infección por SARS-CoV en las células VeroE6 con valores de IC₅₀ entre 29,9 y 41,3 μ M. Su efecto se debe a la inhibición de la internalización del receptor de transferrina (TfR) que indica la interferencia de la endocitosis dependiente de la clatrina (Zhuang et al., 2009).

Terpenoides

Otra familia de compuestos que se destacan por sus propiedades antifúngicas, antibacterianas y antivirales son los terpenoides (Tariq et al., 2019). Por ejemplo, el compuesto 3 β -friedelinol aislado del extracto etanólico de las hojas de *Euphorbia neriifolia* L. aumentó la viabilidad celular de las células infectadas con SARS-CoV a la concentración de 5 μ g/mL frente a la actinomicina usada como control (Chang et al., 2012). De igual forma, mediante el fraccionamiento guiado por bioensayo del extracto etanólico de las hojas *Torreya nucifera* se aislaron ocho diterpenoides los cuales fueron capaces de inhibir la actividad de SARS-CoV 3CLpro destacándose de entre estos el ferruginol por su menor IC₅₀ igual a 49,6 μ M (Ryu, Jeong, et al., 2010).

Además, este fitoquímico posee propiedades antimicrobianas, antioxidantes, cardioprotectores, antitumorales y ha sido empleado como agente antiviral frente al herpes simple 1 y 2 y el dengue 2 debido a su estructura 12-hidroxiabieta-8,11,13-trieno por lo que podría ser un andamiaje molecular interesante en el desarrollo de nuevos antivirales (Roa-Linares et al., 2016). En el estudio de Ryu,

Park et al. (2010) aislaron cuatro triterpenoides del extracto metanólico de *Tripterygium regelii*, los cuales presentan el mismo mecanismo de acción del estudio anterior (IC₅₀ entre 2,6 a 10,3 μ M) y su capacidad inhibidora se debe a la fracción de quinuro-meturo en el anillo A y el anillo E que hacen que su actividad antiviral se potencie.

Por otro lado, Wen et al., (2007) analizaron la actividad inhibitoria del SARS-CoV en las células Vero E6 de diez diterpenoides, dos sesquiterpenoides y dos triterpenoides los cuales produjeron una inhibición del 50% de la replicación viral a concentraciones de 1,39-10 μ M, de todos compuestos los autores destacan al ácido betulínico por su mayor inhibición competitiva frente a la proteasa 3CLpro con una constante de inhibición (K_i) de 8,2. Así mismo, este triterpenoide ha demostrado atenuar el daño pulmonar en un modelo *in vivo* de infección por el virus de la Influenza A (Hong et al., 2015).

Lectinas

Las lectinas son proteínas capaces de unirse específica y reversiblemente a grupos de carbohidratos y se han mostrado prometedoras como agentes antivirales frente a los coronavirus (Zhou et al., 2010). Dos estudios reportaron la actividad de las lectinas frente al SARS-CoV. Kumaki et al., (2011) emplearon la urtica dioica agglutinina (UDA) la cual inhibió la replicación del virus SARS-CoV y redujo su rendimiento en un 90% en las células Vero 76 a una dosis de 1,1 μ g/mL debido a la unión con la glicoproteína (S).

Mientras que, O'Keefe et al., (2010) describieron las propiedades de griffithsin (GRFT) que fue capaz de inhibir el efecto citopático del SARS-CoV en las células Vero 76 con un valor de EC₅₀ de 0,51 μ g/mL frente SARS-CoV (cepa Urbani), esta actividad podría atribuirse a las interacciones multivalentes que los tres sitios independientes de unión a los carbohidratos proporcionan a la GRFT. Además, este compuesto tuvo una baja toxicidad debido a su alto índice de especificidad (30-3100), lo que le convierte en un candidato para la realización de estudios *in vivo* (C. Lee, 2019).

Otros metabolitos secundarios

De igual forma, varios autores destacan el potencial antiviral de algunos metabolitos como por ejemplo J. Y. Park et al., (2016) reportó la inhibición en la actividad de la 3CLpro del SARS-CoV en un 40% mediante el empleo de cuatro cumarinas psoraleno, bergapteno, xantotoxina y isopimpinellina a una concentración de 200 μ M. A su vez, la cumarina psoralidina mostró una inhibición mixta de tipo I frente a la proteasa de tipo papaína PLpro a una concentración de 4,2 μ M (D. W. Kim et al., 2014) y adicionalmente este derivado se destaca por sus propiedades antioxidantes (Jiangning et al., 2005). Mediante el fraccionamiento guiado por bioensayo del extracto metanólico de frutas de *Tribulus terrestris* se aisló seis amidas cinámicas las cuales presentan el mismo

mecanismo de acción del estudio anterior con valores de IC₅₀ entre 15,8 y 70,1 μ M (Song et al., 2014).

Por otro lado, al analizar 312 hierbas medicinales chinas, Ho et al., (2007) reportaron la actividad de las antraquinonas emodina y promazina por su capacidad de bloquear la interacción entre la proteína S y el ACE2 debido a la unión de sus cadenas laterales con el complejo. J.-Y. Park et al., (2012) aislaron nueve diaril-heptanoides del extracto etanólico de la corteza de *Alnus japonica* de los cuales el compuesto hirsutenona mostró la mayor actividad inhibitoria frente a la PLpro con una IC₅₀ de 4,1 μ M. Adicionalmente, este compuesto destaca por sus propiedades anticancerígenas (C. S. Lee et al., 2012). Finalmente, Wen et al., (2007) reportaron la capacidad de inhibir la replicación viral por parte del lignano savinin en las células Vero E6 a la concentración 1,3 μ M debido a su acción frente a la proteasa 3CLpro (K_i= 9,1 μ M).

MERS-CoV y otros coronavirus

En relación con demás tipos de coronavirus que afectan al ser humano, se han realizados varios estudios en los que se investiga sobre la acción inhibitoria *in vitro* de compuestos naturales. Con respecto al MERS-CoV, Millet et al., (2016) emplearon la lectina GFRT para disminuir su infectividad en las líneas celulares (Huh-7, MRC-5 y Vero-81) la cual produjo una inhibición del 90% para la concentración de 2 μ g/mL en todas las células. Por otro lado, Müller et al., (2018) evaluaron la capacidad del silvestrol para inhibir la infección por los virus MERS-CoV y HCoV-229E en las células MCR5 y reportaron valores de EC₅₀ de 1,3 y 3 nM, respectivamente. El mecanismo de acción de este compuesto se atribuyó a la inhibición de la expresión de las proteínas estructurales y no estructurales de CoV (N, nsp8). Además, se ha demostrado que este compuesto ejerce una actividad antiviral frente a varios virus de ARN debido a su división de la helicasa eIF4A (Henss et al., 2018).

En otro estudio se demostró la eficacia de los extractos hidrometanólicos de las hojas de *Morus spp.* para inhibir la infección frente al HCoV-229E en las células L-132 (Thabti et al., 2020).

Finalmente, con relación al coronavirus HCoV-OC43 solo se encontraron dos estudios de los cuales, en el primero se demostró el efecto protector de los alcaloides bis-bencilisoquinolina tetrandrina (TET), fangchinolina (FAN) y cefarantina (CEP) en la inhibición de la línea celular MCR5 mediante la disminución de la expresión de las proteínas virales S y N a una concentración de 5 μ M y a través de la activación de la vía de señalización MAPK (D. E. Kim et al., 2019). En el segundo estudio Weng et al., (2019) reportaron el efecto antiviral del extracto etanólico del tallo de *Sambucus Formosana* Nakai y de sus componentes (ácido cafeico y ácido clorogénico) frente al HCoV-NL63 en la línea celular LLC-MK2 los cuales bloquean la unión viral e inhiben su replicación.

4. CONCLUSIONES

Los extractos funcionales así como sus compuestos purificados: ácido cafeico, xantoangelol B, isobavachalcona, psoralidina, hirsutenona, hirsutanonol, 3 β -friedelanol, silvestrol, amentoflavona, ferruginol, savinin, ácido betulínico, urtica dioica, griffithsia, taraxerol y otros son una fuente de materia prima prometedora que podrían emplearse como arsenal terapéutico para el tratamiento de las infecciones causadas por los coronavirus, por lo que se requieren de estudios en modelos *in vivo* y la evaluación de sus propiedades farmacocinéticas y farmacodinámicas con la finalidad de asegurar su aplicación en la práctica clínica.

5. REFERENCIAS

- Aanouz, I., Belhassan, A., El-Khatabi, K., Lakhliifi, T., El-Idrissi, M., & Bouachrine, M. (2020). Moroccan Medicinal plants as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease: Computational investigations. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1–9. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1758790>
- Al-Tawfiq, J. A., & Memish, Z. A. (2014). Middle East respiratory syndrome coronavirus: Epidemiology and disease control measures. *Infection and Drug Resistance*, 7, 281–287. <https://doi.org/10.2147/IDR.S51283>
- Aldeghi, M., Heifetz, A., Bodkin, M. J., Knapp, S., & Biggin, P. C. (2016). Accurate calculation of the absolute free energy of binding for drug molecules. *Chemical Science*, 7(1), 207–218. <https://doi.org/10.1039/c5sc02678d>
- Báez-Santos, Y. M., St. John, S. E., & Mesecar, A. D. (2015). The SARS-coronavirus papain-like protease: Structure, function and inhibition by designed antiviral compounds. *Antiviral Research*, 115, 21–38. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2014.12.015>
- Burton, R. E., & Keblner, R. W. (1960). The “half-life” of some scientific and technical literatures. *American Documentation*, 11(1), 18–22. <https://doi.org/10.1002/asi.5090110105>
- Capell, Teresa, Richard M. Twyman, Victoria Armario-Najera, Julian K. C. Ma, Stefan Schillberg, and Paul Christou. 2020. Potential Applications of Plant Biotechnology against SARS-CoV-2. *Trends in Plant Science*, 25(7), 635–43. <https://doi.org/10.1016/j.tplants.2020.04.009>
- Chang, F. R., Yen, C. T., Ei-Shazly, M., Lin, W. H., Yen, M. H., Lin, K. H., & Wu, Y. C. (2012). Anti-human coronavirus (anti-HCoV) triterpenoids from the leaves of *Euphorbia neriifolia*. *Natural Product Communications*, 7(11), 1415–1417. <https://doi.org/10.1177/1934578x1200701103>
- Cho, J. K., Curtis-Long, M. J., Lee, K. H., Kim, D. W., Ryu, H. W., Yuk, H. J., & Park, K. H. (2013). Geranylated flavonoids displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the fruits of *Paulownia tomentosa*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 21(11), 3051–3057. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2013.03.027>
- Daczkowski, C. M., Dzimianski, J. V., Clasman, J. R., Goodwin, O., Mesecar, A. D., & Pegan, S. D. (2017). Structural Insights into the Interaction of Coronavirus Papain-Like Proteases and Interferon-Stimulated Gene Product 15 from Different Species. *Journal of Molecular Biology*, 429(11), 1661–1683. <https://doi.org/10.1016/j.jmb.2017.04.011>
- Faridi, U. (2018). Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV): Impact on Saudi Arabia, 2015. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(7), 1402–1405. <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2016.09.020>
- Fehr, A. R., & Perlman, S. (2015). Coronaviruses: An overview of their replication and pathogenesis. *Coronaviruses: Methods and Protocols*, 1282, 1–23. https://doi.org/10.1007/978-1-4939-2438-7_1
- Gupta, M. K., Vemula, S., Donde, R., Gouda, G., Behera, L., & Vadde, R. (2020). In-silico approaches to detect inhibitors of the human severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1751300>
- Gurung, A. B., Ali, M. A., Lee, J., Farah, M. A., & Al-Anazi, K. M. (2020). Unravelling lead antiviral phytochemicals for the inhibition of SARS-CoV-2 Mpro enzyme through in silico approach. *Life Sciences*, 255, 117831. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2020.117831>
- Gyebi, G. A., Ogunro, O. B., Adegunloye, A. P., Ogunyemi, O. M., & Afolabi, S. O. (2020). Potential Inhibitors of Coronavirus 3-Chymotrypsin-Like Protease (3CL pro): An in silico screening of Alkaloids and Terpenoids from African medicinal plants. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1–19. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1764868>

- Henss, L., Scholz, T., Grünweller, A., & Schnierle, B. S. (2018). Silvestrol inhibits chikungunya virus replication. *Viruses*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/v10110592>
- Ho, T. Y., Wu, S. L., Chen, J. C., Li, C. C., & Hsiang, C. Y. (2007). Emodin blocks the SARS coronavirus spike protein and angiotensin-converting enzyme 2 interaction. *Antiviral Research*, 74(2), 92–101. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2006.04.014>
- Hong, E. H., Song, J. H., Kang, K. Bin, Sung, S. H., Ko, H. J., & Yang, H. (2015). Anti-influenza activity of betulinic acid from Zizyphus Jujuba on influenza A/PR/8 virus. *Biomolecules and Therapeutics*, 23(4), 345–349. <https://doi.org/10.4062/biomolther.2015.019>
- Jiangning, G., Xinchu, W., Hou, W., Qinghua, L., & Kaishun, B. (2005). Antioxidants from a Chinese medicinal herb - Psoralea corylifolia L. *Food Chemistry*, 91(2), 287–292. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2004.04.029>
- Joshi, R. S., Jagdale, S. S., Bansode, S. B., Shankar, S. S., Tellis, M. B., Pandya, V. K., Chugh, A., Giri, A. P., & Kulkarni, M. J. (2020). Discovery of Potential Multi-Target-Directed Ligands by Targeting Host-specific SARS-CoV-2 Structurally Conserved Main Protease. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 1–16. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1760137>
- Kar, P., Sharma, N. R., Singh, B., Sen, A., & Roy, A. (2020). Natural compounds from Clerodendrum spp. as possible therapeutic candidates against SARS-CoV-2: An in silico investigation. *Journal of Biomolecular Structure & Dynamics*, 1–12. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1780947>
- Kim, D. E., Min, J. S., Jang, M. S., Lee, J. Y., Shin, Y. S., Park, C. M., Song, J. H., Kim, H. R., Kim, S., Jin, Y. H., & Kwon, S. (2019). Natural bis-benzylisoquinoline alkaloids-tetrandrine, fangchinoline, and cepharanthine, inhibit human coronavirus oc43 infection of mrc-5 human lung cells. *Biomolecules*, 9(11), 696. <https://doi.org/10.3390/biom9110696>
- Kim, D. W., Seo, K. H., Curtis-Long, M. J., Oh, K. Y., Oh, J. W., Cho, J. K., Lee, K. H., & Park, K. H. (2014). Phenolic phytochemical displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the seeds of Psoralea corylifolia. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 29(1), 59–63. <https://doi.org/10.3109/14756366.2012.753591>
- Kumaki, Y., Wandersee, M. K., Smith, A. J., Zhou, Y., Simmons, G., Nelson, N. M., Bailey, K. W., Vest, Z. G., Li, J. K. K., Chan, P. K. S., Smee, D. F., & Barnard, D. L. (2011). Inhibition of severe acute respiratory syndrome coronavirus replication in a lethal SARS-CoV BALB/c mouse model by stinging nettle lectin, Urtica dioica agglutinin. *Antiviral Research*, 90(1), 22–32. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2011.02.003>
- Kumar, A., Choudhir, G., Shukla, S. K., Sharma, M., Tyagi, P., Bhushan, A., & Rathore, M. (2020). Identification of phytochemical inhibitors against main protease of COVID-19 using molecular modeling approaches. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1–11. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1772112>
- Lee, C. (2019). Griffithsin, a highly potent broad-spectrum antiviral lectin from red algae: From discovery to clinical application. *Marine Drugs*, 17(10). <https://doi.org/10.3390/md17100567>
- Lee, C. S., Jang, E. R., Kim, Y. J., Myung, S. C., Kim, W., & Lee, M. W. (2012). Diarylheptanoid hirsutenone enhances apoptotic effect of TRAIL on epithelial ovarian carcinoma cell lines via activation of death receptor and mitochondrial pathway. *Investigational New Drugs*, 30(2), 548–557. <https://doi.org/10.1007/s10637-010-9601-5>
- Li, F., Song, X., Su, G., Wang, Y., Wang, Z., Jia, J., Qing, S., Huang, L., Wang, Y., Zheng, K., & Wang, Y. (2019). Amentoflavone inhibits HSV-1 and ACV-resistant strain infection by suppressing viral early infection. *Viruses*, 11(5). <https://doi.org/10.3390/v11050466>
- Luk, H. K. H., Li, X., Fung, J., Lau, S. K. P., & Woo, P. C. Y. (2019). Molecular epidemiology, evolution and phylogeny of SARS coronavirus. *Infection, Genetics and Evolution*, 71, 21–30. <https://doi.org/10.1016/j.meegid.2019.03.001>
- Maeda, T., Yoshinaka, Y., Yonemoto, Y., Higuchi, H., Kitabayashi, T., & Hattori, K. (2011). Anti SARS-CoV Activity of Extracts from Japanese Pepper (Zanthoxylum piperitum (L.) DC. f. inerme Makino). *Horticultural Research (Japan)*, 10(2), 267–272. <https://doi.org/10.2503/hrj.10.267>
- Millet, J. K., Séron, K., Labitt, R. N., Danneels, A., Palmer, K. E., Whittaker, G. R., Dubuisson, J., & Belouzard, S. (2016). Middle East respiratory syndrome coronavirus infection is inhibited by griffithsin. *Antiviral Research*, 133, 1–8. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.07.011>
- Miranda-Sapla, M. M., Tomiotto-Pellissier, F., Assolini, J. P., Carloto, A. C. M., Bortoleti, B. T. da S., Gonçalves, M. D., Tavares, E. R., Rodrigues, J. H. da S., Simão, A. N. C., Yamauchi, L. M., Nakamura, C. V., Verri, W. A., Costa, I. N., Conchon-Costa, I., & Pavanelli, W. R. (2019). trans-Chalcone modulates Leishmania amazonensis infection in vitro by Nrf2 overexpression affecting iron availability. *European Journal of Pharmacology*, 853, 275–288. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2019.03.049>
- Mizar, P., Arya, R., Kim, T., Cha, S., Ryu, K. S., Yeo, W. S., Bae, T., Kim, D. W., Park, K. H., Kim, K. K., & Lee, S. S. (2018). Total Synthesis of Xanthoangelol B and Its Various Fragments: Toward Inhibition of Virulence Factor Production of Staphylococcus aureus. *Journal of Medicinal Chemistry*, 61(23), 10473–10487. <https://doi.org/10.1021/acs.jmedchem.8b01012>
- Müller, C., Schulte, F. W., Lange-Grünweller, K., Obermann, W., Madhugiri, R., Pleschka, S., Ziebuhr, J., Hartmann, R. K., & Grünweller, A. (2018). Broad-spectrum antiviral activity of the eIF4A inhibitor silvestrol against corona- and picornaviruses. *Antiviral Research*, 150, 123–129. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2017.12.010>

- O'Keefe, B. R., Giomarelli, B., Barnard, D. L., Shenoy, S. R., Chan, P. K. S., McMahon, J. B., Palmer, K. E., Barnett, B. W., Meyerholz, D. K., Wohlford-Lenane, C. L., & McCray, P. B. (2010). Broad-Spectrum In Vitro Activity and In Vivo Efficacy of the Antiviral Protein Griffithsin against Emerging Viruses of the Family Coronaviridae. *Journal of Virology*, 84(5), 2511–2521. <https://doi.org/10.1128/jvi.02322-09>
- OMS. (2020, May 2). Nuevo coronavirus 2019. https://www.who.int/es/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019?gclid=EAIaIQobChMI2dGa3LbI6QIVVbLVCh0xwwIvEAAAYASAAEgI0OvD_BwE
- Parasuraman, S., Thing, G. S., & Dhanaraj, S. A. (2014). Polyherbal formulation: Concept of ayurveda. *Pharmacognosy Reviews*, 8(16), 73–80. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.134229>
- Park, J.-Y., Jeong, H. J., Kim, J. H., Kim, Y. M., Park, S.-J., Kim, D., Park, K. H., Lee, W. S., & Ryu, Y. B. (2012). Diarylheptanoids from *Alnus japonica* Inhibit Papain-Like Protease of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 35(11), 2036–2042. <https://doi.org/10.1248/bpb.b12-00623>
- Park, J. Y., Ko, J. A., Kim, D. W., Kim, Y. M., Kwon, H. J., Jeong, H. J., Kim, C. Y., Park, K. H., Lee, W. S., & Ryu, Y. B. (2016). Chalcones isolated from *Angelica keiskei* inhibit cysteine proteases of SARS-CoV. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry*, 31(1), 23–30. <https://doi.org/10.3109/14756366.2014.1003215>
- Patil, V., Patil, S. A., Patil, R., Bugarin, A., Beaman, K., & Patil, S. A. (2018). Exploration of (hetero)aryl Derived Thienylchalcones for Antiviral and Anticancer Activities. *Medicinal Chemistry*, 15(2), 150–161. <https://doi.org/10.2174/1573406414666180524074648>
- Peiris, J. S. M., Yuen, K. Y., Osterhaus, A. D. M. E., & Stöhr, K. (2003). The Severe Acute Respiratory Syndrome. *New England Journal of Medicine*, 349(25), 2431–2441. <https://doi.org/10.1056/NEJMra032498>
- Quiros Roldan, E., Biasiotto, G., Magro, P., & Zanella, I. (2020). The possible mechanisms of action of 4-aminoquinolines (chloroquine/hydroxychloroquine) against Sars-Cov-2 infection (COVID-19): A role for iron homeostasis? *Pharmacological Research*, 158, 104904. <https://doi.org/10.1016/j.phrs.2020.104904>
- Ramos, J. M., González-Alcaide, G., & Gutiérrez, F. (2016). Bibliometric analysis of the Spanish scientific production in Infectious Diseases and Microbiology. *Enfermedades Infecciosas y Microbiología Clínica*, 34(3), 166–176. <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2015.04.007>
- Rasool, N., Akhtar, A., & Hussain, W. (2020). Insights into the inhibitory potential of selective phytochemicals against Mpro of 2019-nCoV: a computer-aided study. *Structural Chemistry*, 31, 1777–1783. <https://doi.org/10.1007/s11224-020-01536-6>
- Roa-Linares, V. C., Brand, Y. M., Agudelo-Gomez, L. S., Tangarife-Castaño, V., Betancur-Galvis, L. A., Gallego-Gomez, J. C., & González, M. A. (2016). Anti-herpetic and anti-dengue activity of abietane ferruginol analogues synthesized from (+)-dehydroabietylamine. *European Journal of Medicinal Chemistry*, 108, 79–88. <https://doi.org/10.1016/j.ejmech.2015.11.009>
- Ryu, Y. B., Jeong, H. J., Kim, J. H., Kim, Y. M., Park, J. Y., Kim, D., Nguyen, T. T. H., Park, S. J., Chang, J. S., Park, K. H., Rho, M. C., & Lee, W. S. (2010). Biflavonoids from *Torreya nucifera* displaying SARS-CoV 3CLpro inhibition. *Bioorganic and Medicinal Chemistry*, 18(22), 7940–7947. <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.09.035>
- Ryu, Y. B., Park, S. J., Kim, Y. M., Lee, J. Y., Seo, W. D., Chang, J. S., Park, K. H., Rho, M. C., & Lee, W. S. (2010). SARS-CoV 3CLpro inhibitory effects of quinone-methide triterpenes from *Tripterygium regelii*. *Bioorganic and Medicinal Chemistry Letters*, 20(6), 1873–1876. <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2010.01.152>
- Sampangi-Ramaiah, M.H., Vishwakarma, R., & Shaanker, R.U. (2020). Molecular docking analysis of selected natural products from plants for inhibition of SARS-CoV-2 main protease. *Current Science*, 118(7), 1087–1092. <http://sts.bioe.uic.edu/castp/index.html?3iggg>
- Schoeman, D., & Fielding, B. C. (2019). Coronavirus envelope protein: Current knowledge. *Virology Journal*, 16(1), 1–22. <https://doi.org/10.1186/s12985-019-1182-0>
- Shang, J., Ye, G., Shi, K., Wan, Y., Luo, C., Aihara, H., Geng, Q., Auerbach, A., & Li, F. (2020). Structural basis of receptor recognition by SARS-CoV-2. *Nature*, 581(7807). <https://doi.org/10.1038/s41586-020-2179-y>
- Song, Y. H., Kim, D. W., Curtis-Long, M. J., Yuk, H. J., Wang, Y., Zhuang, N., Lee, K. H., Jeon, K. S., & Park, K. H. (2014). Papain-like protease (PLpro) inhibitory effects of cinnamic amides from *Tribulus terrestris* fruits. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 37(6), 1021–1028. <https://doi.org/10.1248/bpb.b14-00026>
- Tariq, S., Wani, S., Rasool, W., Shafi, K., Bhat, M. A., Prabhakar, A., Shalla, A. H., & Rather, M. A. (2019). A comprehensive review of the antibacterial, antifungal and antiviral potential of essential oils and their chemical constituents against drug-resistant microbial pathogens. *Microbial Pathogenesis*, 134, 103580. <https://doi.org/10.1016/j.micpath.2019.103580>
- Thabti, I., Albert, Q., Philippot, S., Dupire, F., Westerhuis, B., Fontanay, S., Risler, A., Kassab, T., Elfalleh, W., Aferchichi, A., & Varbanov, M. (2020). Advances on Antiviral Activity of *Morus* spp. Plant Extracts: Human Coronavirus and Virus-Related Respiratory Tract Infections in the Spotlight. *Molecules*, 25(8), 1876. <https://doi.org/10.3390/molecules25081876>
- Thuy, B. T. P., My, T. T. A., Hai, N. T. T., Hieu, L. T., Hoa, T. T., Thi Phuong Loan, H., Triet, N. T., Anh, T. T. Van, Quy, P. T., Tat, P. Van, Hue, N. Van, Quang, D. T., Trung, N. T., Tung, V. T., Huynh, L. K., & Nhung, N. T. A. (2020). Investigation into SARS-CoV-2 Resistance of Compounds in Garlic Essential Oil. *ACS Omega*, 5(14), 8312–8320. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00772>
- Vellingiri, B., Jayaramayya, K., Iyer, M., Narayanasamy, A., Govindasamy, V., Giridharan, B., Ganesan, S., Venugopal, A., Venkatesan, D., Ganesan, H., Rajagopalan, K., Rahman, P. K. S. M., Cho, S. G., Kumar, N. S., &

- Subramaniam, M. D. (2020). COVID-19: A promising cure for the global panic. *Science of the Total Environment*, 725, 138277. <https://doi.org/10.1016/j.scitotenv.2020.138277>
- Von Itzstein, M., Wu, W. Y., Kok, G. B., Pegg, M. S., Dyason, J. C., Jin, B., Phan, T. Van, Smythe, M. L., White, H. F., Oliver, S. W., Colman, P. M., Varghese, J. N., Ryan, D. M., Woods, J. M., Bethell, R. C., Hotham, V. J., Cameron, J. M., & Penn, C. R. (1993). Rational design of potent sialidase-based inhibitors of influenza virus replication. *Nature*, 363(6428), 418–423. <https://doi.org/10.1038/363418a0>
- Wahedi, H. M., Ahmad, S., & Abbasi, S. W. (2020). Stilbene-based natural compounds as promising drug candidates against COVID-19. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*, 1–10. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1762743>
- Wang, D., Hu, B., Hu, C., Zhu, F., Liu, X., Zhang, J., Wang, B., Xiang, H., Cheng, Z., Xiong, Y., Zhao, Y., Li, Y., Wang, X., & Peng, Z. (2020). Clinical Characteristics of 138 Hospitalized Patients with 2019 Novel Coronavirus-Infected Pneumonia in Wuhan, China. *JAMA - Journal of the American Medical Association*, 323(11), 1061–1069. <https://doi.org/10.1001/jama.2020.1585>
- Wen, C. C., Kuo, Y. H., Jan, J. T., Liang, P. H., Wang, S. Y., Liu, H. G., Lee, C. K., Chang, S. T., Kuo, C. J., Lee, S. S., Hou, C. C., Hsiao, P. W., Chien, S. C., Shyur, L. F., & Yang, N. S. (2007). Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Medicinal Chemistry*, 50(17), 4087–4095. <https://doi.org/10.1021/jm070295s>
- Weng, J. R., Lin, C. S., Lai, H. C., Lin, Y. P., Wang, C. Y., Tsai, Y. C., Wu, K. C., Huang, S. H., & Lin, C. W. (2019). Antiviral activity of Sambucus Formosana Nakai ethanol extract and related phenolic acid constituents against human coronavirus NL63. *Virus Research*, 273, 197767. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2019.197767>
- Yin, D., & Chen, K.L. (2009). Study on the inhibitory action on CVB3 replication in vitro by the extracts from Selaginella moellendorfii Hieron. *Chinese Journal of Hospital Pharmacy*, 29, 349–352. http://en.cnki.com.cn/Article_en/CJFDTotat-ZGYZ200904004.htm
- Yu, J. wang, Wang, L., & Bao, L. dao. (2020). Exploring the active compounds of traditional Mongolian medicine in intervention of novel coronavirus (COVID-19) based on molecular docking method. *Journal of Functional Foods*, 71. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104016>
- Yu, R., Chen, L., Lan, R., Shen, R., & Li, P. (2020). Computational screening of antagonists against the SARS-CoV-2 (COVID-19) coronavirus by molecular docking. *International Journal of Antimicrobial Agents*, 106012. <https://doi.org/10.1016/j.ijantimicag.2020.106012>
- Zhang, D. hai, Wu, K. lun, Zhang, X., Deng, S. qiong, & Peng, B. (2020). In silico screening of Chinese herbal medicines with the potential to directly inhibit 2019 novel coronavirus. *Journal of Integrative Medicine*, 18(2), 152–158. <https://doi.org/10.1016/j.joim.2020.02.005>
- Zheng, M., & Song, L. (2020). Novel antibody epitopes dominate the antigenicity of spike glycoprotein in SARS-CoV-2 compared to SARS-CoV. *Cellular and Molecular Immunology*, 17(5), 536–538. <https://doi.org/10.1038/s41423-020-0385-z>
- Zhou, Y., Lu, K., Pfefferle, S., Bertram, S., Glowacka, I., Drosten, C., Pöhlmann, S., & Simmons, G. (2010). A Single Asparagine-Linked Glycosylation Site of the Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus Spike Glycoprotein Facilitates Inhibition by Mannose-Binding Lectin through Multiple Mechanisms. *Journal of Virology*, 84(17), 8753–8764. <https://doi.org/10.1128/jvi.00554-10>
- Zhuang, M., Jiang, H., Suzuki, Y., Li, X., Xiao, P., Tanaka, T., Ling, H., Yang, B., Saitoh, H., Zhang, L., Qin, C., Sugamura, K., & Hattori, T. (2009). Procyanidins and butanol extract of Cinnamomi Cortex inhibit SARS-CoV infection. *Antiviral Research*, 82(1), 73–81. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2009.02.001>

Tabla 1. Características de los 32 estudios sobre las plantas y sus derivados frente a los coronavirus

Cepa viral	Líneas celulares	Método de ensayo	Especies de plantas	Parte de la planta	Compuesto aislado	IC ₅₀ o EC ₅₀ (μM - μg/mL)	SI (índice selectivo)	Mecanismo de acción	Referencia
SARS-CoV 2, SARCS-CoV y MERS-CoV	No aplicable para este estudio	Modelado molecular por computador	<i>Strychnos usambarensis</i> <i>Cryptolepis sanguinolenta</i> <i>Bisnorterpenos spp.</i> <i>Cassia siamea</i> <i>Cryptolepis sanguinolenta</i> <i>Bisnorterpenos spp.</i> <i>Cogniauxia podolaena</i>	No hay datos	10-hidroxi usambarensis criptoquindolina 6-oxoisoiguesterina 22-hidroxi-hopan-3-ona criptospirolepina isoiguesterina ácido 20-epibronólico	No aplicable para este estudio	No aplicable para este estudio	Inhibición de la actividad de la proteasa 3CLpro	Gyebi et al., 2020
SARS-CoV-2	No aplicable para este estudio	Modelado molecular por computador	<i>Belamcanda chinensis</i> <i>Macaranga tanarius</i> <i>Viburnum odoratissimum</i>	No hay datos	belachinal macaflavanona E vibsanol B	No aplicable para este estudio	No aplicable para este estudio	Inhibición de la proteína E	Gupta et al., 2020
SARS-CoV-2 proteasa principal (PDB6LU7)	No aplicable para este estudio	Cromatografía (GC – MS) y modelado molecular	<i>Allium sativum</i> L.	Extracto del aceite esencial	disulfuro de alilo, trisulfuro de alilo, allyl (E)-1-propenyl disulfide, alil metil trisulfuro, tetrasulfuro de dialilo, 1,2-ditiole, disulfuro de alilo (Z) -1-propenilo, 2-vinil-4H-1,3-ditiina, 3-vinil-1,2-ditiaciclohex-4-eno, carvona, trisulfuro, 2-propenil propilo, metil alil disulfuro, alcohol de diacetona, trisulfuro, (1E) -1-propenilo 2-propenilo, sulfuro de alilo, 1-propenil metil disulfuro, trisulfuro, (1Z) -1-propenilo 2-propenilo	No aplicable para este estudio	No aplicable para este estudio	Inhibe la proteasa principal y se une al receptor ACE2	Thuy et al., 2020
SARS-CoV-2	No aplicable para este estudio	Cromatografía (GC – MS) y modelado molecular	<i>Clerodendrum spp.</i>	Extracto metanólico	taraxerol friedelin estigmasterol	No aplicable para este estudio	No aplicable para este estudio	Los compuestos inhiben la proteína S, Mpro y RdRP	Kar et al., 2020
SARS-CoV-2	No aplicable para este estudio	Modelado molecular por computador	Las estructuras químicas de los estilbenos de plantas naturales se obtuvieron de la base de datos ChemSpider	No hay datos	trans-resveratrol 392875 pterostilbeno 4445042 resveratrol 445154 cis-resveratrol 1265933 pinosilvin 4444110 piceatannol 581006	No aplicable para este estudio	No aplicable para este estudio	Todos los compuestos se unen firmemente al complejo de la proteína S-ACE2 a través de múltiples y fuertes interacciones de enlace de hidrógeno	Wahedi et al., 2020
SARS-CoV-2	No aplicable para este estudio	Modelado molecular por computador	<i>Forsythia</i>	No hay datos	phillyrin ácido clorogénico lonicera	No aplicable para este estudio	No aplicable para este estudio	Los compuestos se unen a la ACE2 lo que inhibe la unión de la proteína S	Yu et al., 2020

SARS-CoV-2	No aplicable para este estudio	Modelado molecular por computador	<i>Lauris Nobilis L.</i> <i>Nerium Oleander</i> <i>Crocus Sativus L.</i>	No hay datos	β -eudesmol digitoxigenina crocin	No aplicable para este estudio	No aplicable para este estudio	Inhibición de la proteasa principal 2019-nCoV	Aanouz et al., 2020
SARS-CoV-2	No aplicable para este estudio	Modelado molecular por computador	Descargados de la base de datos PubChem	No hay datos	ácido ursólico carvacrol ácido oleanólico	No aplicable para este estudio	No aplicable para este estudio	Los compuestos inhiben a la proteasa Mpro	Kumar et al., 2020
SARS-CoV-2	No aplicable para este estudio	Modelado molecular por computador	Descargados de la base de datos PubChem	No hay datos	robustone schizolaenone B osajin isosilybina A silybina A silydianina isopomiferin	No aplicable para este estudio	No aplicable para este estudio	Los compuestos inhiben a la proteasa Mpro	Rasool et al., 2020
SARS-CoV-2	No aplicable para este estudio	Modelado molecular por computador	Descargados de la base de datos PubChem	No hay datos	δ -viniferin micricitrina taiwanhomoflavona A lactucopicrin 15-oxalato nympholide A afzelin biorobin hesperidina phyllaemblicin B	No aplicable para este estudio	No aplicable para este estudio	Los compuestos inhiben a la MPro, RdRp y se unen a la ACE2	Joshi et al., 2020
SARS-Cov-2 SARS-CoV MERS-CoV	No aplicable para este estudio	Modelado molecular por computador	Seleccionados de la búsqueda bibliográfica	No hay datos	bonducellpin D	No aplicable para este estudio	No aplicable para este estudio	El compuesto inhibe a la proteasa Mpro	Gurung et al., 2020
SARS-CoV-2	No aplicable para este estudio	Modelado molecular por computador	Veinte y seis hierbas tradicionales que pueden contener dos o más compuestos antivirales	No hay datos	ácido betulínico cumaroiltiramina criptotanshinona desmetoxireserpina ácido dihomog- γ -linolénico dihidrotanshinona I kaempferol moupinamida N-cis-feruloiltiramina quercetina sugiol tanshinona IIa	No aplicable para este estudio	No aplicable para este estudio	Inhibición de las proteasas 3CLpro y PL pro	Zhang et al., 2020

POTENCIAL USO TERAPÉUTICO DE LAS PLANTAS MEDICINALES Y SUS DERIVADOS FRENTE A LOS CORONAVIRUS

SARS-CoV-2	No aplicable para este estudio	Modelado molecular por computador	<i>Coriandrum sativum</i> <i>Glycyrrhiza glabra</i> <i>Brassica</i> <i>Malus domestica</i> <i>Fagopyrum esculentum</i> <i>Nigella sativa</i> <i>Thymus vulgaris</i>	aceite esencial regaliz regaliz hojas y tallos cáscara alforfón comino negro tomillo	coriandrina glabridina glicirricina glucobrassicinina ácido ursólico quercetina hederagenina ácido oleanólico	No aplicable para este estudio	No aplicable para este estudio	Acción dirigida a las proteasas 6LU7 y 6Y2E	Sampangi-Ramaiah et al., 2020
HCoV- 229E	L-132	Método CPE	<i>Morus alba</i> var. <i>alba</i> <i>Morus alba</i> var. <i>rosa</i> <i>Morus rubra</i>	hojas de los árboles	extracto acuoso extracto metanólico extracto acuoso extracto metanólico extracto acuoso	1,88 ± 0,67 1,05 ± 0,59 2,24 ± 0,65 1,19 ± 0,60 2,00 ± 0,50	No hay datos	Los componentes activos presentes en los extractos inhiben la interacción entre los sitios de unión del virus a las células huésped	Thabti et al., 2020
HCoV-OC43	MRC-5	Ensayo de MTS	<i>Stephania tetrandra</i>	alcaloides de bis-bencilisoquinolina comprados	TET FAN CEP	0,33 ± 0,03 1,01 ± 0,07 0,83 ± 0,07	40,19 11,46 13,63	Supresión de la replicación viral e inhibición de las proteínas virales S y N	D. E. Kim et al., 2019
HCoV-NL63	LLC-MK2	Ensayo en placa	<i>Sambucus Formosana</i> <i>Nakai</i>	tallo	extracto etanólico - ácido cafeico - ácido clorogénico	4,67 ± 1,21 5,40 ± 1,20 44,38 ± 3,60	No hay datos	Reducción del rendimiento y de la unión viral al hospedador	Weng et al., 2019
MERS-CoV HCoV-229E	MRC-5	Ensayo en placa	<i>Aglaia spp.</i>	comprado	silvestrol	1,3 nM 3 nM	>7690 >3330	Inhibe la expresión de proteínas estructurales y no estructurales de CoV (N, nsp8) y la formación de RTC	Müller et al., 2018
MERS-CoV	Huh-7 MRC-5 Vero-81	Ensayos de microscopía de IF	<i>Griffithsia spp.</i>	comprado	GRFT	0,125 – 2,0	No hay datos	Inhibición de la proteína S	Millet et al., 2016
SARS-CoV	Expresión de proteínas en <i>E. coli</i>	Cell-free trans-cleavage inhibition assay	<i>Angelica keiskei</i>	extracto etanólico de las hojas	xantoangelol B	11,4 ± 1,4 (3CL) 1,2 ± 0,4 (PL)	No hay datos	Inhibición de la proteasa 3CLpro y PLpro	J.Y. Park et al., 2016
SARS-CoV	Expresión de proteínas en <i>E. coli</i>	Ensayo de inhibición de PLpro	<i>Psoralea corylifolia</i>	semillas	extracto etanólico - bavachinin - neobavaisoflavona - isobavachalcona - 4'-O-metil bavachalcona - psoralidina - corilifol A	15 38,4 ± 2,4 18,3 ± 1,1 7,3 ± 0,8 10,1 ± 1,2 4,2 ± 1,0 32,3 ± 3,2	No hay datos	Inhibición de la proteasa PLpro	D. W. Kim et al., 2014

SARS-CoV	Expresión de proteínas en <i>E. coli</i>	Ensayo de inhibición de PLpro	<i>Tribulus terrestris</i>	Extracto metanólico de las frutas	N-trans-feruloil-octopamina N-trans-cafeoil tiramina terresttrimina N-trans-feruloil-tiramina terrestriamida N-trans-cumaroil-tiramina	44,4±0,6 38,8±0,4 70,1±0,7 21,5±0,5 26,6±0,5 15,8±0,6	No hay datos	Inhibición de la proteasa PLpro	Song et al., 2014
SARS-CoV	Expresión de proteínas en <i>E. coli</i>	Ensayo de inhibición de PLpro	<i>Paulownia tomentosa</i>	Extracto metanólico de las frutas	tomentina A tomentina B tomentina C tomentina D tomentina E 3'-O-metildiplacol 4'-O-metildiplacol 3'-O-metildiplacona 4'-O-metildiplacona mimulona diplacona 6-geranilo-4',5,7-trihidroxi-3',5'-dimetoxiflavanona	6,2 ± 0,04 6,1 ± 0,02 11,6 ± 0,13 12,5 ± 0,22 5,0 ± 0,06 9,5 ± 0,10 9,2 ± 0,13 13,2 ± 0,14 12,7 ± 0,19 14,4 ± 0,27 10,4 ± 0,16 13,9 ± 0,18	No hay datos	Inhibición de la proteasa PLpro	Cho et al., 2013
SARS-CoV	Expresión de proteínas en <i>E. coli</i>	Ensayo de inhibición de PLpro	<i>Alnus japonica</i>	Extracto etanólico de la corteza seca	hirsutenona hirsutanono	4,1±0,3 7,8±1,7	No hay datos	Inhibición de la proteasa PLpro	J. Y. Park et al., 2012
SARS-CoV	MRC-5	Ensayo XTT	<i>Euphorbia neritifolia</i> L.	Extracto etanólico de las hojas	actinomicina D 3β-friedelanol 3β-acetoxi friedelane friedelin epitaraxerol	Aumento de la viabilidad celular a 5 µg/mL	No hay datos	Actividad antiviral y aumento de la viabilidad celular	Chang et al., 2012
SARS-CoV	Vero	Ensayo en placa	<i>Zanthoxylum piperitum</i>	Extracto acuoso del pericarpio	PANs	5,5	No hay datos	Inhibición de la síntesis de proteínas	Maeda et al., 2011
SARS-CoV	Vero 76	Ensayo de inhibición CPE/Ensayo de absorción NR	<i>Urtica dioica</i>	Comprado	UDA	2,6 ± 3,7	10,2 ± 5,6	Inhibición de la replicación uniéndose a la glicoproteína S	Kumaki et al., 2011
SARS-CoV	No aplicable para este estudio	Método FRET modificado	<i>Tritergium regelii</i>	Corteza	extracto metanólico - celastrol - pristimerin tingenone - iguesterin	10,3 ± 0,2 5,5 ± 0,7 9,9 ± 0,1 2,6 ± 0,3	No hay datos	Inhibición de la proteasa 3CLpro	Park et al., 2010
SARS-CoV	Vero	Ensayo de inhibición CPE/Ensayo de absorción NR	<i>Griffithsia spp.</i>	producción recombinante en nicotiana benthamiana	GRFT	0,61 (Urbani) 0,61 (Tor-II) 0,78 (CuHK) 1,19 (Frank)	>164 >164 >128 >83	Unión con la proteína S para inhibir la entrada viral	O'Keefe et al., 2010

POTENCIAL USO TERAPÉUTICO DE LAS PLANTAS MEDICINALES Y SUS DERIVADOS FRENTE A LOS CORONAVIRUS

SARS-CoV	No aplicable para este estudio	Ensayo de inhibición de PLpro/Método FRET	<i>Torreya nucifera</i>	extracto etanólico de las hojas	amentoflavona	8,3 ± 1,2	No hay datos	Inhibición de la proteasa 3CLpro	Ryu, Jeong et al., 2010			
SARS-CoV	Vero E6	Ensayo en placa	<i>Cinnamomum spp.</i>	Cinnamomi Cortex CC	extracto de CC	43,1 ± 2,8	8,4	La fracción de butanol de CC inhibió la internalización de TfR que indica la interferencia de la endocitosis dependiente de clatrina	Zhuang et al., 2009			
					extracto de etanol de CC	10,7 ± 0,4	16,9					
					fracción de butanol de CC	7,8 ± 0,3	23,1					
					fracción acuosa de CC	39,7 ± 2,1	9,1					
					procianidina A2	29,9 ± 3,3	37,35					
					procianidina B1	41,3 ± 3,4	15,69					
SARS-CoV	Vero E6	Ensayo de inhibición CPE/Ensayo de inhibición de la replicación viral	<i>Syzygium aromaticum</i>	Caryophylli Flos CF	cinnamtannin B1	32,9 ± 3,9	5,61	Los compuestos savinin y el ácido betulónico inhiben la proteasa 3CL y los otros componentes mostraron inhibir la replicación viral	Wen et al., 2007			
					extracto de CF	50,1 ± 3,5	3,6					
					<i>Chamaecyparis obtusa</i> var. <i>formosana</i>	extracto de acetato de etilo del duramen	ferruginol			1,39	58,0	
						extracto de acetato de etilo del duramen	deshidroabietic-7-one			4,00	76,3	
						extracto de acetato de etilo del duramen	ácido pinusolidico			4,71	>159	
						extracto de acetato de etilo del duramen	savinin			1,13	>667	
extracto de acetato de etilo del duramen	3β,12-diacetoxiaxia-6,8,11,13-tetraeno	1,57	193									
SARS-CoV	Vero E6	Ensayo de inhibición CPE/Ensayo de inhibición de la replicación viral	<i>Cryptomeria japonica</i>	cúrcuma	ácido betulónico	0,63	180	Los compuestos savinin y el ácido betulónico inhiben la proteasa 3CL y los otros componentes mostraron inhibir la replicación viral	Wen et al., 2007			
					7β-hidroxidesoxicryptojaponol	1,15	111					
					curcumina	>10	No hay datos					
					<i>Curcuma longa</i>	extracto acuoso de los tubérculos de la raíz	Radix et Rhizoma Rhei			1 a 10	Inhibición de la unión de la proteína S a la ACE2 de una manera dependiente de la dosis	Ho et al., 2007
						extracto acuoso de los tubérculos de la raíz	Radix Polygoni multiflori			1 a 10		
extracto acuoso de la vid de la plata	Caulis Polygoni multiflori	1 a 10										
comprado	emodina	200										
3CLpro: similar a la quimiotripsina; PLpro: similar a la papaína; Mpro: principal, RdRp: ARN polimerasa dependiente de ARN; E: envelope; S: spike; ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; CPE: efecto citopático; NR: rojo neutro; TET: tetrandrina; FAN: fangchinolina; CEP: cefarantina; RTC: complejos de replicación / transcripción viral; IF: inmunofluorescencia; GRFT: griffithsin; PANs: proantocianidinas; UDA: Urtica dioica aglutinina; TfR: receptor de transferrina; ELISA: ensayo por inmuoabsorción ligado a enzimas, GC-MS: cromatografía de gases-espectrometría de masas												

3CLpro: similar a la quimi tripsina; PLpro: similar a la papaína; Mpro: principal, RdRp: ARN polimerasa dependiente de ARN; E: envelope; S: spike; ACE2: enzima convertidora de angiotensina 2; CPE: efecto citopático; NR: rojo neutro; TET: tetradrina; FAN: fangchinolina; CEP: cefarantina; RTC: complejos de replicación / transcripción viral; IF: inmunofluorescencia; GRFT: griffithsin; PANs: proantocianidinas; UDA: Urtica dioica aglutinina; TfR: receptor de transferrina; ELISA: ensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas, GC-MS: cromatografía de gases-espectrometría de masas