



## EL SILVESTROL COMO AGENTE ANTIVIRAL DE AMPLIO ESPECTRO

Marco Fuel Herrera<sup>1\*</sup> , Sandra Cangui Panchi<sup>2</sup> 

<sup>1</sup>Centro de Investigación Biomédica (CIBM), Universidad de Granada, 18100 Granada, España. E-mail: [marcofh@correo.ugr.es](mailto:marcofh@correo.ugr.es)

<sup>2</sup>Facultad de Ciencias Químicas, Universidad Central del Ecuador, 170129, Quito, Ecuador. E-mail: [spcangui@uce.edu.ec](mailto:spcangui@uce.edu.ec)

\*Autor para la correspondencia: [marcofh@correo.ugr.es](mailto:marcofh@correo.ugr.es)

Recibido: 22-10-2020 / Aceptado: 07-08-2021 / Publicación: 30-08-2021

Editor Académico: Julio Torres 

### RESUMEN

Las enfermedades virales constituyen una de las principales causas de morbilidad y mortalidad a nivel mundial debido a que algunos virus presentan altas tasas de mutación, desarrollan estrategias para evadir el sistema inmune del hospedador y generan mecanismos de resistencia a varios agentes antivirales. A esta problemática se suman los brotes repentinos de virus emergentes, muchos de los cuales carecen de tratamientos eficaces o vacunas. Por lo tanto, se requiere de nuevos agentes antivirales de origen natural como el silvestrol para ofrecer nuevas alternativas de tratamiento. El objetivo de esta revisión fue realizar un análisis crítico de las investigaciones que contenían información sobre la aplicación del silvestrol como agente antiviral frente a varios virus patógenos, para esto se llevó a cabo la búsqueda de publicaciones científicas en cuatro bases de datos (Scopus, Medline, Web of Science y Cochrane Library), empleando descriptores como: "silvestrol", "antiviral agent" y "virus" ajustando la ecuación de búsqueda a cada una de las bases. De los 70 artículos recuperados, tras aplicar los criterios de exclusión e inclusión se seleccionaron 8 artículos en los que se reporta un efecto antiviral del silvestrol al actuar sobre la helicasa ARN eIF4A del huésped e inhibir la traducción viral.

**Palabras clave:** agente antiviral, silvestrol, virus.

## SILVESTROL AS A BROAD-SPECTRUM ANTIVIRAL AGENT

### ABSTRACT

Viral diseases are a major cause of morbidity and mortality worldwide because some viruses have high mutation rates, develop strategies to evade the host immune system, and generate mechanisms of resistance to various antiviral agents. In addition to this problem, there are sudden outbreaks of emerging viruses, many of which lack effective treatments or vaccines. Therefore, new antiviral agents of natural origin such as silvestrol are required to offer new treatment alternatives. The objective of this review was to make a critical analysis of the studies that contained information on the application of silvestrol as an antiviral agent against several pathogenic viruses. For this purpose, scientific publications were searched in four databases (Scopus, Medline, Web of Science and Cochrane Library), using descriptors such as: "silvestrol", "antiviral agent" and "virus" adjusting the search equation to each one of the bases. From the 70 articles retrieved, after applying the exclusion and inclusion criteria, 8 articles were selected in which an antiviral effect of silvestrol is reported by acting on the host RNA eIF4A helicase and inhibiting viral translation.

**Keywords:** antiviral agents, silvestrol, virus.

## SILVESTROL COMO UM AGENTE ANTIVIRAL DE LARGO ESPECTRO

### RESUMO

---

As doenças virais são uma das principais causas de morbidade e mortalidade em todo o mundo porque alguns vírus têm altas taxas de mutação, desenvolvem estratégias para escapar ao sistema imunológico hospedeiro e geram mecanismos de resistência a vários agentes antivirais. Este problema é agravado por surtos súbitos de vírus emergentes, muitos dos quais carecem de tratamentos ou vacinas eficazes. Portanto, novos agentes antivirais de origem natural como o silvestrol são necessários para oferecer novas alternativas de tratamento. O objetivo desta revisão foi analisar criticamente as pesquisas que contivessem informação sobre a aplicação do silvestrol como agente antiviral contra vários vírus patogênicos. Para tanto, as publicações científicas foram pesquisadas em quatro bases de dados (Scopus, Medline, Web of Science e Cochrane Library), utilizando descritores como: "silvesterol", "agente antiviral" e "vírus", adaptando a equação de pesquisa a cada uma das bases. Dos 70 artigos recuperados, após aplicação dos critérios de exclusão e inclusão, foram selecionados 8 artigos nos quais é relatado um efeito antiviral do silvestrol atuando sobre a helicase eIF4A RNA do hospedeiro e inibindo a tradução viral.

**Palavras chave:** antivirais, silvestrol, agentes antivirais, vírus.

## 1. INTRODUCCIÓN

Las enfermedades virales representan una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en los seres humanos a nivel mundial, especialmente en los países en vías de desarrollo. La problemática radica en que este grupo de enfermedades causa un impacto en la salud pública, principalmente de tipo económico ya que los virus más comunes, como el de la influenza y el herpes presentan una elevada prevalencia, además de su fácil transmisión (Holmes et al., 2017). Este gasto se eleva para los virus que causan enfermedades graves, infecciones diseminadas o inmunodeficiencias adquiridas como es el caso del virus de la hepatitis y el VIH (Getts et al., 2013).

Si bien, gracias a los programas de vacunación se ha logrado prevenir o erradicar numerosas infecciones virales que cobraban miles de vidas a nivel global, en la actualidad se precisa de nuevas armas terapéuticas para combatir los brotes producidos por virus emergentes y reemergentes causantes de pandemias como los coronavirus, ebolavirus, virus del Nilo, el Marburg virus (Plotkin, 2014) los cuales presentan una alta capacidad para adaptarse a su huésped actual, cambiar a uno nuevo, desarrollar mecanismos para escapar de la inhibición antiviral y en algunos casos producir nuevas cepas virales con resistencia adquirida frente a los antivirales disponibles (Saiz et al., 2013).

Aunque en la actualidad se logran avances en virología y biología molecular que permitan una mejor comprensión de sus ciclos virales, así como el desarrollo de metodologías para la detección de estos patógenos, desafortunadamente las investigaciones sobre su tratamiento no han ido a la par (Denys, 2011), por lo que se necesita con urgencia la investigación de nuevos agentes antivirales, siendo los extractos vegetales y sus metabolitos una fuente importante y de fácil disponibilidad. Además, algunos compuestos son catalogados como agentes antivirales de amplio espectro (BSA), los cuales inhiben simultáneamente diferentes infecciones virales debido a que algunos de ellos presentan vías comunes de replicación o emplean la misma maquinaria del hospedador para ejercer su ciclo viral. Por tal motivo, su descubrimiento y desarrollo permitirá superar los problemas de tiempo y costo (Adalja & Inglesby, 2019). Además, son de utilidad en aquellas zonas en donde se suscitan brotes de varios virus al mismo tiempo.

Uno de los compuestos que presenta actividad antiviral es el silvestrol, un fitoquímico que se compone estructuralmente de un grupo ciclopenta[ $\beta$ ]benzofurano y una cadena de dioxano que se aísla de los árboles *Aglaia silvestris* y *Aglaia foveolata* y pertenece al grupo de las flavaglines (Pan et al., 2014). Este compuesto se caracteriza por su potente actividad antitumoral reportada en varias líneas celulares tumorales y en modelos preclínicos el cual actúa inhibiendo la traducción dependiente de eIF4A de protooncogenes clave de vida corta como *c-MYC* y *PIMI*, cuyo ARNm 5'-UTR se extiende e incluye regiones de estructuras secundarias de ARN estable que requieren desenrollarse

por eIF4A para crear una plataforma de unión para el complejo de preiniciación 43S (Alachkar et al., 2013; Cencic et al., 2009; Kogure et al., 2013). Adicionalmente, este compuesto carece de citotoxicidad celular y actúa inhibiendo la helicasa ARN eIF4A del huésped, la cual es necesaria para la traducción de proteínas virales claves de su ciclo por lo que se considera de interés en la investigación médica (Mani et al., 2020). Por lo tanto, el objetivo de esta revisión fue abordar el papel antiviral que presenta el silvestrol en estudios *in vitro* e *in vivo*.

## 2. MATERIALES Y MÉTODOS

### 2.1. Diseño de estudio

El objetivo de esta revisión fue evaluar la información disponible sobre el papel antiviral que presenta el silvestrol en estudios *in vitro* e *in vivo*. Para ello, se llevó a cabo un análisis bibliométrico de las publicaciones científicas sin incluir un período de tiempo con la finalidad de analizar toda la producción científica respecto a esta temática.

### 2.2. Fuente de obtención de los datos

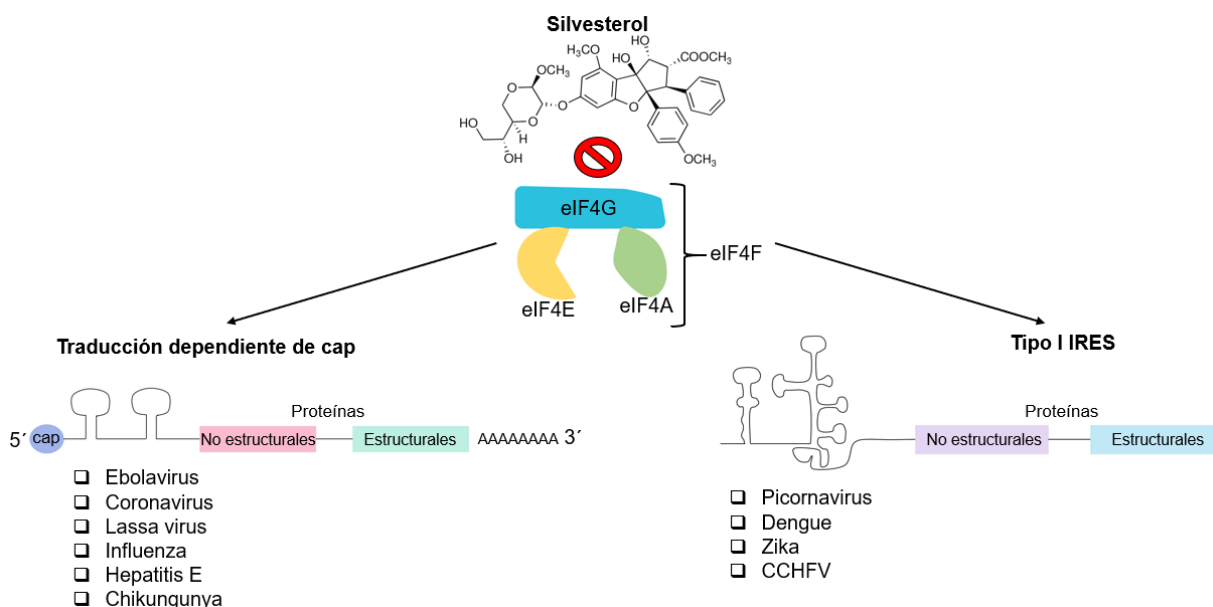
La revisión de la literatura científica se realizó en cuatro bases de datos: Medline (mediante el buscador Pubmed), Web of Science, Scopus y Cochrane Library Plus, mediante el uso de los descriptores: “antivirales”, “silvestrol”, “virus”. La ecuación final fue: (("silvestrol"[Supplementary Concept] OR "silvestrol"[Title/Abstract]) AND (((("antiviral agents"[Pharmacological Action] OR "antiviral agents"[MeSH]) OR ("antiviral"[Title/Abstract] AND "agents"[Title/Abstract])) OR "antiviral agents"[Title/Abstract]) OR ("antiviral"[Title/Abstract] AND "agent"[Title/Abstract])) OR "antiviral agent"[Title/Abstract])) OR (("silvestrol"[Supplementary Concept] OR "silvestrol"[Title/Abstract]) AND (((("virology"[MeSH] OR "virology"[Title/Abstract]) OR "viruses"[Title/Abstract]) OR "viruses"[MeSH]) OR "virus s"[Title/Abstract]) OR "viruse"[Title/Abstract]) OR "virus"[Title/Abstract])). Se utilizó la misma estrategia para todas las bases de datos con las adaptaciones pertinentes. A continuación, se completó la lista de estudios mediante la búsqueda en las bibliografías de las publicaciones seleccionadas. Se incluyeron todos los artículos hasta septiembre del 2020. Los autores revisaron independientemente los resultados e identificaron los artículos más pertinentes para su selección y posterior análisis de texto completo. En este punto, los capítulos de libro, estudios epidemiológicos, comunicaciones de congresos fueron excluidos. No hubo restricción de idiomas.

## 3. RESULTADOS Y DISCUSIÓN

### 3.1. Resultados

Tras aplicar la ecuación de búsqueda en las diferentes bases de datos se obtuvieron un total de 70 artículos: 20 Medline (vía Pubmed), 27 en Web of Science, 23 en Scopus y 0 en Cochrane Library. Posteriormente, luego de eliminar los artículos repetidos y aplicar los criterios de inclusión y exclusión se seleccionaron 8 artículos para su revisión y análisis crítico.

Los datos extraídos de estudios *in vitro* se agrupan en la **Tabla 1** donde se incluye en cada columna la cepa viral, las líneas celulares, el método de ensayo, la concentración inhibitoria aplicada a ensayos bioquímicos o enzimáticos (IC<sub>50</sub>) o la concentración efectiva aplicada a ensayos basados en células (EC<sub>50</sub>), el índice selectivo (SI) y el mecanismo de acción. La **Tabla 2** incluye el único estudio *in vivo* donde se detalla el modelo animal, la dosis, la cepa empleada, la vía de administración, los ensayos, los resultados. La **Tabla 3** incluye la información de las patentes existentes hasta la actualidad. Finalmente, en la **Figura 1** se detalla el mecanismo de acción del silvestrol frente a los distintos virus.



**Figura 1.** Actividad antiviral del silvestrol. El silvestrol actúa inhibiendo la enzima helicasa ARN eIF4, encargada de desenrollar las estructuras secundarias del ARNm en la región 5'-UTR durante el proceso de traducción dependiente de 5'CAP, así como en la traducción mediada por un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES). CCHFV: Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo.

**Fuente:** Elaboración propia.

### 3.2. Discusión

El silvestrol se caracteriza por ser un inhibidor selectivo de la ARN helicasa eIF4A DEAD-box que es la encargada de desenrollar estructuras secundarias en el 5'-UTR de mRNAs y de formar el complejo de iniciación de la traducción (Chu et al., 2016). Esta actividad es aprovechada como agente antiviral frente a diferentes virus:

## **Coronavirus**

Estos son virus de ARN monocatenario de sentido positivo que forman parte de la familia Coronaviridae y causan enfermedades como el Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS), Síndrome Respiratorio de Medio Oriente (MERS) y SARS-2 que tienen tasas de mortalidad del 15, 37 y 3%, respectivamente (Abdelghany et al., 2021). Su cuadro clínico afecta al tracto respiratorio e incluye sintomatología leve similar a la influenza caracterizada por la presencia de tos, fiebre y disnea, pero que puede evolucionar a grave generando neumonía atípica; además, estos agentes son causantes de pandemias que ocasionan un gran impacto sanitario y económico a nivel mundial (Brian & Baric, 2005). En relación a la actividad antiviral del silvestrol, las investigaciones de Müller et al., (2018) y Müller et al., (2020) describieron una disminución en la infección por los coronavirus MERS-CoV y HCoV-229E en células de fibroblasto pulmonar embrionario humano infectadas (MRC-5), Huh-7 y en células mononucleares de sangre periférica (PBMC), debido a que este compuesto interfiere con la formación de complejos de replicación-transcripción, lo que se evidencia con la disminución de la expresión de sus proteínas estructurales y no estructurales (N, nsp8).

## **Ebolavirus**

El virus del Ébola pertenece a la familia Filoviridae y hasta la actualidad se lograron identificar cinco especies que afectan al ser humano. Estructuralmente, están formados por una cadena de ARN monocatenario de sentido negativo. La transmisión al ser humano se debe al contacto directo con los fluidos corporales infectados o con superficies y objetos contaminados. Los brotes que afectan principalmente a la población africana se caracterizan por la evolución de la enfermedad del virus del Ébola (EVE) o también llamada fiebre hemorrágica. Los síntomas inician con fiebre, dolor muscular, de cabeza y garganta, debilidad, vómito, diarrea, erupciones cutáneas y hemorragia interna y externa con una tasa de mortalidad equivalente al 50% (Jadav et al., 2015). En relación a la acción del silvestrol frente a este virus, Biedenkopf et al., (2017) describen un efecto inhibitorio sobre el título de virus en células tumorales Huh-7 y macrófagos humanos primarios infectados con una reducción de 3 y 2 órdenes de magnitud respectivamente a una concentración 10 nM, además de observar una reducción de la síntesis de su proteína EBOV VP40

## **Picornavirus**

Los picornavirus son virus pequeños monocatenarios de ARN positivo causantes de infecciones que en algunos son asintomáticos, pero en otros pueden llegar a ser fatales ya que algunos virus de esta familia son agentes causantes de epidemias como el poliovirus, enterovirus, echovirus, rinovirus, virus de la hepatitis A. Los picornavirus tienen una distribución mundial y su modo de transmisión es vía fecal-oral o respiratoria. Las moscas y las cucarachas pueden ser vectores (Cifuentes &

Moratorio, 2019). De igual forma, Müller et al., (2018) describen el papel antiviral del silvestrol contra el rinovirus humano (HRV) A1 y el poliovirus tipo I (PV) con valores de  $CE_{50}$  de 20 y 100 nM, respectivamente. Estos virus emplean un mecanismo de iniciación de la traducción mediado por un sitio interno de entrada al ribosoma (IRES) y presentan ARN estructurados en el 5-UTR lo que constituye una diana para la helicasa eIF4A.

### **Virus de la hepatitis E**

Forma parte de la familia Hepeviridae y son virus con ARN monocatenario de sentido positivo, se identifican cuatro genotipos patógenos de los cuales el 1 y 2 se restringen a humanos., el 3 y 4 infectan a humanos y animales, y se registran alrededor de 20 millones de infecciones anuales en todo el mundo. Su mecanismo de transmisión es fecal-oral y la infección es autolimitada en personas sanas con una tasa de letalidad del 1%, pero en pacientes inmunosuprimidos se convierte en una infección crónica causante de cirrosis con una letalidad aproximada del 30% (Ju & Ding, 2019). Aunque hasta el momento no existe una terapia específica para el HEV, Glitscher et al., (2018) publicaron el efecto del silvestrol en el ciclo de vida del HEV genotipo 3 cepa 47832c en células A549, encontrando una inhibición en la liberación de partículas virales, reducción en la expresión de la proteína de la cápside y proteína de la bóveda principal (MVP), retención del ARN viral en el citoplasma y ausencia de efectos citotóxicos en las células. El mismo resultado fue obtenido por Todt et al., (2018) al infectar células de hepatocarcinoma con cuatro genotipos de HEV en donde se observó una disminución de la replicación de los replicones subgenómicos, disminución en la producción de partículas virales y un efecto sinérgico con la ribavirina. Además, en un modelo *in vivo* infectado por HEV se evidenció disminución de los niveles ARN viral en las heces de los ratones humanizados tratados con silvestrol

### **Zika**

El virus de Zika es un virus de ARN monocatenario de sentido positivo perteneciente a la familia Flaviridae transmitido por mosquitos del género *Aedes* y otras formas no vectoriales como las congénitas, perinatales, sexuales, transfusiones sanguíneas, entre otras. Este virus tiene una alta tasa de mutación, lo que le confiere la capacidad de desarrollar cepas resistentes a los medicamentos que se dirigen a las proteínas estructurales. Es causante de varios brotes a nivel mundial, su cuadro clínico es variable e incluye síntomas leves hasta manifestaciones graves como el síndrome de Guillain-Barré en adultos y la microcefalia en recién nacidos. La tasa de letalidad es del 8,5% (Da Cunha et al., 2016). Por tal motivo, la OMS considera a la infección por Zika como una “emergencia de salud pública de interés internacional” lo que conlleva a la necesidad de instaurar terapias antivirales específicas y eficaces toleradas para las enfermedades infecciosas y emergentes (Plourde & Bloch, 2016). En este sentido, Elgner et al., (2018) emplearon el silvestrol contra dos cepas del virus del

Zika (ZIKV 976 Uganda y ZIKV PF13/251013-18 de la Polinesia Francesa) en células A549 y cultivos de hepatocitos humanos primarios encontrando una disminución de la infección por este virus, así como una disminución de la proteína no estructural NS1 para las concentraciones de 5 y 50 nM, sin la evidencia de efectos citotóxicos. Por otro lado, Müller et al., (2020) usaron la cepa 976 Uganda e infectaron las células A549 donde se determinó una EC<sub>50</sub> de 1,08 nM.

### **Chikungunya**

El virus Chikungunya (CHIKV) es ARN monocatenario de sentido positivo perteneciente al género alfavirus de la familia Togaviridae, transmitido por mosquitos del género *Aedes*. Es el agente causante de la fiebre Chikungunya, la cual presenta dos etapas de enfermedades una aguda caracterizada por fiebre alta, poliartralgia, dolor de cabeza, espalda y fatiga y una tardía con artropatía persistente. CHIKV se identificó en 60 países en todo el mundo (Wahid et al., 2017). La tasa de letalidad para este virus es del 11,9% (Mavalankar et al., 2008). Actualmente, no se dispone de tratamiento ni vacuna contra la infección por este virus, por tal motivo Henss, Scholz, Grünweller, & Schnierle, (2018) reportaron el efecto antiviral del silvestrol en las células HEK 293T y NIH3T3 infectadas por CHIKV con valores de IC<sub>50</sub> de 1,89 y 5,06 nM, respectivamente. Además, mediante los experimentos de tiempo de adición del fármaco encontraron que el silvestrol retrasa la replicación, así como la síntesis de proteínas no estructurales (nsP) y estructurales. De igual forma, este virus emplea su proteína nsP2 en la expresión de genes celulares e inhibe la fosforilación de STAT1 lo que les resulta en células resistentes al tratamiento con interferón, por lo que además los autores encontraron que el tratamiento con silvestrol permite la fosforilación de STAT1 inducida por interferón- $\alpha$ .

### **Lassa Virus**

El virus de Lassa (LASV) es un virus ARN monocatenario de sentido negativo perteneciente a la familia de los Arenavirus (género *Mammarenavirus*) endémico de África Occidental, causante de la fiebre hemorrágica. Las infecciones se producen por contacto con roedores *Mastomys* infectados con LASV, pero también es posible la transmisión persona a persona y la adquirida en hospitales. Es un patógeno de categoría A, por lo que representa un riesgo para la salud pública por su fácil diseminación, y transmisión (Günther & Lenz, 2004). La tasa de letalidad es del 26,5%, los contagios por este virus aumentan en la estación seca y disminuyen en la estación húmeda (Yaro et al., 2021). En el estudio realizado por Müller et al., (2020) se emplearon la cepa LASV Ba366 para infectar hepatocitos murinos primarios y conocer los efectos que se producen, y efectivamente se demostró que el silvestrol es un potente antiviral con un valor de EC<sub>50</sub> de 50,73 nM sin mostrar efectos citotóxicos.

### **Virus de la influenza A**



También llamados Alphainfluenzavirus son virus pertenecientes a la familia Orthomyxoviridae con ARN viral monocatenario de sentido negativo, capaces de causar grandes epidemias de influenza. Se clasifican por la presencia de dos proteínas de la superficie viral: hemaglutinina (HA) y neuraminidasa (NA). Los virus H1N1 y H3N2 son causantes de la influenza estacional en los seres humanos y siguen en circulación hasta la actualidad a través de su transmisión de persona a persona, con el paso del tiempo han experimentado cambios genéticos y antigénicos para sobrevivir y propagarse fácilmente en la población (Hutchinson, 2018). Las epidemias anuales de influenza ocurren durante el otoño y el invierno haciendo que las personas de todas las edades sean susceptibles a la gripe. La incidencia de la influenza es difícil de cuantificar debido a que los infectados no buscan atención médica, por lo que no son diagnosticados, aunque se estimó una incidencia del 8% a través de datos estadísticos de hospitalizaciones en los Estados Unidos (Tokars et al., 2018). Slaine et al., (2017) demostraron que el silvestrol tiene una potente actividad antiviral frente a dos cepas del virus de la influenza A: virus A/Puerto Rico/8/34/(H1N1)(PR8) y el virus A/Udorn/1972 (H3N2)(Udorn) a través de la formación de agregados citoplasmáticos o gránulos de estrés que detiene la síntesis de proteínas virales e inhibe la replicación del genoma viral

### **Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo (CCHFV)**

El virus causante de la fiebre hemorrágica del Crimea-Congo (CCHF) es un virus de ARN monocatenario de sentido negativo que pertenece a la familia Nairoviridae, provoca una fiebre hemorrágica caracterizada por el incremento de temperatura corporal, sangrado en la piel, dolor de cabeza y muscular, diarrea, vómito y complicaciones como la insuficiencia hepática, se transmite al ser humano a través de las picaduras de garrapatas del género *Hyalomma* y los huéspedes más comunes son el ganado y algunos animales salvajes como las liebres. Alrededor de 15 mil infecciones se reportan cada año en África, Medio Oriente, India, Asia y al sur y este de Europa (Hawman & Feldmann, 2018). Los brotes de CCHF tienen una tasa de letalidad del 10 al 40% (Nasirian, 2020). Müller et al., (2020) reportaron la reducción del título viral en hepatocitos murinos infectados por la cepa Afg-09 2990 del CCHFV obteniendo una  $EC_{50}$  de 28,53 nM.

### **Patentes**

En los últimos años se desarrollaron patentes respecto a la actividad antiviral del silvestrol. En la patente E93305289-A1 se destaca la actividad antiviral de este compuesto frente a varios virus de ARN monocatenario y con traducción de proteína dependiente de la caperuza 5'. Mientras que en la patente EP3305290-A1 reivindica el uso del silvestrol para la prevención y tratamiento de infecciones causadas por los virus del Ébola, el virus del Marburg, el coronavirus, el virus del Zika, el virus del dengue, Chikungunya y los pertenecientes a la familia Togaviridae en seres humanos y/o mamíferos.

#### 4. CONCLUSIONES

La revisión de los estudios *in vitro*, *in vivo* y patentes en relación al silvestrol como agente antiviral indican el enorme potencial como un BSA al actuar sobre varios virus con o sin estructuras secundarias de ARN en sus extremos 5-UTR, traducción dependientes e independientes de caperuza y que emplean la helicasa RNA eIF4A del huésped, el cual podría ser usado solo o en combinación con otros agentes antivirales para la prevención y/o tratamientos de las enfermedades causadas por estos patógenos. A pesar de que no se ha demostrado citotoxicidad en las células, es importante resaltar que se precisa de más estudios sobre su farmacocinética y farmacodinámica para su aplicación en la práctica clínica.

#### 5. REFERENCIAS

- Abdelghany, T. M., Ganash, M., Bakri, M. M., Qanash, H., Al-Rajhi, A. M. H., & Elhussieny, N. I. (2021). SARS-CoV-2, the other face to SARS-CoV and MERS-CoV: Future predictions. *Biomedical Journal*, 44(1), 86–93. <https://doi.org/10.1016/j.bj.2020.10.008>
- Adalja, A., & Inglesby, T. (2019). Broad-Spectrum Antiviral Agents: A Crucial Pandemic Tool. *Expert Review of Anti-Infective Therapy*, 17(7), 467–470. <https://doi.org/10.1080/14787210.2019.1635009>
- Alachkar, H., Santhanam, R., Harb, J. G., Lucas, D. M., Oaks, J. J., Hickey, C. J., Pan, L., Kinghorn, A. D., Caligiuri, M. A., Perrotti, D., Byrd, J. C., Garzon, R., Grever, M. R., & Marcucci, G. (2013). Silvestrol exhibits significant *in vivo* and *in vitro* antileukemic activities and inhibits FLT3 and miR-155 expressions in acute myeloid leukemia. *Journal of Hematology and Oncology*, 6(1). <https://doi.org/10.1186/1756-8722-6-21>
- Biedenkopf, N., Lange-Grünweller, K., Schulte, F. W., Weißer, A., Müller, C., Becker, D., Becker, S., Hartmann, R. K., & Grünweller, A. (2017). The natural compound silvestrol is a potent inhibitor of Ebola virus replication. *Antiviral Research*, 137, 76–81. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2016.11.011>
- Brian, D. A., & Baric, R. S. (2005). Coronavirus genome structure and replication. *Current Topics in Microbiology and Immunology*, 287, 1–30. [https://doi.org/10.1007/3-540-26765-4\\_1](https://doi.org/10.1007/3-540-26765-4_1)
- Cencic, R., Carrier, M., Galicia-Vázquez, G., Bordeleau, M.-E., Sukarieh, R., Bourdeau, A., Brem, B., Teodoro, J. G., Greger, H., Tremblay, M. L., Porco, J. A., & Pelletier, J. (2009). Antitumor Activity and Mechanism of Action of the Cyclopenta[b]benzofuran, Silvestrol. *PLoS ONE*, 4(4), e5223. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0005223>
- Chu, J., Galicia-Vázquez, G., Cencic, R., Mills, J. R., Katigbak, A., Porco, J. A., & Pelletier, J. (2016). CRISPR-Mediated Drug-Target Validation Reveals Selective Pharmacological Inhibition of the RNA Helicase, eIF4A. *Cell Reports*, 15(11), 2340–2347. <https://doi.org/10.1016/j.celrep.2016.05.005>
- Cifuentes, J. O., & Moratorio, G. (2019). Evolutionary and Structural Overview of Human Picornavirus Capsid Antibody Evasion. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 9. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2019.00283>
- Da Cunha, A. J. L. A., De Magalhães-Barbosa, M. C., Lima-Setta, F., De Andrade Medronho, R., & Prata-Barbosa, A. (2016). Microcephaly case fatality rate associated with Zika virus infection in Brazil. *Pediatric Infectious Disease Journal*, 36(5), 528–530. <https://doi.org/10.1097/INF.0000000000001486>
- Denys, A. (2011). Antiviral drugs. *Polski Merkuriusz Lekarski*, 30(179), 359–361.
- Elgner, F., Sabino, C., Basic, M., Ploen, D., Grünweller, A., & Hildt, E. (2018). Inhibition of Zika virus replication by silvestrol. *Viruses*, 10(4). <https://doi.org/10.3390/v10040149>
- Getts, D. R., Chastain, E. M. L., Terry, R. L., & Miller, S. D. (2013). Virus infection, antiviral immunity, and autoimmunity. In *Immunological Reviews* (Vol. 255, Issue 1, pp. 197–209). John Wiley & Sons, Ltd. <https://doi.org/10.1111/imr.12091>
- Glitscher, M., Himmelsbach, K., Woytinek, K., Johne, R., Reuter, A., Spiric, J., Schwaben, L., Grünweller, A., & Hildt, E. (2018a). Inhibition of hepatitis E virus spread by the natural compound silvestrol. *Viruses*, 10(6). <https://doi.org/10.3390/v10060301>
- Glitscher, M., Himmelsbach, K., Woytinek, K., Johne, R., Reuter, A., Spiric, J., Schwaben, L., Grünweller, A., & Hildt, E. (2018b). Inhibition of Hepatitis E Virus Spread by the Natural Compound Silvestrol. *Viruses*, 10(6), 301. <https://doi.org/10.3390/v10060301>
- Günther, S., & Lenz, O. (2004). Lassa virus. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 41(4), 339–390. <https://doi.org/10.1080/10408360490497456>

- Gruenweller, A., Hartmann, R., Lange-Gruenweller, K., Schulte, F., Becker, S., Biedenkopf, Nadine., Ziebuhr, Joh., Müller, C., & Schlitzer, M., (2018). Verwendung von silvestrol, episilvestrol and silvestrolanaloga zur behandlung von virusinfektionen, die durch viren mit cap-abhängiger übersetzung hervorgerufen werden (EP3305290A1). Justus Liebig Universitaet Giessen Philipps Universitaet Marburg. <https://patents.google.com/patent/EP3305290A1/de>
- Gruenweller, A., Hartmann, R., Lange-Gruenweller, K., Schulte, F., Becker, S., Biedenkopf, Nadine., Ziebuhr, Joh., Müller, C., & Schlitzer, M., (2018). Usage of silvestrol, episilvestrol and silvestrol analoga for the treatment of viral infections caused by viruses with cap-dependent translation (EP3305289A1). Justus Liebig Universitaet Giessen Philipps Universitaet Marburg. <https://patents.google.com/patent/EP3305290A1/de>
- Hawman, D. W., & Feldmann, H. (2018). Recent advances in understanding crimean-congo hemorrhagic fever virus. *F1000Research*, 7. <https://doi.org/10.12688/F1000RESEARCH.16189.1>
- Henss, L., Scholz, T., Grünweller, A., & Schnierle, B. S. (2018). Silvestrol inhibits chikungunya virus replication. *Viruses*, 10(11). <https://doi.org/10.3390/v10110592>
- Holmes, K. K., Bertozzi, S., Bloom, B. R., Jha, P., Gelband, H., DeMaria, L. M., & Horton, S. (2017). Major Infectious Diseases: Key Messages from Disease Control Priorities, Third Edition. In *Disease Control Priorities, Third Edition (Volume 6): Major Infectious Diseases* (pp. 1–27). The World Bank. [https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0524-0\\_ch1](https://doi.org/10.1596/978-1-4648-0524-0_ch1)
- Hutchinson, E. C. (2018). Influenza Virus. *Trends in Microbiology*, 26(9), 809–810. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2018.05.013>
- Jadav, S., Kumar, A., Ahsan, M., & Jayaprakash, V. (2015). Ebola Virus: Current and Future Perspectives. *Infectious Disorders - Drug Targets*, 15(1), 20–31. <https://doi.org/10.2174/1871526515666150320162259>
- Ju, X., & Ding, Q. (2019). Hepatitis e virus assembly and release. *Viruses*, 11(6). <https://doi.org/10.3390/v11060539>
- Kogure, T., Kinghorn, A. D., Yan, I., Bolon, B., Lucas, D. M., Grever, M. R., & Patel, T. (2013). Therapeutic Potential of the Translation Inhibitor Silvestrol in Hepatocellular Cancer. *PLoS ONE*, 8(9). <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0076136>
- Mani, J. S., Johnson, J. B., Steel, J. C., Broszczak, D. A., Neilsen, P. M., Walsh, K. B., & Naiker, M. (2020). Natural product-derived phytochemicals as potential agents against coronaviruses: A review. *Virus Research*, 284, 197989. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2020.197989>
- Mavalankar, D., Shastri, P., Bandyopadhyay, T., Parmar, J., & Ramani, K. V. (2008). Increased mortality rate associated with chikungunya epidemic, Ahmedabad, India. *Emerging Infectious Diseases*, 14(3), 412–415. <https://doi.org/10.3201/eid1403.070720>
- Müller, C., Obermann, W., Schulte, F. W., Lange-Grünweller, K., Oestereich, L., Elgner, F., Glitscher, M., Hildt, E., Singh, K., Wendel, H. G., Hartmann, R. K., Ziebuhr, J., & Grünweller, A. (2020). Comparison of broad-spectrum antiviral activities of the synthetic rocaglate CR-31-B (–) and the eIF4A-inhibitor Silvestrol. *Antiviral Research*, 175, 104706. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2020.104706>
- 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>
- Nasirian, H. (2020). New aspects about Crimean-Congo hemorrhagic fever (CCHF) cases and associated fatality trends: A global systematic review and meta-analysis. *Comparative Immunology, Microbiology and Infectious Diseases*, 69, 101429. <https://doi.org/10.1016/j.cimid.2020.101429>
- Pan, L., Woodard, J. L., Lucas, D. M., Fuchs, J. R., & Douglas Kinghorn, A. (2014). Rocaglamide, silvestrol and structurally related bioactive compounds from *Aglaia* species. *Natural Product Reports*, 31(7), 924–939. <https://doi.org/10.1039/c4np00006d>
- Plotkin, S. (2014). History of vaccination. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 111(34), 12283–12287. <https://doi.org/10.1073/pnas.1400472111>
- Plourde, A. R., & Bloch, E. M. (2016). A literature review of zika virus. *Emerging Infectious Diseases*, 22(7), 1185–1192. <https://doi.org/10.3201/eid2207.151990>
- Saiz, J. C., Sobrino, F., Sevilla, N., Martín, V., Perales, C., & Domingo, E. (2013). Molecular and Evolutionary Mechanisms of Viral Emergence. *Viral Infections and Global Change*, 297–325. <https://doi.org/10.1002/9781118297469.ch16>
- Slaine, P. D., Kleer, M., Smith, N. K., Khapersky, D. A., & McCormick, C. (2017). Stress granule-inducing eukaryotic translation initiation factor 4A inhibitors block influenza A virus replication. *Viruses*, 9(12). <https://doi.org/10.3390/v9120388>
- Todt, D., Moeller, N., Praditya, D., Kinast, V., Friesland, M., Engelmann, M., Verhoye, L., Sayed, I. M., Behrendt, P., Dao Thi, V. L., Meuleman, P., & Steinmann, E. (2018). The natural compound silvestrol inhibits hepatitis E virus (HEV) replication in vitro and in vivo. *Antiviral Research*, 157, 151–158. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2018.07.010>
- Tokars, J. I., Olsen, S. J., & Reed, C. (2018). Seasonal Incidence of Symptomatic Influenza in the United States. *Clinical Infectious Diseases*, 66(10), 1511–1518. <https://doi.org/10.1093/cid/cix1060>
- Wahid, B., Ali, A., Rafique, S., & Idrees, M. (2017). Global expansion of chikungunya virus: mapping the 64-year history. *International Journal of Infectious Diseases*, 58, 69–76. <https://doi.org/10.1016/j.ijid.2017.03.006>

Yaro, C. A., Kogi, E., Opara, K. N., Batiha, G. E. S., Baty, R. S., Albrakati, A., Altalbawy, F. M. A., Etuh, I. U., & Oni, J. P. (2021). Infection pattern, case fatality rate and spread of Lassa virus in Nigeria. *BMC Infectious Diseases*, 21(1), 1–9. <https://doi.org/10.1186/s12879-021-05837-x>

#### Contribución de autores

Autor		Contribución
Marco Herrera	Fuel	Concepción y diseño, redacción del artículo, metodología, revisión, validación, búsqueda bibliográfica, búsqueda de información.
Sandra Panchi	Cangui	Concepción y diseño, redacción del artículo, metodología, revisión, validación, búsqueda bibliográfica, búsqueda de información.

Citación sugerida: Fuel, M., Cangui, S. (2021). El silvestrol como agente antiviral de amplio espectro *Revista Bases de la Ciencia*, 6(2), 41-56. DOI: [https://doi.org/10.33936/rev\\_bas\\_de\\_la\\_ciencia.v%vi%i.2814](https://doi.org/10.33936/rev_bas_de_la_ciencia.v%vi%i.2814) Recuperado de: <https://revistas.utm.edu.ec/index.php/Basedelaciencia/article/view/2814>

**Tabla 1. Características de los 8 estudios *in vitro* sobre las propiedades antivirales del silvestrol frente a distintos virus**

Cepa viral	Líneas celulares	Método de ensayo	IC <sub>50</sub> o EC <sub>50</sub> (nM - ng/mL)	SI (índice selectivo)	Mecanismo de acción	Referencia
MERS-CoV	MRC-5		1,3	> 7690		
HCoV-229E	MRC-5 PBMC Huh-7	Ensayo de luciferasa y actividad antiviral	27	> 3330	Inhibe la replicación y la traducción	(Müller et al., 2018)
HRV A1	MRC-5		40	> 350		
	HeLa		100	0,75		
PV 1	MRC-5		100	> 100		
	Vero	400	0,012			
EBOV	Huh-7	Ensayo WST-1 y Análisis TCID50	0,8	-	Inhibe la traducción del EBOV al inhibir la helicasa eIF4A	(Biedenkopf et al., 2017)
	Macrófagos primarios		90,5	-		
HEVp6	Huh 7.5	Ensayo de luciferasa	2,87	-	Bloquea la replicación de diferentes replicones subgenómicos	(Todt et al., 2018)
HEVp6 G1634R			3,29	-		
HEV 83-2			4,49	-		
HEV Sar55 / S17			3,17	-		
ZIKV 976 Uganda (ZIKV U) ZIKV	A549	RT-qPCR, Western Blot, ensayo en placa y microscopía de inmunofluorescencia	5	-	Inhibe la replicación viral	(Elgner et al., 2018)
PF13 / 251013-18 (ZIKV FP) de la Polinesia Francesa	Vero		5	-		

47832c de HEV	A549	Análisis TCID50, ensayo de luciferasa y microscopía de inmunofluorescencia	2	-	Inhibe la liberación de partículas virales y reduce la traducción de la proteína de la cápside	(Glitscher et al., 2018a)
CHIKV-luci	HEK 293T	Ensayo de la luciferasa	1,89	-	Inhibe la replicación y la traducción de proteínas estructurales y no estructurales y la fosforilación de STAT 1 inducida por el interferón alfa	(Henss et al., 2018)
	NIH3T3		5,06	-		
Puerto Rico/8/34/(H1N1) virus (PR8)	A549	Ensayo en placa	40	-	Inhibe la traducción y desencadena la formación de agregados citoplasmáticos conocidos como gránulos de estrés	(Slaine et al., 2017)
A/Udorn/1972(H3N2) virus (Udorn)						
HCoV-229E	MRC-5		3	> 3300		
MERS-CoV	MRC-5		1,3	> 7690		
ZIKV	A549	Ensayo indicador de la luciferasa dual	1,08	8,8	Inhibe la replicación de los virus de manera dependiente e independiente de polipurina	(Müller et al., 2020)
LASV	Hepa1-6		50,73	> 99		
CCHFV	Hepa1-6		28,53	> 175		
<p>Coronavirus del Síndrome Respiratorio de Oriente Medio, MERS-CoV; Coronavirus Humano 229E, HCoV-229E; Rinovirus Humano A1, HRV A1; Poliovirus tipo 1, PV; Virus de la Hepatitis E, HEV; Virus Zika, ZIKV; Virus Chikungunya, CHIKV; Lassa virus, LASV; Virus de la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, CCHFV; Ensayo de dosis infecciosa de cultivo tisular al 50%, TCID 50.</p>						

**Fuente:** Elaboración propia.

**Tabla 2. Características del único estudio *in vivo* sobre las propiedades antivirales del silvestrol frente al HEV**

Sustancia	Animal	Dosis	Cepa viral	Inoculación	Ensayos	Resultados	Referencia
Silvestrol formulado en 30% de 2-hidroxipropil- $\beta$ -ciclodextrina	Ratones humanizados SCID	0,3 mg / kg	HEV Sar-55	Vía intraesplénica	RT-qPCR	Reducción de la carga viral	(Todt et al., 2018)
Inmunodeficiencia combinada severa, SCID.							

**Fuente:** Elaboración propia.

**Tabla 3. Patentes relacionadas con el silvestrol y sus propiedades antivirales**

Número de la patente	Título	Año	Gestionario de patente	Inventor
EP3305290-A1	Use of medicament for treating virus infections caused by e.g. Ebola virus, Marburg virus, Coronavirus, Chikungunya virus, Zika virus, Dengue virus, and Togaviridae in humans and/or mammals comprises silvestrol and/or episilvestrol	2018	Univ Philipps Marburg; Univ Giessen Justus-Liebig	Gruenweller A; Hartmann R K; Lange-Gruenweller K; et ál.
EP3305289-A1	Medicament used for treating virus infections of humans and/or mammals comprises silvestrol, episilvestrol, and/or their respective derivatives or analogs	2018	Univ Philipps Marburg; Univ Giessen Justus-Liebig	Gruenweller A; Hartmann R K; Lange-Gruenweller K; et ál.

**Fuente:** Elaboración propia.