



ARTÍCULO DE REVISIÓN

## Propiedades antivirales de metabolitos aislados de plantas terrestres

*Antiviral properties of metabolites isolated from terrestrial plants*

Elizabet Casanova-Nodarse<sup>1</sup> , Liena de Regla Ponce Rey<sup>2\*</sup> , Idania Rodeiro Guerra<sup>1</sup> 

### RESUMEN

1 Instituto de Ciencias del Mar.  
Cuba

2 Departamento de Microbiología.  
Facultad de Biología. Universidad  
de La Habana. Cuba

\*Autora para correspondencia:  
[lponce@fbio.uh.cu](mailto:lponce@fbio.uh.cu)

Las infecciones virales continúan siendo una de las principales causas a nivel mundial de morbilidad y mortalidad. De manera alarmante, la cantidad de pacientes diagnosticados con infecciones virales aumenta cada año. La inmensa mayoría de las enfermedades virales carecen de tratamiento terapéutico y profiláctico a pesar del desarrollo de algunos productos y el número de investigaciones básicas realizadas. Si bien los antivirales de uso común a menudo muestran una eficacia limitada y efectos adversos graves, los extractos de plantas se han utilizado con fines medicinales desde la antigüedad y son conocidos por sus propiedades antivirales y efectos secundarios más tolerables. Las plantas terrestres representan una fuente promisoría de compuestos capaces de inhibir la replicación de diferentes virus a través de mecanismos de inhibición directa o inmunomoduladores. Las evidencias más recientes demuestran las propiedades antivirales de compuestos naturales contra el SARS-CoV-2, agente causal de la COVID-19. La presente revisión aborda la actividad antiviral y los modos de acción de varios fitoquímicos frente a virus con importancia clínica y epidemiológica en la salud humana. Se destinó un epígrafe que aborda las diferentes plantas utilizadas en el tratamiento de la COVID-19. Se realizaron búsquedas en varias bases de datos electrónicas como PubMed y Google Scholar y en Revistas Científicas tales como el Journal of Virology y el Journal of General Virology, en la búsqueda de artículos publicados en idioma inglés que abordaran la temática en cuestión. Los datos presentados en esta revisión destacan las potencialidades de múltiples compuestos encontrados en plantas terrestres para el tratamiento de las infecciones virales. Todo lo cual, en el contexto epidemiológico actual cobra gran importancia.

**Palabras clave:** antiviral, metabolitos secundarios, fitoterapia, fitoquímicos, SARS-CoV-2, berberina, curcumina

Recibido: 2022-09-23

Aceptado: 2022-12-13

## ABSTRACT

*Viral infections continue to be one of the main causes of morbidity and mortality worldwide. Alarmingly, the number of patients diagnosed with viral infections is increasing every year. The vast majority of viral diseases lack therapeutic and prophylactic treatment despite the development of some products and the number of basic investigations carried out. While commonly used antivirals often show limited efficacy and serious adverse effects, plant extracts have been used medicinally since ancient times and are known for their antiviral properties and more tolerable side effects. Terrestrial plants represent a promising source of compounds capable of inhibiting the replication of different viruses through direct inhibition or immunomodulatory mechanisms. The most recent evidence demonstrates the antiviral properties of natural compounds against SARS-CoV-2, the causal agent of COVID-19. This review addresses the antiviral activity and modes of action of several phytochemicals against viruses with clinical and epidemiological importance in human health. An epigraph was assigned that addresses the different plants used in the treatment of COVID-19. Searches were made in several electronic databases such as PubMed and Google Scholar and in Scientific Journals such as the Journal of Virology and the Journal of General Virology, in search of articles published in English that addressed the subject in question. The data presented in this review highlight the potentialities of multiple compounds found in terrestrial plants for the treatment of viral infections. All of which, in the current epidemiological context, is of great importance.* **Keywords:** *terrestrial plants, antivirals, secondary metabolites, phytotherapy, phytochemicals, SARS-CoV-2, berberine, curcumin.*

**Keywords:** *antiviral, secondary metabolites, phytotherapy, phytochemicals, SARS-CoV-2, berberine, curcumin*

## INTRODUCCIÓN

La curación de diversas enfermedades a través del empleo de productos o sustancias provenientes de la naturaleza es tan antigua como la humanidad misma (Petrovska, 2012; Moses y Goossens, 2017; Schaal, 2019). Las plantas, sus fitoquímicos y los productos naturales constituyen fuentes para el descubrimiento de nuevos fármacos (Zaman *et al.*, 2020).

Varias dificultades se afrontan en la terapia contra las enfermedades virales tales como la poca eficacia y seguridad de los medicamentos, el diseño técnicamente complejo de los compuestos antivirales, la aparición de variantes virales resistentes, entre otros (Chesney, 2000; Bolken y Hruby, 2008). El tratamiento de enfermedades virales se ha convertido en un desafío médico debido a la creciente incidencia y prevalencia de patógenos virales en relación a la disponibilidad de fármacos aprobados para el tratamiento de las enfermedades causadas por los mismos (Novakova *et al.*, 2018; Ardebili *et al.*, 2021).

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), se estima que los agentes causales de las enfermedades infecciosas como virus, bacterias, parásitos y hongos,

son responsables de más de 17 millones de muertes cada año en todo el mundo, donde los virus causan hasta 390 millones de infecciones cada año (Ardebili *et al.*, 2021). La farmacoterapia representa una alternativa viable y potencial para la búsqueda de nuevos principios activos que puedan emplearse en el tratamiento de enfermedades virales (Soleymani *et al.*, 2022). El objetivo de esta revisión es presentar los principales resultados encontrados en la literatura sobre las propiedades antivirales de compuestos derivados de plantas terrestres y destacar sus potencialidades y demostrada efectividad frente a virus con importancia clínica y epidemiológica en la salud humana.

## DESARROLLO

### Generalidades sobre compuestos antivirales

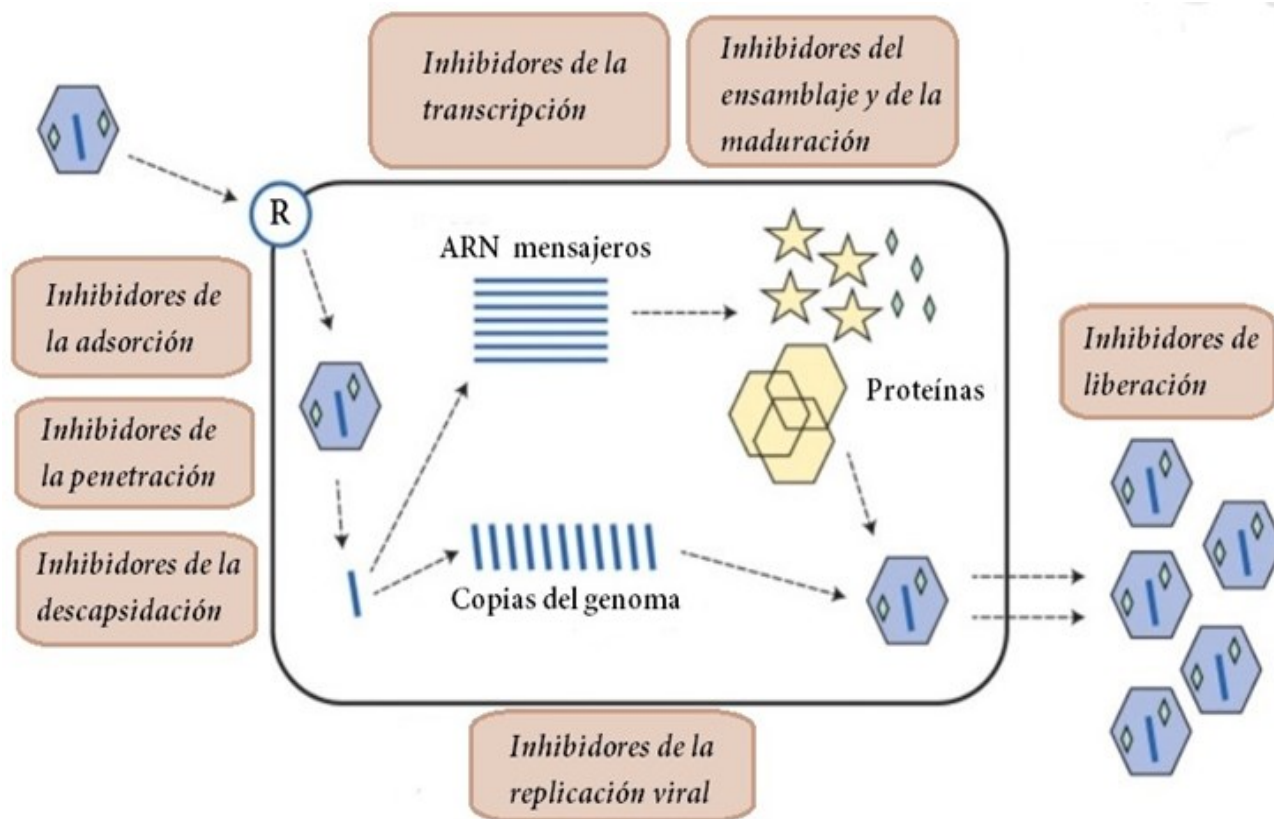
Los fármacos o compuestos antivirales aprobados hasta la fecha para el tratamiento de algunas infecciones virales, se han diseñado para actuar sobre etapas o dianas específicas del ciclo replicativo viral mediante mecanismos de acción bien descritos.

Esta estrategia responde a la estricta dependencia de los virus sobre los procesos metabólicos celulares para su replicación. Los fármacos antivirales pueden ejercer su acción mediante la interacción con el antirreceptor viral, el receptor celular o con las enzimas virales que participan en la síntesis del ácido nucleico o de las proteínas virales (Campos, 2006; Reyes *et al.*, 2016) (Fig. 1).

Las infecciones virales continúan siendo una de las principales causas mundiales de morbilidad y mortalidad y a la fecha la inmensa mayoría de estas carecen de tratamiento terapéutico y profiláctico, a pesar del gran número de evidencias experimentales y el desarrollo de algunos productos. Las infecciones respiratorias agudas de etiología viral son una de las principales causas de morbilidad y mortalidad en todo el mundo.

A finales del año 2021 la incidencia del virus influenza, particularmente influenza H3N2, aumentó en América Latina en el hemisferio norte y en algunos países de la subregión Andina y del Cono Sur (OPS/OMS, 2021). Cada año, entre 290.000 y 650.000 vidas se pierden como resultado de la estacionalidad de la influenza (Iuliano *et al.*, 2018). En este siglo otros virus respiratorios han ganado importancia epidemiológica como el virus sincicial respiratorio (VSR). A ello se suma, la aparición de otros agentes como el SARS-CoV-2, causante de la pandemia de la COVID-19 (OPS/OMS, 2021c).

En la Región de las Américas en el año 2021 se notificaron 1.324.108 casos de arbovirosis. Del total de casos, 1.173.674 (89%) fueron casos de dengue, 131.630 casos de chikungunya y 18.804 casos de zika (OPS/OMS, 2021a).



**Figura 1.** Mecanismos de acción de los compuestos antivirales en el ciclo replicativo viral. (Modificado de Agut, 2022)  
**Figure 1.** Mechanisms of action of the compounds in the viral replicative cycle. (Modified from Agut, 2022)

Esos arbovirus circulan en ocasiones de forma simultánea y su transmisión depende generalmente de la presencia de los vectores *Aedes aegypti* y *Aedes albopictus* (Runowska *et al.*, 2018; Kraemer *et al.*, 2019). El virus dengue causa el mayor número de casos, con epidemias que ocurren de manera cíclica cada 3 a 5 años. En 2019, se registró el mayor número de casos ocurridos en la Región de las Américas; se notificaron más de 3.1 millones de casos, incluyendo 28.203 casos graves y 1.773 muertes (OPS/OMS, 2021a).

En los países y territorios endémicos en la Región de las Américas ocurre de manera simultánea, a partir del año 2020, la circulación del virus dengue y otros arbovirus, con la transmisión activa del SARS-CoV-2. Se notificaron 99.653.422 casos confirmados de COVID-19, incluidas 2.384.638 defunciones, en 56 países y territorios de la Región de las Américas desde el mes de enero de ese año hasta finales de 2021. Del total de casos y defunciones notificados a nivel global, el 36.4% de los casos y el 44.6% de las defunciones corresponden a las Américas (OPS/OMS, 2021b).

En el año 2018, la Organización Mundial de la Salud (OMS) consideró nueve infecciones como enfermedades de mayor prioridad por su capacidad de producir una emergencia de salud pública y por la ausencia de un tratamiento o vacuna eficaces frente a ellas: la fiebre hemorrágica de Crimea-Congo, la enfermedad por el virus del Ébola y el virus Marburg, la fiebre de Lassa, el Síndrome Respiratorio Agudo grave por coronavirus y el Síndrome Respiratorio de Oriente Medio por coronavirus, la enfermedad por virus Nipah y otras enfermedades henipavirales, la fiebre del Valle del Rift y el zika (Losa, 2021).

Teniendo en cuenta el escenario epidemiológico es imperante ampliar el número de investigaciones que permitan la identificación de compuestos que actúen sobre un amplio espectro de virus, presenten diferentes modos de acción, provengan de fuentes de obtención diversas y muestren elevada selectividad (Reyes *et al.*, 2016; Bellido *et al.*, 2017; Barbot, 2019).

En el año 2021 la FDA (del inglés *Food and Drug Administration*) aprobó un total de 50 nuevos medicamentos, incluidos varios destinados a controlar infecciones o enfermedades virales (Tabla 1). Tal es el caso de las cápsulas de Livtency (Maribavir) para

tratar a adultos con infección por citomegalovirus (CMV) luego de recibir un trasplante.

Si bien CMV es un virus común que normalmente no causa ningún síntoma, en las personas con sistemas inmunitarios debilitados puede desarrollar complicaciones graves y potencialmente mortales. El fármaco Cabenuva (Cabotegravir y Rilpivirina) es el primero inyectable de liberación prolongada, es administrado mensualmente para tratar la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana 1 (VIH-1) en adultos. También se aprobó un medicamento combinado, el Biktarvy (Bictegravir, Emtricitabina y el Tenofovir alafenamida), aprobado originalmente en 2018 para tratar a ciertos pacientes con VIH. Luego de tres años, se amplió la población de pacientes a edades de dos años o más, administrado como una sola tableta y una vez al día.

Se incluyen en esta lista las tabletas y los gránulos orales del fármaco Eplusa (Sofosbuvir/Velpatasvir), aprobado originalmente para tratar la infección por seis genotipos del virus de la hepatitis C crónica (VHC). En el mismo año, se aprobó para tratar a niños con cirrosis y sin ella a partir de los tres años. Por otro lado, las tabletas de Mavyret (Glecaprevir y Pibrentasvir) se aprobaron por primera vez en 2017 para tratar a pacientes mayores de 12 años con infección por el VHC. Cuatro años más tarde, se amplió el grupo de edad a tres años para las mismas indicaciones.

El fármaco inyectable Rapivab (Peramivir) se aprobó originalmente en 2014 para tratar a adultos con influenza (gripe) aguda sin complicaciones. En 2021, se amplió la indicación para incluir a pacientes de seis meses en adelante (FDA, 2022). Los avances en el empleo de fármacos antivirales se han sucedido a gran velocidad, sin embargo, en los últimos años se ha incrementado la incidencia de enfermedades infecciosas en especial las provocadas por virus. Dado que la inmensa mayoría carece de tratamiento profiláctico o terapéutico continúan siendo necesarios la búsqueda y el desarrollo de compuestos antivirales, en especial aquellos provenientes de fuentes naturales como las plantas terrestres, las cuales sintetizan una gran diversidad de metabolitos secundarios con múltiples actividades biológicas (Matveeva *et al.*, 2020).

**Tabla 1:** Fármacos aprobados en 2021 por la FDA para el tratamiento de enfermedades virales.**Table 1:** Drugs approved in 2021 by the FDA for the treatment of viral diseases.

Nombre comercial	Ingrediente activo	Virus	Forma de dosificación
Livtency	Maribavir	CMV	Tableta
Cabenuva	Cabotegravir, Rilpivirine	VIH-1	Inyección
Biktarvy	Bictegravir, Emtricitabina, Tenofovir alafenamida	VIH-1	Tableta
Epclusa	Sofosbuvir, Velpatasvir	Infección crónica por el VHC	Tableta
Mavyret	Glecaprevir, Pibrentasvir	Infección crónica por el VHC	Tableta
Rapivab	Peramivir	virus influenza	Inyección

### Metabolitos con propiedades antivirales en plantas terrestres

Las plantas han sido esenciales para el bienestar humano desde la antigüedad por sus usos terapéuticos (Moses y Goossens, 2017; Schaal, 2019). Según un informe de la OMS el 80 % de la población mundial depende de plantas o hierbas medicinales para satisfacer sus necesidades medicinales (Hoque *et al.*, 2018; WHO, 2019; Ozioma y Okaka, 2019).

Los metabolitos secundarios de las plantas poseen diversas estructuras químicas, lo cual condiciona la atribución de múltiples modos de acción farmacológicos (Bhuiyan *et al.*, 2020). Entre ellos se encuentran los polifenoles, los flavonoides, los estilbenos, el ácido hidroxibenzoico, los lignanos, el ácido hidroxicinámico.

Se ha informado la actividad antiviral de estos contra una amplia gama de virus, incluidos el VIH-1, el VIH-2, el virus del herpes simple tipo 1 (VHS-1), el virus del herpes simple tipo 2 (VHS-2), el virus dengue, el virus influenza, los virus de las hepatitis B (VHB) y C (VHC), el virus chikungunya, el poliovirus 1 (PV1), el enterovirus 71 (EV71), el virus Murbarg, el virus del Ébola y algunos coronavirus (Tabla II). Además, se ha informado la actividad antiviral de saponinas contra el virus de la enfermedad de Newcastle, el virus de los simios, el virus de la estomatitis vesicular (VEV), el VHS, el VIH-1, el virus de Epstein-Barr, el virus influenza y los serotipos del virus dengue. Los alcaloides son otra clase de compuestos orgánicos naturales con actividad antiviral contra el VIH-1, VHS-1, VHS-2, VHB, el virus del dengue, el virus de la influenza y el virus de la enfermedad de Newcastle (Tabla II) (Bhuiyan *et al.*, 2020).

Los extractos obtenidos a partir de las plantas terrestres se emplean con fines medicinales desde la antigüedad por practicantes tradicionales para tratar diversas enfermedades tanto en humanos como en animales (Tiwari *et al.*, 2018; Dhama *et al.*, 2018). Todo lo cual respalda a la farmacoterapia de base natural como una alternativa adecuada para el tratamiento de las enfermedades virales (Ben-Shabat *et al.*, 2020).

Plantas tales como *Glycyrrhiza glabra*, *Azadirachta indica*, *Andrographis paniculata*, *Calotropis gigantea*, *Ocimum sanctum*, *Curcuma longa*, *Withania somnifera*, *Zingiber officinale*, *Allium sativum*, *Tinospora cordifolia*, *Moringa oleifera* y otras, exhiben propiedades antivirales e inmunomoduladoras (Ganjhu *et al.*, 2015; Tiwari *et al.*, 2018; Dhama *et al.*, 2018). Los compuestos lignanos, saponinas, alcaloides, kaempferol, luteolina, apigenina, baicalina, quercetina, catequinas, flavonoides y polisacáridos sulfatados desempeñan diversas funciones en la inhibición de la entrada viral a la célula, la destrucción de la nucleocápsida y la inhibición de la replicación viral contra el dengue, el VHS, el VHC, el virus influenza, el virus chikungunya y otros (Dhama *et al.*, 2018).

La apigenina (4',5,7-trihidroxi-flavona), presente en muchas plantas, posee amplias actividades antivirales contra el VHC (Shibata *et al.*, 2014), el EV71 (Zhang *et al.*, 2014), el virus de la influenza A (Sithisarn *et al.*, 2013), el virus de la fiebre aftosa (Qian *et al.*, 2015) y el virus de la peste porcina africana (Hakobyan *et al.*, 2016). Muchos flavonoides de origen vegetal tales como la apigenina, la baicaleína, la biocanina A, el kaempferol, la luteolina y la naringenina fueron

**Tabla 2:** Metabolitos con actividad antiviral identificados en plantas terrestres .**Table 2:** Metabolites with antiviral activity identified in terrestrial plants .

Metabolito secundario	Planta	Familia	Virus diana	Referencias bibliográficas
Polifenoles	<i>Rhus aromática</i>	<i>Anacardiaceae</i>	VHS-1 y VHS-2	(Reichling <i>et al.</i> , 2009)
	<i>Rhus parviflora</i>	<i>Anacardiaceae</i>	VIH-1	(Modi <i>et al.</i> , 2013)
	<i>Schinus terebinthifolia</i>	<i>Anacardiaceae</i>	VHS-1	(Nocchi <i>et al.</i> , 2017)
	<i>Sambucus nigra</i>	<i>Adoxaceae</i>	virus del dengue	(Castillo-Maldonado <i>et al.</i> , 2017)
	<i>Eupatorium perfoliatum</i>	<i>Asteraceae</i>	virus influenza A(H1N1)	(Derksen <i>et al.</i> , 2016)
	<i>Silybum marianum</i>	<i>Asteraceae</i>	Chikungunya, VHC	(Lani <i>et al.</i> , 2015)
	<i>Taraxacum officinale</i>	<i>Asteraceae</i>	VHC	(Rehman <i>et al.</i> , 2016)
	<i>Camellia sinensis</i>	<i>Theaceae</i>	VIH, VHC, virus influenza, VHB	(Karamese <i>et al.</i> , 2015; Xu <i>et al.</i> , 2008)
	<i>Achillea fragrantissima</i>	<i>Asteraceae</i>	PV1	(Soltan y Zaki, 2009; Patocka <i>et al.</i> , 2019)
	<i>Prunella vulgaris</i>	<i>Lamiaceae</i>	Lentivirus	(Brindley <i>et al.</i> , 2009)
	<i>Cistus incanus</i>	<i>Cistaceae</i>	VIH, Ébola, Marburg	(Rebensburg <i>et al.</i> , 2016)
	<i>Anthemis hyaline</i>	<i>Asteraceae</i>	SARS-CoV	(Ulasli <i>et al.</i> , 2014)
	<i>Alnus japonica</i>	<i>Betulaceae</i>	SARS-CoV	(Park <i>et al.</i> , 2012)
	<i>Cassia tora</i>	<i>Fabaceae</i>	SARS-CoV	(Wen <i>et al.</i> , 2011)
	<i>Psoralea corylifolia</i>	<i>Fabaceae</i>	SARS-CoV	(Kim <i>et al.</i> , 2014)
	<i>Phyllanthus dentata</i>	<i>Phyllanthaceae</i>	PV	(Fortin <i>et al.</i> , 2002)
	<i>Laggera pterodonta</i>	<i>Asteraceae</i>	EV71	(Wang <i>et al.</i> , 2015)
	<i>Peganum harmala</i>	<i>Nitrariaceae</i>	EV71	(Chen <i>et al.</i> , 2018)
	<i>Caesalpinia férrea</i>	<i>Fabaceae</i>	PV1	(Lopes <i>et al.</i> , 2013)
	<i>Scutellaria baicalensis</i>	<i>Lamiaceae</i>	EV71	(Li <i>et al.</i> , 2015)
Saponinas	<i>Iresine Herbstii</i>	<i>Amaranthaceae</i>	virus de la enfermedad de Newcastle	(Andleeb <i>et al.</i> , 2020)
	<i>Anacardium occidentale</i>	<i>Anacardiaceae</i>	virus de los simios	(Lopes <i>et al.</i> , 2005)
	<i>Balanites aegyptiaca</i>	<i>Balanitaceae</i>	VEV	(Mgole <i>et al.</i> , 2008; Al-thobaiti y Zeid <i>et al.</i> , 2018)
	<i>Capparis sinaica</i>	<i>Capparaceae</i>	VHS	(Soltan y Zaki, 2009)
	<i>Combretum adenogonium</i>	<i>Combretaceae</i>	VIH-1	(Mushi <i>et al.</i> , 2012)
	<i>Lindernia crustacea</i>	<i>Linderniaceae</i>	virus de Epstein-Barr	(Tsai <i>et al.</i> , 2020)
	<i>Plumbago indica</i>	<i>Plumbaginaceae</i>	virus influenza A (H1N1)	(Chavan <i>et al.</i> , 2016)
	<i>Pavetta tomentosa</i>	<i>Rubiaceae</i>	virus del dengue	(Pratheeba <i>et al.</i> , 2019)
<i>Tarenna asiatica</i>	<i>Rubiaceae</i>	virus del dengue	(Pratheeba <i>et al.</i> , 2019)	
Alcaloides	<i>Combretum adenogonium</i>	<i>Combretaceae</i>	VIH-1	(Mushi <i>et al.</i> , 2012)
	<i>Cyperus rotundus</i>	<i>Cyperaceae</i>	VHS-1, VHB	(Xu <i>et al.</i> , 2015)
	<i>Equisetum giganteum</i>	<i>Equisetaceae</i>	VHS-2	(Churqui <i>et al.</i> , 2018)
	<i>Pavetta tomentosa</i>	<i>Rubiaceae</i>	virus del dengue	(Pratheeba <i>et al.</i> , 2019)
	<i>Tarenna asiatica</i>	<i>Rubiaceae</i>	virus del dengue	(Pratheeba <i>et al.</i> , 2019)
	<i>Plumbago indica</i>	<i>Plumbaginaceae</i>	virus influenza A (H1N1)	(Chavan <i>et al.</i> , 2016)
	<i>Iresine Herbstii</i>	<i>Amaranthaceae</i>	virus de la enfermedad de Newcastle	(Andleeb <i>et al.</i> , 2020)

VHS-1: virus del herpes simple 1; VHS-2: virus del herpes simple 2; VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana 1; VHC: virus de la hepatitis C; VHB: virus de la hepatitis B; PV1: poliovirus 1; EV71: enterovirus 71.

capaces de inhibir la síntesis de las nucleoproteínas del virus de la influenza aviar H5N1 en células epiteliales de pulmón humano (A549) (Sithisarn *et al.*, 2013). El glucurónido de baicaleína también fue activo contra el EV71 (Li *et al.*, 2015), el virus de la enfermedad de Newcastle (Jia *et al.*, 2016), el VSR (Shi *et al.*, 2016), el virus del dengue (Moghaddam *et al.*, 2014), VIH (Li *et al.*, 2000) y el VHB (Huang *et al.*, 2017). En el caso del VHB este compuesto es capaz de inhibir la síntesis de las proteínas y del ácido nucleico virales (Huang *et al.*, 2017). Además, disminuyó la producción de la IL-6 y la IL-8 (interleucinas 6 y 8 respectivamente) en células epiteliales de pulmón humano (A549) infectadas con el virus de la influenza aviar H5N1 (Sithisarn *et al.*, 2013).

Los extractos de té de castilla (*Lippia alba*), orégano (*Oreganum vulgare*) y artemisa (*Artemisia vulgaris*) han sido estudiados por las propiedades de sus aceites esenciales sobre la replicación del virus de la fiebre amarilla, un importante patógeno en Sudamérica y África subsahariana (Meneses *et al.*, 2009). Del mismo modo, otro miembro de la familia de las asteráceas, la *Artemisia arborescens*, mostró actividad contra el VHS-1 en células Vero (derivadas del riñón del mono verde africano *Chlorocebus aethiops*) (Lai *et al.*, 2007). La formulación con nanopartículas en estudios de permeación *in vitro* utilizando piel de cerdo recién nacido, incrementó la estabilidad a largo plazo de la formulación, la acumulación cutánea del fitocomplejo y evitó su penetración a través de la piel (Lai *et al.*, 2007).

Formulaciones de lectinas obtenidas de *Sambucus nigra*, *Sambucus racemosa* y *Sambucus ebulus* han demostrado su eficacia contra el virus de la influenza (Ganjhu *et al.*, 2015). Se informa que las lectinas son capaces de aglutinar los viriones e inhibir su unión a la membrana citoplasmática celular. Además, se unen a la superficie celular bloqueando los receptores celulares y evitan la liberación de los viriones (Ganjhu *et al.*, 2015). Algunas lectinas específicas de manosa de las especies de orquídeas *Cymbidium hybrid*, *Epipactis helleborine* y *Listera ovata* inhibieron de forma considerable la replicación del VIH-1 y el VIH-2 en línea celular linfoide MT-4. A su vez inhibieron la replicación del CMV, el VSR y el virus influenza A en células HEL (línea celular de eritroleucemia humana), HeLa (células de adenocarcinoma cervical humano) y MDCK (células de riñón canino de Madin-Darby) respectivamente (Mukherjee, 2019). Las lectinas obtenidas de *Galanthus nivalis* inhiben el VIH-1, el VIH-

2 y el virus de la inmunodeficiencia felina. Plantas como *Cimicifuga foetida* exhiben actividad inmunomoduladora al inducir la producción de citocinas proinflamatorias y mejorar la inmunidad mediada por células. El metabolito cimicifugin, un resinoide aislado de las raíces y los rizomas de esta planta, estimula la producción de interferón- $\beta$  (IFN- $\beta$ ) en líneas celulares del tracto respiratorio superior (HEp-2) e inferior (A549) humanas, infectadas con el VSR (Wang *et al.*, 2012).

Los polifenoles del té verde (Ghosh *et al.*, 2020) y los withanólidos de *W. somnifera* (ginseng indio) (Tripathi *et al.*, 2021) se consideran inhibidores de la proteasa M<sup>pro</sup> del SARS-CoV-2, cuya función es procesar las poliproteínas virales que participan en la replicación. El ginseng ha demostrado actividad antiviral contra diferentes virus como la influenza H1N1, el VHS-1 y el VIH, actividad inmunomoduladora, antiinflamatoria y antioxidante (Chikhale *et al.*, 2020). Por otro lado, extractos acuosos obtenidos de las especies *Phyllanthus urinaria* y *Phyllanthus amarus* mostraron propiedades antivirales contra el VHS-1 y el VHS-2 en células Vero (Tan *et al.*, 2013; Anbazhagan *et al.*, 2019). El ácido nordihidroguaiarético, encontrado en las hojas de *Larrea tridentata*, muestra propiedades antivirales contra el VHC, el virus del dengue, el virus de la influenza A y el virus zika, al inhibir la replicación del genoma y el ensamblaje viral. Afecta la proliferación del VHC al alterar el metabolismo de los lípidos del huésped y también inhibe la replicación del virus de la influenza A (Khanna *et al.*, 2007; Liu *et al.*, 2014; Soto-Acosta *et al.*, 2014).

Un extracto etanólico de *Lophatherum gracile* inhibió la replicación del VSR en ratas. Los mecanismos propuestos fueron el incremento de células T CD4<sup>+</sup>/CD8<sup>+</sup> y la inhibición de la expresión de IL-1 $\beta$ , TNF- $\alpha$  e IFN- $\gamma$  (Chen *et al.*, 2019).

Un estudio reciente ha demostrado que los extractos de ginseng fermentado mejoran la protección contra los virus de la influenza en modelos de ratones genéticamente diversos y las tasas de supervivencia en condiciones donde los componentes inmunitarios adaptativos (CD4, CD8, células B, complejo mayor de histocompatibilidad (CMHII)) son deficientes (Wang *et al.*, 2018).

Gupta y colaboradores en el año 2020 examinaron 267 compuestos en *C. longa* mediante un estudio de acoplamiento (Gupta *et al.*, 2020), en el cual, los

compuestos C1 ((1E, 6E)-1,2,6,7-tetrahidroxi-1,7-bis(4-hidroxi-3-metoxifenil) hepta-1,6-dieno-3,5-diona) y C2 ((4Z, 6E)-1,5-dihidroxi-1,7-bis(4-hidroxifenil) hepta-4,6-dien-3-ona) exhibieron una puntuación de unión mínima contra la proteína M<sup>pro</sup> del SARS-CoV-2 en comparación con los fármacos de referencia lopinavir y shikonina y también se unen al sitio catalítico de la proteína M<sup>pro</sup> con mayor afinidad (Gupta *et al.*, 2020).

El compuesto natural 6-desoxiglucosa-difilina, también conocido como patentiflorin A, obtenido de las hojas y el tallo de *Justicia gendarussa*, inhibe la fusión de la envoltura lipídica del virus zika con la membrana citoplasmática de las células Vero, las células de fibroblastos humanos HT1080 y las células de microglía humana CHME3. El compuesto patentiflorin A retrasó la aparición de síntomas y la mortalidad inducida por el virus zika en ratones C57BL/6 en comparación con el grupo control (Martinez-Lopez *et al.*, 2019). Este compuesto es capaz de inhibir además la enzima transcriptasa inversa del VIH-1 (Susplugas *et al.*, 2005; Zhang *et al.*, 2017). El compuesto silibinina, obtenido de las semillas de *Silybum marianum*, ha demostrado actividad hepatoprotectora y antiviral contra el VHC en ratones quiméricos uPA-SCID con hígados humanizados. El mismo aumentó la expresión de genes celulares antiinflamatorios y antiproliferativos (DebRoy *et al.*, 2016; Liu *et al.*, 2019).

Algunas hierbas medicinales tienen efectos inmunomoduladores. Por ejemplo, *Scutellaria baicalensis* inhibe la expresión de IL-1 beta, IL-2, IL-6, IL-12 y TNF- $\alpha$ , disminuyendo el estado antiinflamatorio (Kim *et al.*, 2009). Otro ejemplo es la partenolida, el principal constituyente biológicamente activo de *Tanacetum parthenium*. Esta lactona sesquiterpénica inhibe significativamente la expresión de IL-1, IL-2, IL-6, IL-8 y TNF- $\alpha$ . La partenolida puede ser un posible candidato a base de hierbas para la evaluación clínica, teniendo en cuenta la notable contribución de la IL-6 en los resultados clínicos adversos y la mortalidad (Bahrami *et al.*, 2020).

### Berberina

El alcaloide vegetal berberina (Fig. 2) es un fitoquímico que posee una amplia gama de actividades biológicas. Se encuentra presente en varias plantas medicinales como *Berberis vulgaris*, *Coptis chinensis*, *Hydrastis canadensis*, *Coptidis rhizoma*, *Xanthoriza simplicissima*, *Phellodendron amurense* y *Chelidonium majus* (Warowicka *et al.*, 2020). Hung y colaboradores

en el año 2019 demostraron que inhibe la replicación del VHC al interactuar con la glicoproteína viral E2 y de esta manera bloquear la unión y la entrada del VHC a la célula. El efecto antiviral observado no se relacionó con actividad inmunomoduladora al no afectarse la respuesta del interferón (Kim *et al.*, 2013; Douam *et al.*, 2015; Hung *et al.*, 2019).

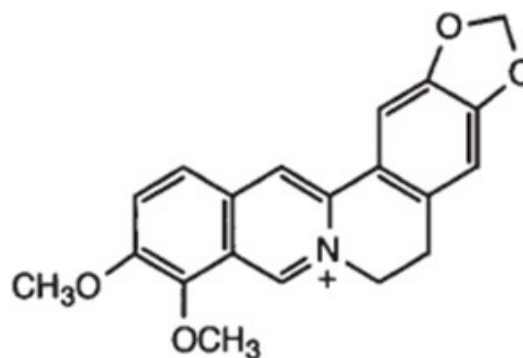


Figura 2. Estructura química de la berberina.

Figure 2. Chemical structure of berberine.

Varghese y colaboradores en 2016 demostraron que la berberina reduce significativamente la activación de la proteína quinasa activada por mitógenos MAPK (del inglés *Mitogen-Activated Protein Kinases*) inducida por el virus chikungunya. Las vías de señalización de la quinasa p38 MAPK, la quinasa regulada por señales extracelulares ERK (del inglés *Extracellular signal-Regulated Kinases*) y la proteína quinasa c-Jun N-terminal (JNK) (del inglés *Jun N-terminus Kinases*) se inhiben fuertemente en presencia de este fitofármaco resultando en una reducción significativa de la formación de partículas virales (Varghese *et al.*, 2016). La proteína celular p38 MAPK se induce en la etapa temprana de la infección por el VSR (Marchant *et al.*, 2010). Se ha informado que la berberina reduce significativamente la fosforilación de esta enzima durante la infección por este virus (Shin *et al.*, 2010). Además, suprime la producción del ARNm de la interleucina 6 (IL-6), lo que sugiere también una actividad antiinflamatoria durante la infección (Li *et al.*, 2019).

En un estudio *in silico* utilizando la herramienta AutoDock 4.2 realizado por Srivastava en el año 2018,

se informó que la berberina exhibía actividad antiviral contra el dengue y el virus zika. Este compuesto se acopló con la metiltransferasa NS5 del virus del dengue y la proteína NS3 del virus zika (Srivastava, 2018), sugiriendo como resultados que este alcaloide podría ser un nuevo inhibidor de las proteínas no estructurales (NS5 y NS3) de ambos virus.

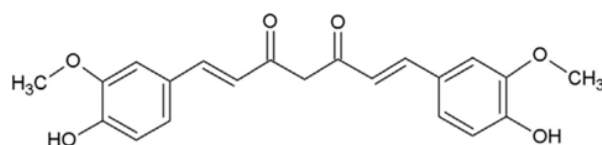
Se ha informado que la berberina inhibe la síntesis de genes y proteínas tardíos del VHS-1 y el VHS-2 (Chin *et al.*, 2010). Además, inhibe la autofagia inducida por el EV71, la síntesis de proteínas y del ARN viral (Wang *et al.*, 2017). El mecanismo descrito sugiere la afectación de la señalización de la proteína quinasa JNK, fosfatidilinositol 3-quinasa de clase III (PI3KIII) y la proteína quinasa B (PKB), también conocida como AKT. Por ejemplo, el tratamiento con berberina aumenta la fosforilación de la AKT y reduce la fosforilación de JNK y PI3KIII. La señalización de JNK está involucrada en la autofagia y su inhibición puede inhibir este proceso. También es capaz de inhibir la vía de señalización de MEK/ERK, importante para mediar la inmunidad innata en las infecciones virales y desempeña un papel importante en la replicación y la patogénesis del EV71 (Shi *et al.*, 2014; Wang *et al.*, 2017). Esto sugiere que la berberina actúa inhibiendo la señalización de MAPK y es un compuesto potencial para el tratamiento de la infección por enterovirus.

Yan y colaboradores en el año 2018, demostraron que la berberina inhibe la expresión del receptor tipo toll 7 (TLR7) y el factor de transcripción NF- $\kappa$ B (factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de las células B activadas) y de esta manera la replicación del virus de la influenza en células de adenocarcinoma pulmonar humano (línea celular A549) y pulmones de ratón (Yan *et al.*, 2018). Se ha demostrado que la berberina actúa a través de varias vías como la NF- $\kappa$ B, ERK1/2 y p38 MAPK. Como consecuencia disminuyen los niveles de expresión de varias citocinas proinflamatorias, incluido el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- $\alpha$ ), la interleucina-1 beta (IL-1 $\beta$ ), la interleucina-6 (IL-6) y la prostaglandina E2 (PGE2). También se inhibe la fosforilación de NF- $\kappa$ B y del factor nuclear I $\kappa$ B $\alpha$  (Hanssbro y Dua, 2020). Kim y colaboradores en el año 2016 mostraron que los extractos de *Cortex Phellodendri* enriquecidos con este alcaloide modulan la generación de citocinas proinflamatorias (Kim *et al.*, 2016). El mecanismo terapéutico potencial de la berberina en la neumonía viral asociada a la influenza podría ser el resultado tanto de la inhibición de la infección viral como de la

modulación de la liberación de factores inflamatorios (Cecil *et al.*, 2011; Kim *et al.*, 2016).

### Curcumina

La curcumina es un polifenol hidrofóbico presente en los rizomas de *Cúrcuma longa*, (Fig. 3) (Akbar *et al.*, 2018; Soleimani *et al.*, 2018). La primera evidencia de que la curcumina poseía propiedades antivirales se produjo en la década de 1990 con el descubrimiento de su capacidad de inhibir *in vitro* la proteasa viral del VIH con una concentración inhibitoria media (CI<sub>50</sub>) de 100  $\mu$ M (Sui *et al.*, 1993). Es capaz de inhibir la integrasa, la proteasa y la proteína transactivadora de la transcripción (Tat) (Sui *et al.*, 1993; Mazumder *et al.*, 1995; Zhang *et al.*, 2011). La curcumina puede inhibir la integrasa viral a través de la interacción directa con el sitio catalítico de la proteína (Mazumder *et al.*, 1995). De manera similar, el modelado por computadora sugiere que la curcumina también puede unirse al sitio activo de la proteasa del VIH-1 (Sui *et al.*, 1993; Vajragupta *et al.*, 2005). En el caso de Tat, el tratamiento con curcumina induce la degradación de esta proteína en una forma dependiente de la dosis (20 a 120  $\mu$ M) y del tiempo, que parece estar mediada a través de una vía independiente de la ubiquitinación (Ali y Banerjee, 2016)



**Figura 3.** Estructura química de la curcumina.

**Figure 3.** Chemical structure of curcumin.

El tratamiento de células ACH-2 con Cur-AgNP (nanopartículas de plata estabilizadas con curcumina) redujo con mayor eficacia la expresión de VIH-LTR (región terminal repetida larga del genoma del VIH) en comparación con el tratamiento que solo involucró a la curcumina (Sharma *et al.*, 2017). Además, mostró mayores efectos inmunomoduladores que la curcumina a través de la reducción de la expresión del TNF- $\alpha$ , la IL-6, la IL-1 $\beta$  y el NF- $\kappa$ B (Sharma *et al.*, 2017).

Mirani y colaboradores en 2019 estudiaron la eficacia de la tetrahidrocurcumina, un metabolito incoloro derivado de la curcumina, solo o formulado como una microemulsión, designada como TME, como posible microbicida vaginal para aplicación tópica con enfoque profiláctico para prevenir la infección por el VIH (Mirani *et al.*, 2019). Para validar aún más el potencial del TME como microbicida vaginal, su efecto fue evaluado en *Lactobacillus* sp., ya que estas bacterias forman parte de la microbiota natural y son importantes para mantener el ambiente ácido del tracto genital femenino (Lackman-Smith *et al.*, 2008). No se observaron cambios en la viabilidad de *L. casie* y *L. acidophilus* a ninguna concentración (Mirani *et al.*, 2019). Se demostró que tanto la TME como la curcumina son eficaces cuando se formulan en geles en suspensión.

Mounce y colaboradores en 2017 compararon la eficacia de la curcumina y varios análogos de esta contra el virus zika, el virus chikungunya, el VEV y el coxsackievirus B3 (CVB3) en células HeLa, BHK-21 (procedentes de riñón de hámster sirio recién nacido) y Vero-E6. Cuando los virus envueltos (virus zika, chikungunya y VSV) se incubaron con curcumina, se afectó su capacidad para unirse a la superficie celular con la correspondiente pérdida de la infectividad. Sin embargo, estos mismos efectos no se observaron con el CVB3, un virus sin envoltura, empleando altas dosis de curcumina. Los derivados de la curcumina también exhibieron actividad antiviral contra los virus envueltos (Mounce *et al.*, 2017). En ensayos de tiempo de adición se demostró que la curcumina actúa durante la adhesión o entrada a la célula de los virus zika y chikungunya (Mounce *et al.*, 2017). La infección por VEV se inhibió cuando el virus se incubó directamente con curcumina ( $CI_{50}$  de 4,5  $\mu$ M) (Von Rhein *et al.*, 2016; Mounce *et al.*, 2017). Este metabolito también inhibe la replicación del VEV en células Vero (Ahmed *et al.*, 2017). La incubación de las células Marc-145 (macrófagos renales de embrión de mono) con 15  $\mu$ M de curcumina inhibió la fusión de membranas y consecuente internalización de varias cepas del virus del síndrome respiratorio y reproductivo porcino (PRRSV por sus siglas en inglés) (Du *et al.*, 2017).

Un estudio reveló que la curcumina mostró un potente efecto anti-EV71 en células Vero, suprimiendo significativamente la síntesis del ARN viral, la expresión de proteínas virales y la producción general de progenie viral. Además, la curcumina reguló la

expresión de GBF1 y PI4KB, necesarios para la formación del complejo de replicación viral (Qin *et al.*, 2014). Otro estudio realizado en células epiteliales intestinales infectadas con EV71 demostró que la curcumina inhibe la PKC $\delta$  (proteína quinasa C delta) necesaria en la traducción de las proteínas virales (Huang *et al.*, 2018). La curcumina y sus derivados, la galio-curcumina y la Cu-curcumina inhibieron la replicación del VHS-1 en células Vero con valores de concentración inhibitoria media ( $CI_{50}$ ) de 33.0  $\mu$ g/mL, 13.9  $\mu$ g/mL y 23.1  $\mu$ g/mL, respectivamente (Zandi *et al.*, 2010). Un estudio realizado por Ichsyani y colaboradores en 2017, demostró que un extracto de *C. longa*, que contenía curcuminoides, redujo el título viral en ratones infectados a las 24 horas de haber sido infectados con el virus dengue (Ichsyani *et al.*, 2017).

La curcumina, en un estudio realizado por Nimmerjahn y colaboradores en 2004 fue capaz de inhibir la señalización de NF- $\kappa$ B, necesaria para la replicación viral, en infección por el virus de la influenza (Nimmerjahn *et al.*, 2004). Años más tarde, se demostró que este compuesto, a una concentración de 30  $\mu$ M, disminuía en un 90% el título viral de las cepas H1N1 y H6N1 del virus influenza A en la línea celular MDCK (Chen *et al.*, 2010; Dai *et al.*, 2018). Además, mostró actividad antiviral contra el virus de la encefalitis japonesa y el virus del dengue ( $CE_{50}$ : 0,47  $\mu$ M) (Chen *et al.*, 2013). En el año 2020, en un ensayo *in vivo*, Lai y colaboradores demostraron que su administración oral mejoró la supervivencia de ratones infectados con el virus influenza A (Lai *et al.*, 2020).

Los grupos cetona  $\alpha\beta$ -insaturados de la curcumina reducen la fluidez de la envoltura lipídica del VHC, e inhiben de esta forma la unión del virus a las células y la fusión de membranas. En consecuencia, inhibe la entrada de todos los genotipos del VHC a las células analizadas (líneas celulares de hepatoma y hepatocitos humanos primarios) de manera dependiente de la dosis (Colpitts *et al.*, 2014). Otro estudio llevado a cabo en células de carcinoma hepatocelular humano (Huh 7.5) reveló que la curcumina aislada de *Curcuma domestica*, *Curcuma xanthorrhiza* y *Curcuma heyneana* poseían una fuerte inhibición contra el VHC (Wahyuni *et al.*, 2018). Otros estudios también demostraron que la curcumina puede inhibir la replicación del ARN y la expresión de las proteínas NS5A y NS5B del VHC en líneas celulares infectadas (Huh7, Huh7.5) mediante la supresión de

las vías PI3K-AKT y Akt-SREBP-1 y la inducción de la hemooxigenasa (Kim *et al.*, 2010; Chen *et al.*, 2012; Naseri *et al.*, 2017). La curcumina es capaz de inhibir la proteasa 3CL del SARS-CoV en células Vero-E6 (Wen *et al.*, 2007) y estudios recientes avalan sus potencialidades para el tratamiento de la COVID-19 (Babaei *et al.*, 2020).

### Plantas utilizadas en la terapia contra la COVID-19

La rápida propagación mundial de la infección por el SARS-CoV-2 condujo a que la OMS la declarase como pandemia y emergencia de salud pública internacional el 11 de marzo de 2020 (Vivek-Ananth *et al.*, 2020; WHO, 2020). Actualmente, no existe un remedio aprobado para muchos tipos de virus, y la vacunación se limita a algunos virus como el de la hepatitis A, las paperas y la varicela (Novakova *et al.*, 2018). Además, estos agentes suelen ser costosos e ineficaces debido a la resistencia viral y podrían provocar efectos secundarios. Desde que se encontraron medicamentos y opciones de tratamiento para los coronavirus (CoV), las plantas medicinales y sus fitoconstituyentes podrían proporcionar una base sólida para diseñar y desarrollar el nuevo tratamiento alternativo y complementario para el SARS-CoV-2 (Anand *et al.*, 2021).

Varios extractos de plantas medicinales, fitoquímicos y hierbas han sido estudiados y considerados para combatir la infección por el SARS-CoV-2 (Aanouz *et al.*, 2020; Divya *et al.*, 2020; Jahan *et al.*, 2020; Ul Qamar *et al.*, 2020; Xu *et al.*, 2020; Gupta *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020). En un estudio de hipótesis se sugirió el empleo del ajo (*Allium sativum*) como una medida preventiva de la infección por el SARS-CoV-2, ya que suprime la producción y secreción de citocinas proinflamatorias y estimula la proliferación de las células del sistema inmunitario (Donma y Donma, 2020).

El ajo, que también se ha sugerido en el tratamiento profiláctico, estimula las células NK, los linfocitos, los eosinófilos y los macrófagos mediante la modulación de la síntesis de las inmunoglobulinas, la fagocitosis y la activación de los macrófagos y la secreción de citoquinas (Arreola *et al.*, 2015). Además, estimula el sistema inmunitario al aumentar significativamente el grupo de diferenciación CD4<sup>+</sup> de las células T y el recuento total de glóbulos blancos (Mirabeau y Samson, 2012).

La piperina es un compuesto alcaloide de la

planta *Piper nigrum* que aumenta la inmunidad innata a través de la fosforilación del factor regulador de interferón 3 (IFN-3), el ARNm de interferón tipo 1 (IFN), previene la expresión de IFN-1 inducida por lipopolisacáridos (LPS) y del ARNm de IFN-7 y regula a la actividad de STAT-1 y la fosforilación del IFN-3 (Mrityunjaya *et al.*, 2020). En la planta *Aloe vera*, el gel y sus componentes clave, la aloína y el aloemodina, se conocen como posibles agentes antivirales. Estos compuestos inactivan algunos virus envueltos tales como el SARS-CoV-1, el VIH y el virus influenza mediante la destrucción de la envoltura lipídica viral (Daverey y Dutta, 2020; Mpiana *et al.*, 2020). La quinina, obtenida de la corteza del árbol *Cinchona*, ha mostrado potencial como antiviral a través de sus dos derivados, la cloroquina y la hidroxicloroquina (Cortegiani *et al.*, 2020; Li *et al.*, 2020; Singh *et al.*, 2020), los cuales se han utilizado para el tratamiento de pacientes con infección por COVID-19.

La CatL es una enzima lisosomal que participa en la degradación de la matriz extracelular, proceso importante en la unión de la proteína S del SARS-CoV-2 y la entrada del virus en las células hospederas (Zhou *et al.*, 2016). Las plantas y los fitoquímicos con potencial capacidad inhibidora de la CatL podrían considerarse un objetivo terapéutico valioso para tratar a los pacientes con COVID-19. Vivek-Ananth y colaboradores en 2020 mediante detección computacional identificaron 9 productos naturales inhibidores de la CatL (Vivek-Ananth *et al.*, 2020).

La quercetina, un flavonol vegetal del grupo flavonoide de los polifenoles, el cual se encuentra presente en una variedad de alimentos que incluyen toronjas, cebollas, manzanas, té negro (Arshad *et al.*, 2020) e hierbas como *Hypericum perforatum* y *Sambucus nigra* (Wach y Biesaga, 2007), se propone como un alterador efectivo del proceso de infección inicial que implica la unión entre la proteína de pico viral del SARS-CoV-2 y la enzima convertidora de angiotensina-2 de la célula epitelial (ACE2). En un estudio realizado en el año 2020 se argumentó que es poco probable que la vía oral de administración de este compuesto sea eficaz en ensayos clínicos debido a la biotransformación y, por lo tanto, se sugiere su uso como aerosol nasal/garganta (Williamson y Kerimi, 2020).

TMPRSS-2 es una serina proteasa transmembrana presente en la membrana citoplasmática celular con la que el SARS-CoV-2 interactúa para replicarse (Berretta *et al.*, 2020). Estudios *in-silico* demostraron que los flavonoides baicaleína y baicalina regulan la expresión de esta enzima (Antonio *et al.*, 2020). Otro estudio ha revelado el potencial de los compuestos de *Withania somnifera*: Withaferin-A, Withanone y el éster fenetílico del ácido cafeico, para bloquear la entrada del SARS-CoV-2 en la célula huésped a partir de la inhibición de la TMPRSS-2 (Kumar *et al.*, 2020). Un estudio de acoplamiento ha demostrado que los componentes principales de *Tinospora cordifolia*, incluida la berberina, inhibe la actividad de la enzima viral 3CL<sup>PRO</sup> e inhibe la replicación viral de este virus (Chowdhury, 2020).

La respuesta inmunitaria a la COVID-19 se desarrolla en la dirección de una respuesta inmunitaria protectora mediada por células T o en una respuesta inflamatoria exacerbada (García, 2020). El componente fitoquímico ginsenoside Rg1, de la planta *Panax ginseng*, mejora la actividad de las células T-CD4<sup>+</sup> (Lee *et al.*, 2004).

En 2021 se desarrolló una nanomedicina inmunoterapéutica de berberina, llamada NIT-X. La expresión de las proteínas celulares ACE2, TMPRSS-2, IL-1 $\alpha$ , IL-8, IL-6 y CCL-2 (ligando 2 de quimiocina con motivo C-C) en células epiteliales de pulmón (Calu3) infectadas con SARS-CoV-2 fue significativamente suprimida por esta nanomedicina. Además, fue capaz de inducir la apoptosis y proteger contra el daño tisular (Wang *et al.*, 2021).

La curcumina estimula la producción de interferones y estimula la inmunidad innata del huésped (Zahedipour *et al.*, 2020). La suplementación en ratones modula la inflamación y el estrés oxidativo en enfermedades respiratorias, en particular, el síndrome de dificultad respiratoria aguda (SDRA), la lesión pulmonar aguda, la neumonía, la fibrosis pulmonar y la sepsis (Lelli *et al.*, 2017). La baja biodisponibilidad es el principal obstáculo para alcanzar el potencial terapéutico de la curcumina mediante la administración oral.

La evidencia acumulada sugiere que la administración pulmonar de curcumina nanoformulada, como la curcumina liposomal, ayudaría a su biodisponibilidad en las vías respiratorias inferiores y de esta manera inhibir la infectividad del SARS-CoV-2 y al mismo tiempo, mitigar la inflamación pulmonar y la progresión a SDRA (Thimmulappa *et al.*, 2021).

### Consideraciones generales

Los avances alcanzados en diferentes campos como la bioquímica, la farmacología, la inmunología, la nanotecnología y la biotecnología han permitido el descubrimiento y desarrollo de medicamentos y fármacos antivirales. Sin embargo, aún quedan muchas opciones de fuentes naturales de compuestos por explorar, en particular en las plantas terrestres (Abd El-Hack *et al.*, 2017; Prasad *et al.*, 2018; Borkotoky y Banerjee, 2020; Manoharan *et al.*, 2020; Zahedipour *et al.*, 2020; Straughn y Kakar, 2020; Pandey *et al.*, 2020; Meireles *et al.*, 2020). Estas son capaces de sintetizar metabolitos con múltiples actividades biológicas, en especial como antivirales (Ganjhu *et al.*, 2015, Rosales-Mendoza, 2020). Todo ello, unido al escenario epidemiológico actual de emergencia y re-emergencia de enfermedades virales, la baja disponibilidad de fármacos y la aparición de cepas virales resistentes a los ya establecidos, imponen la profundización en el estudio de las plantas terrestres como fuentes potenciales de compuestos antivirales.

### Literatura Citada

- Aanouz, I., A. Belhassan, K. El-Khatibi, T. Lakhli, *et al.* (2020). Moroccan Medicinal plants as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease: Computational investigations. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 1–9.
- Abd El-Hack, M.E., M. Alagawany, M.R. Farag, M. Arif, *et al.* (2017). Nutritional and pharmaceutical applications of nanotechnology: Trends and advances. *Int. J. Pharm.*, 13, 340–350.
- Abidi, A., S. Gupta, M. Agarwal, H. L. Bhalla, *et al.* (2014). Evaluation of efficacy of curcumin as an add-on therapy in patients of bronchial asthma. *Journal of Clinical and Diagnostic Research*, 8(8), Hc19-24. <https://doi.org/10.7860/jcdr/2014/9273.4705>.
- Agut, H. (2022). Antivirales (a excepción del virus de la inmunodeficiencia humana y la hepatitis). *EMC-Tratado de medicina*, 26(2), 1-10.
- Ahmed, J., Y. Tan y S. Ambegaokar (2017). Effects of Curcumin on Vesicular Stomatitis Virus (VSV) Infection and Dicer-1 Expression. *Faseb J.*, 31, 622-11.
- Akbar, M.U., K. Rehman, K.M. Zia, M.I. Qadir, *et al.* (2018). Critical review on curcumin as a therapeutic agent: From traditional herbal medicine to an ideal therapeutic agent. *Critical Reviews in Eukaryotic Gene Expression*, 28(1), 17–24. <https://doi.org/10.1615/CritR evEuk aryot GeneE xpr.20180 20088>.
- Ali, A. y A.C. Banerjee (2016). Curcumin inhibits HIV-1 by promoting Tat protein degradation. *Sci. Rep.*, 6, 27539.
- Al-thobaiti, S.A. y I.M.A. Zeid (2018). Phytochemistry and pharmaceutical evaluation of *Balanites aegyptiaca*: an overview. *J Exp Biol Agric Sci.*, 6:453–65.

- Anand, A.V., B. Balamuralikrishnan, M. Kaviya, K. Bharathi, *et al.* (2021). Medicinal Plants, Phytochemicals, and Herbs to Combat Viral Pathogens Including SARS-CoV-2. *Molecules*, 26, 1775. <https://doi.org/10.3390/molecules26061775>.
- Anbazhagan, G.K., S. Palaniyandi y B. Joseph (2019). Antiviral Plant Extracts. In *Plant Extracts*; Intech Open Dekebo, A: London, UK.
- Andleeb, R., A. Ashraf, S. Muzammil, S. Naz, *et al.* (2020). Analysis of bioactive composites and antiviral activity of *Iresine herbstii* extracts against Newcastle disease virus in ovo. *Saudi J Biol Sci.*, 27:335–40.
- Antonio, A.S., L.S.M. Wiedemann y V.F. Veiga-Junior (2020). Natural products role against COVID-19. *RSC Adv.*, 10(39), 23379–23393.
- Ardebili, A., M.H. Pouriayevali, S. Aleshikh, M. Zahani, *et al.* (2021). Antiviral therapeutic potential of curcumin: an update. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 26(22), 6994.
- Arreola, R., S. Quintero-Fabián, R.I. López-Roa, *et al.* (2015). Immunomodulation and anti-inflammatory effects of garlic compounds. *J Immunol Res.*, 401630.
- Arshad, MS, U. Khan, A. Sadiq, *et al.* (2020). Coronavirus disease (COVID-19) and immunity booster green foods: a mini review. *Food Sci Nutr.*, 8(8), 3971–3976.
- Babaei, F., M. Nassiri-Asl y H. Hosseinzadeh (2020). Curcumin (a constituent of turmeric): New treatment option against COVID-19. *Food science & nutrition*, 8(10), 5215–5227. <https://doi.org/10.1002/fsn3.1858>.
- Bahrami, M., M. Kamalinejad, S.A. Latifi, F. Seif, *et al.* (2020). Cytokine storm in COVID-19 and parthenolide: preclinical evidence. *Phytother Res.*, 34(10), 2429–2430.
- Barbot, C. (2019). Búsqueda de moléculas con actividad antiviral contra el virus respiratorio sincitial y el virus de la influenza. Facultad de Ciencias. Sección Virología. Universidad de la República de Uruguay.
- Bellido, A., M. Rosado, J. Espinoza-Ríos, y M. Tagle (2017). Tratamiento exitoso con los nuevos antivirales de acción directa en paciente infectado con el virus de la hepatitis C con fibrosis avanzada y dos recaídas previas. *Rev. Med. Hered.*, 28(3): 187–191.
- Ben-Shabat, S., L. Yarmolinsky, D. Porat y A. Dahan (2020). Antiviral effect of phytochemicals from medicinal plants: Applications and drug delivery strategies. *Drug delivery and translational research*, 10(2), 354–367. <https://doi.org/10.1007/s13346-019-00691-6>.
- Berretta, A.A., M.A.D. Silveira, Cándor, J.M. Capcha, *et al.* (2020). Propolis and its potential against SARS-CoV-2 infection mechanisms and COVID-19 disease: running title: propolis against SARS-CoV-2 infection and COVID-19. *Biomed Pharmacother.*, 131, 110622.
- Bhuiyan, F.R., S. Howlader, T. Raihan, y M. Hasan (2020). Plants metabolites: Possibility of natural therapeutics against the COVID-19 Pandemic. *Frontiers in medicine*, 7, 444.
- Bolken, T.C., D.E. Hruby (2008). Discovery and development of antiviral drugs for biodefense: Experience of a small biotechnology company. *Antivir. Res.*, 77:1–5.
- Borkotoky, S. y M. Banerjee (2020). A computational prediction of SARS-CoV-2 structural protein inhibitors from *Azadirachta indica* (Neem). *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 1–7.
- Brindley, M.A., M.P. Widrechner, J.A. McCoy, P. Murphy, *et al.* (2009). Inhibition of lentivirus replication by aqueous extracts of *Prunella vulgaris*. *Virology*, 6:8.
- Campos Aldrete, M.E. (2006). Reseña de "Antiviral Drugs" de J.S Driscoll. *Rev. Mex. Cien. Farm.*, 37(1): 46–47.
- Castillo-Maldonado, I., M.M.B. Moreno-Altamirano y L.B. Serrano-Gallardo (2017). Anti-dengue serotype-2 activity effect of *Sambucus nigra* leaves-and flowers-derived compounds. *Virology Res.*, 1:1–5.
- Cecil, C.E., J.M. Davis, N.B. Cech y N.B. Laster (2011). Inhibition of H1N1 influenza A virus growth and induction of inflammatory mediators by the isoquinoline alkaloid berberine and extracts of goldenseal (*Hydrastis canadensis*). *Int Immunopharmacol* 11, 1706–1714. <https://doi.org/10.1016/j.intim.2011.06.002>.
- Chavan, R.D., P. Shinde, K. Girkar, R. Madage, *et al.* (2016). Assessment of Anti-Influenza activity and hemagglutination inhibition of *Plumbago indica* and *Allium sativum* extracts. *Pharmacognosy Res.*, 8:105–11.
- Chen, D.Y., J.H. Shien, L. Tiley, S.S. Chiou, *et al.* (2010). Curcumin inhibits influenza virus infection and haemagglutination activity. *FoodChem.*, 119, 1346–1351.
- Chen, M.H., M.Y. Lee, J.J. Chuang, Y.Z. Li, *et al.* (2012). Curcumin inhibits HCV replication by induction of heme oxygenase-1 and suppression of AKT. *Int. J. Mol. Med.*, 30, 1021–1028.
- Chen, T.Y., D.Y. Chen, H.W. Wen, J.L. Ou, *et al.* (2013). Inhibition of enveloped viruses infectivity by curcumin. *PLoS ONE*, 8, e62482.
- Chen, D., C. Feng, X. Tian, N. Zheng, *et al.* (2018). Promyelocytic leukemia restricts enterovirus 71 replication by inhibiting autophagy. *Front. Immunol.*, 9: 1268.
- Chen, L.F., Y.L. Zhong, D. Luo, *et al.* (2019). Antiviral activity of ethanol extract of *Lophatherum gracile* against respiratory syncytial virus infection. *J Ethnopharmacol.*, 242, 111575.
- Chesney M.A. (2000). Factors affecting adherence to antiretroviral therapy. *Clin. Infect. Dis.*, 30:S171–S176.
- Chikhale, R.V., S.S. Gurav, R.B. Patil, S.K. Sinha, *et al.* (2020). SARS-CoV-2 host entry and replication inhibitors from Indian ginseng: An in-silico approach. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 1–12.
- Chin, L.W., U.W. Cheng, S.H. Lin, Y.Y. Lai, *et al.* (2010). Anti-herpes simplex virus effects of berberine from *Coptidis rhizome*, a major component of a Chinese herbal medicine, Chig-Wei-San. *Arch Virol* 155(12), 1933–1941. <https://doi.org/10.1007/s00705-010-0779-9>.
- Chowdhury, P. (2020). In silico investigation of phytoconstituents from Indian medicinal herb 'Tinospora cordifolia (giloy)' against SARS-CoV-2 (COVID-19) by molecular dynamics approach. *J Biomol Struct Dyn.*, 39(17), 6792–6809.
- Churqui, M.P., L. Lind, K. Thörn, A. Svensson, *et al.* (2018). Extracts of *Equisetum giganteum* L and *Copaifera reticulata* Ducke show strong antiviral activity against the sexually transmitted pathogen herpes simplex virus type 2. *J Ethnopharmacol.*, 210:192–7.
- Colpitts, C.C., L.M. Schang, H. Rachmawati, A. Frentzen, *et al.* (2014). Turmeric curcumin inhibits entry of all hepatitis C virus genotypes into human liver cells. *Gut*, 63, 1137–1149.
- Cortegiani, A., G. Ingoglia, M. Ippolito, A. Giarratano, *et al.* (2020). A systematic review on the efficacy and safety of chloroquine for the treatment of COVID-19. *J. Crit. Care*, 57, 279–283.

- Dai, J., L. Gu, Y. Su, Q. Wang, *et al.* (2018). Inhibition of curcumin on influenza A virus infection and influenzal pneumonia via oxidative stress, TLR2/4, p38/JNK MAPK and NF- $\kappa$ B pathways. *Int. Immunopharmacol.*, 54, 177–187.
- Daverey, A. y K. Dutta (2020). COVID-19: eco-friendly hand hygiene for human and environmental safety. *J Environ Chem Eng.*, 9 (2), 104754.
- DebRoy, S., N. Hiraga, M. Imamura, C.N. Hayes, *et al.* (2016). Hepatitis C virus dynamics and celular gene expresi3n in uPA-SCID chimeric mice with humanized livers during intravenous silibinin monotherapy. *Journal of vial hepatitis.* 23(9), 708-717. <https://doi.org/10.1111/jvh.12551>.
- Derksen, A., J. K3hn, W. Hafezi, J. Sendker, *et al.* (2016). Antiviral activity of hydroalcoholic extract from *Eupatorium perfoliatum* L. against the attachment of influenza A virus. *J Ethnopharmacol.*, 188:144–52.
- Dhama, K., K. Karthik, R. Khandia, A. Munjal, *et al.* (2018). Medicinal and therapeutic potential of herbs and plant metabolites/extracts countering viral pathogens—Current knowledge and future prospects. *Curr. Drug Metab.*, 19, 236–263.
- Divya, M., S. Vijayakumar, J. Chen, B. Vaseeharan, *et al.* (2020). A review of South Indian medicinal plant has the ability to combat against deadly viruses along with COVID-19? *Microb. Pathog.*, 104277.
- Donma, M.M. y O. Donma (2020). The effects of *Allium Sativum* on immunity within the scope of COVID-19 infection. *Med Hypotheses.*, 144, 109934.
- Douam, F., D. Lavillette y F.L. Cosset (2015). The mechanism of HCV entry into host cells. *Prog Mol Biol Transl Sci* 129, 63–107. <https://doi.org/10.1016/bs.pmbts.2014.10.003>.
- Du, T., Y. Shi, S. Xiao, N. Li, *et al.* (2017). Curcumin is a promising inhibitor of genotype 2 porcine reproductive and respiratory syndrome virus infection. *BMC Vet. Res.*, 13, 298.
- FDA. (2022). Advancing health through innovation: New drug therapy approvals 2021. Center for drug evaluation and research.
- Fortin H., C. Vigor, F. Lohezic-Le Devehat, V. Robin, *et al.* (2002). In vitro antiviral activity of thirty-six plants from La Reunion Island. *Fitoterapia.*, 73(4): 346-50.
- Ganjhu, R.K., P.P. Mudgal, H. Maity, D. Dowarha, *et al.* (2015). Herbal plants and plant preparations as remedial approach for viral diseases. *Virus disease*, 26, 225–236.
- García, L.F. (2020). Immune response, inflammation, and the clinical spectrum of COVID-19. *Front Immunol.*, 11(1441), 1-13.
- Ghosh, R., A. Chakraborty, A. Biswas y S. Chowdhuri (2020). Evaluation of green tea polyphenols as novel corona virus (SARS CoV-2) main protease (Mpro) inhibitors—An in silico docking and molecular dynamics simulation study. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 1–13.
- Gupta, H.M., S. Gupta y S. Bhargava (2020). Potential use of Turmeric in COVID-19. *Clin. Exp. Derm.*
- Gupta, S., A.K. Singh, P.P. Kushwaha, K.S. Prajapati, *et al.* (2020). Identification of potential natural inhibitors of SARS-CoV2 main protease by molecular docking and simulation studies. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 1–12.
- Hakobyan, A., E. Arabyan, A. Avetisyan, L. Abroyan, *et al.* (2016). Apigenin inhibits African wine fever virus infection in vitro. *Arch Virol.*, 161(12), 3445–53. <https://doi.org/10.1007/s00705-016-3061-y>.
- Hanssbro, P.M. Y K. Dua (2020). Immunological axis of berberine in managing inflammation underlying chronic respiratory inflammatory diseases. *Chem Biol Interact* 317, 1. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2020.10894>.
- Hoque, M.I., A.B.M.A. Chowdhury, M. Shahjahan y M.G.D. Harun (2018). Traditional healing practices in rural Bangladesh: a qualitative investigation. *BMC Complement Altern Med.*, 18, 62.
- Huang, H., W. Zhou, H. Zhu, P. Zhou, *et al.* (2017). Baicalin benefits the anti-HBV therapy via inhibiting HBV viral RNAs. *Toxicol Appl Pharmacol.*, 323, 36–43. <https://doi.org/10.1016/j.taap.2017.03.016>.
- Huang, H.I., C.C. Chio y J.Y. Lin (2018). Inhibition of EV71 by curcumin in intestinal epithelial cells. *PLoS ONE*, 13, e0191617.
- Hung, T.Ch., A. Jassey, C.H. Liu, C.H. Lin, *et al.* (2019). Berberine inhibits hepatitis C virus entry by targeting the viral E2 glycoprotein. *Phytomedicine*, 53, 62–69. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.025>.
- Ichsyani, M., A. Ridhanya, M. Risanti, H. Desti, *et al.* (2017). Antiviral effects of *Curcuma longa* L. against dengue virus in vitro and in vivo. *Iniop. Conf. Ser. Earth Environ. Sci.*, 101, 012005.
- Iuliano, A.D., K.M. Roguski, H.H. Chang, *et al.* (2018). Estimates of global seasonal influenza-associated respiratory mortality: a modelling study. *Lancet*. Mar 31, 391(10127):1285-1300.
- Jahan, I. y A. Onay (2020). Potentials of plant-based substance to inhabit and probable cure for the COVID-19. *Turk. J. Biol.*, 44, 228–241.
- Jia, Y., R. Xu, Y. Hu, T. Zhu, *et al.* (2016). Anti-NDV activity of baicalin from a traditional Chinese medicine in vitro. *J. Vet. Med. Sci.*, 78(5), 819–24. <https://doi.org/10.1292/jvms.15-0572>.
- Karamese, M., S. Aydogdu, S.A. Karamese y U. Altöparlak (2015). Preventive effects of a major component of green tea, Epigallocatechin-3-Gallate, on Hepatitis-B virus DNA replication. *Asian Pac J Cancer Prev.*, 16:40199–202.
- Khanna, N., R. Dalby, M. Tan, S. Arnold, *et al.* (2007). Phase I/II clinical safety studies of terameprocol vaginal ointment. *Gynecol. Oncol.*, 107, 554–562.
- Kim, E.H., B. Shim, S. Kang, *et al.* (2009). Anti-inflammatory effects of *Scutellaria baicalensis* extract via suppression of immune modulators and MAP kinase signaling molecules. *J Ethnopharmacol.*, 126(2), 320-331.
- Kim, H.Y., H.S. Shin, H. Park, Y.C. Kim, *et al.* (2007). In vitro inhibition of coronavirus replications by the traditionally used medicinal herbal extracts, *Cimicifuga rhizoma*, *Melissae cortex*, *Coptidis rhizoma*, and *Phellodendron cortex*. *J Clin Virol* 41 (2), 122–128. <https://doi.org/10.1016/j.jcv.2007.10.011>.
- Kim, K., K.H. Kim, H.Y. Kim, H.K. Cho, *et al.* (2010). Curcumin inhibits hepatitis C virus replication via suppressing the Akt-SREBP-1 pathway. *Febs Lett.*, 584, 707–712.
- Kim, D.W., K.H. Seo, M.J. Curtis-Long, K.Y. Oh, *et al.* (2014). Phenolic phytochemical displaying SARS-CoV papain-like protease inhibition from the seeds of *Psoralea corylifolia*. *J Enzyme Inhib Med Chem.*, 29:59–63.
- Kim, J.H., P. Weeratunga, M.S. Kim, C. Nikapitiya, *et al.* (2016). Inhibitory effects of an aqueous extract from *Cortex phellodendri* on the growth and replication of broad-spectrum of viruses in vitro and in vivo. *BMC Complement Altern Med* 2 (16), 265. <https://doi.org/10.1186/s12906-016-1206-x>.

- Kim, S., H. Ishida, D.Y. Yamane, D.C. Swinney, *et al.* (2013). Contrasting roles of mitogen-activated protein kinases in cellular entry and replication of hepatitis C virus: MKNK1 facilitates cell entry. *J Virol* 87(8), 4214. <https://doi.org/10.1128/JVI.00954-12>.
- Kraemer, M.U.G., R.C. Reiner, O.J. Brady, J.P. Messina, *et al.* (2019). Past and future spread of the arbovirus vectors *Aedes aegypti* and *Aedes albopictus*. *Nature microbiology*, 4(5), 854–863.
- Kumar, V., J.K. Dhanjal y P. Bhargava, *et al.* (2020). Withanone and withaferin-A are predicted to interact with transmembrane protein serine 2 (TMPRSS2) and block entry of SARS-CoV-2 into cells. *J Biomol Struct Dyn.*, 1-13.
- Lackman-Smith, C., C. Osterling, K. Luckenbaugh, M. Mankowski, *et al.* (2008). Development of a Comprehensive Human Immunodeficiency Virus Type 1 Screening Algorithm for Discovery and Preclinical Testing of Topical Microbicides. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 52, 1768–1781.
- Lai, F., C. Sinico, A. De Logu, M. Zaru, *et al.* (2007). SLN as a topical delivery system for *Artemisia arborescens* essential oil: *in vitro* antiviral activity and skin permeation study. *Int J Nanomedicine.*, 2(3), 419-25.
- Lai, Y., Y. Yan, S. Liao, Y. Li, *et al.* (2020). 3D-quantitative structure-activity relationship and antiviral effects of curcumin derivatives as potent inhibitors of influenza H1N1 neuraminidase. *Arch. Pharmacol. Res.*, 43, 489–502.
- Lani, R., P. Hassandarvish, C.W. Chiam, E. Moghaddam, *et al.* (2015). Antiviral activity of silymarin against chikungunya virus. *Sci Rep.*, 5:11421.
- Lee, E.J., E. Ko, J. Lee, *et al.* (2004). Ginsenoside Rg1 enhances CD4+ T-cell activities and modulates Th1/Th2 differentiation. *Int Immunopharmacol.*, 4(2), 235-244.
- Lelli, D., A. Sahebkar, T.P. Johnston y C. Pedone (2017). Curcumin use in pulmonary diseases: state of the art and future perspectives. *Pharmacol. Res.*, 115, 133-148.
- Li, B.Q., T. Fu, Y. Dongyan, J.A. Mikovits, *et al.* (2000). Flavonoid baicalin inhibits HIV-1 infection at the level of viral entry. *Biochem Biophys Res Commun.*, 276(2), 534–8. <https://doi.org/10.1006/bbrc.2000.3485>.
- Li, X., Y. Liu, T. Wu, Y. Jin, *et al.* (2015). The antiviral effect of baicalin on enterovirus 71 *in vitro*. *Viruses*, 7(8), 4756–71. <https://doi.org/10.3390/v7082841>.
- Li, C.L., L.H. Tan, Y.F. Wang, C.H.D. Luo, *et al.* (2019). Comparison of anti-inflammatory effects of berberine, and its natural oxidative and reduced derivatives from *Rhizoma coptidis* *in vitro* and *in vivo*. *Phytomedicine* 53, 272–283. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.09.228>.
- Li, X., Y. Wang, P. Agostinis, A. Rabson, *et al.* (2020). Is hydroxychloroquine beneficial for COVID-19 patients? *Cell Death Dis.*, 11, 1–6.
- Li, Y., X. Liu, L. Guo, J. Li, *et al.* (2020). Traditional Chinese herbal medicine for treating novel coronavirus (COVID-19) pneumonia: Protocol for a systematic review and meta-analysis. *Syst. Rev.*, 9, 75.
- Liu, C.H., A. Jassey, H.Y. Hsu y L.T. Lin (2019). Antiviral activities of silymarin and derivatives. *Molecules*, 24, 1552.
- Liu, S., W. Wei, K. Shi, X. Cao, *et al.* (2014). *In vitro* and *in vivo* anti-hepatitis B virus activities of the lignan niranthin isolated from *Phyllanthus niruri* L. *J. Ethnopharmacol.*, 155, 1061–1067.
- Lopes, R.C., D.B. Oliveira, S.S. Costa, M.M.F.S. Miranda, *et al.* (2005). *In vitro* anti-rotavirus activity of some medicinal plants used in Brazil against diarrhea. *J Ethnopharmacol.*, 99:403–7.
- Lopes, N., L.C. Faccin-Galhardi, S.F. Espada, A.C. Pacheco, *et al.* (2013). Sulfated polysaccharide of *Caesalpinia ferrea* inhibits herpes simplex virus and poliovirus. *Int. J. Biol. Macromol.*, 60: 93-9.
- Losa García, J.E. (2021). Enfermedades infecciosas emergentes: una realidad asistencial. *An. Sist. Sanit. Navar.*, Vol. 44, n. 2. Madrid, España.
- Manoharan, Y., V. Haridas, K.C. Vasanthakumar, S. Muthu, *et al.* (2020). Curcumin: A wonder drug as a preventive measure for COVID19 management. *Indian J. Clin. Biochem.*, 35, 373–375.
- Marchant, D., G.K. Singhera, S. Utokaparch, T.L. Hackett, *et al.* (2010). Toll-like receptor 4-mediated activation of p38 mitogen-activated protein kinase is a determinant of respiratory virus entry and tropism. *J Virol* 84(21), 11359–11373. <https://doi.org/10.1128/JVI.00804-10>.
- Martinez-Lopez, A., M. Persaud, M.P. Chavez, H. Zhang, *et al.* (2019). Glycosylated diphyllin as a broad-spectrum antiviral agent against Zika virus. *EBioMedicine*, 47, 269–283.
- Matveeva, T., G. Khafizova y S. Sofornova (2020). In search of herbal anti-SARS-Cov2 compounds. *Front Plant Sci*, 11: 5899998. doi: 10.3389/fpls.2020.5899998
- Mazumder, A., K. Raghavan, J. Weinstein, K.W. Kohn, *et al.* (1995). Inhibition of human immunodeficiency virus type-1 integrase by curcumin. *Biochem. Pharmacol.*, 49, 1165–1170.
- McGill, M.R., K. Du, J.L. Weemhoff y H. Jaeschke (2015). Critical review of resveratrol in xenobiotic-induced hepatotoxicity. *Food Chem. Toxicol.*, 86, 309–318.
- Meireles, D., J. Gomes, L. Lopes, M. Hinzmann, *et al.* (2020). A review of properties, nutritional and pharmaceutical applications of *Moringa oleifera*: Integrative approach on conventional and traditional Asian medicine. *Adv. Tradit. Med.*, 17, 1–21.
- Meneses, R., R.E. Ocazonez, J.R. Martínez y E.E. Stashenko (2009). Inhibitory effect of essential oils obtained from plants grown in Colombia on yellow fever virus replication *in vitro*. *Ann Clin Microbiol Antimicrob.*, Mar 6, 8, 8.
- Mgole, S., L. Pieters, O. David, S. Apers, *et al.* (2008). Screening of some Tanzanian medicinal plants from Bunda District for antibacterial, antifungal and antiviral activities. *J Ethnopharmacol.*, 119:58–66.
- Mirabeau, T.Y. y E.S. Samson (2012). Effect of *Allium cepa* and *Allium sativum* on some immunological cells in rats. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2012;9(3):374-379.
- Mirani, A., H. Kundaikar, S. Velhal, V. Patel, *et al.* (2019). Tetrahydrocurcumin-loaded vaginal nanomicrobicide for prophylaxis of HIV/AIDS: *In silico* study, formulation development, and *in vitro* evaluation. *Drug Deliv. Transl. Res.*, 9, 828–847.
- Modi, M., Nutan, B. Pancholi, S. Kulshrestha, A.K.S. Rawat, *et al.* (2013). Anti-HIV-1 activity, protease inhibition and safety profile of extracts prepared from *Rhus parviflora*. *BMC Complement Altern Med.*, 13:158.
- Moghaddam, E., B.T. Teoh, S.S. Sam, R. Lani, *et al.* (2014). Baicalin, a metabolite of baicalein with antiviral activity against dengue virus. *Sci Rep.*, 4, 5452. <https://doi.org/10.1038/srep05452>.

- Moses, T. y A. Goosens (2017). Plants for human health: greening Biotechnology and synthetic biology. *J Exp Bot.*, 68, 4009-11.
- Mounce, B.C., T. Cesaro, L. Carrau, T. Vallet, *et al.* (2017). Curcumin inhibits Zika and chikungunya virus infection by inhibiting cell binding. *Antivir. Res.*, 142, 148-157.
- Mpiana, P.T., D.S. Tshibangu, J.T. Kilembe, *et al.* (2020). Aloe vera (L.) Burm. F. as a potential anti-COVID-19 plant: a mini-review of its antiviral activity. *Eur J Med Plants.*, 31(8), 86-93.
- Mrityunjaya, M., V. Pavithra, R. Neelam, *et al.* (2020). Immune-boosting, antioxidant and anti-inflammatory food supplements targeting pathogenesis of COVID-19. *Front Immunol.*, 11, 1-12.
- Mukherjee, P.K. (2019). Antiviral evaluation of herbal drugs. *Qual. Control. Eval. Herb. Drugs.*, 599-628.
- Mushi, N.F., Z.H. Mbwambo, E. Innocent y S. Tewtrakul (2012). Activities of aqueous ethanolic extracts from *Combretum adenogonium* Steud. Ex A. Rich (Combretaceae). *BMC Complement Altern Med.*, 12:163.
- Naseri, S., M. Darroudi, E. Aryan, A. Gholoobi, *et al.* (2017). The antiviral effects of curcumin nanomicelles on the attachment and entry of hepatitis C virus. *Iran. J. Virol.*, 11, 29-35.
- Nimmerjahn, F., D. Dudziak, U. Dirmeier, G. Hobom, *et al.* (2004). Active NF-kappaB signalling is a prerequisite for influenza virus infection. *J. Gen. Virol.*, 85, 2347-2356.
- Nocchi, S.R., M.V.P. Companhia, J.C.P. De Mello, B.P. Dias Filho, *et al.* (2017). Antiviral activity of crude hydroethanolic extract from *Schinus terebinthifolia* against herpes simplex virus type 1. *Planta Med.*, 83:509-18.
- Novakova, L., J. Pavlik, L. Chrenkova, O. Martinec, *et al.* (2018). Current antiviral drugs and their analysis in biological materials - part II: antivirals against hepatitis and HIV viruses. *J Pharm Biomed Anal.*, 147:378-99. <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2017.07.003>.
- OMS (2013). Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-2023. WHO. [http://www.who.int/topics/traditional\\_medicine/WHO-strategy/es/](http://www.who.int/topics/traditional_medicine/WHO-strategy/es/)
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. (2021a). Actualización Epidemiológica: Dengue, chikunguña y Zika en el contexto de COVID-19. Washington, D.C. OPS/OMS. 2021.
- Organización Panamericana de la Salud/Organización Mundial de la Salud. (2021b). Actualización epidemiológica: Enfermedad por Coronavirus (COVID-19). 23 de diciembre de 2021, Washington, D.C.: OPS/OMS; 2021.
- Organización Panamericana de la Salud / Organización Mundial de la Salud. (2021c). Actualización Epidemiológica: Influenza en el contexto de la pandemia por COVID-19. Washington, D.C.: OPS/OMS. 2021.
- Ozioma, E. y A. Okaka (2019). Herbal medicines in African traditional medicine. In: Ozioma Ej, Chinwe OAN. Editors. *Herbal Medicine*. Intratech open. P.1-25.
- Pandey, P., F. Khan, A. Kumar, A. Srivastava (2020). Screening of potent inhibitors against 2019 novel coronavirus (Covid-19) from *Allium sativum* and *Allium cepa*: An *in silico* approach. *Biointerface Res. Appl. Chem.*, 11, 7981-7993.
- Park, J.Y., H.J. Jeong, J.H. Kim, Y.M. Kim, *et al.* (2012). Diarylheptanoids from *Alnus japonica* inhibit papain-like protease of severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Biol Pharm Bull.*, 35:2036-42.
- Patocka, J. y Z. Navratilova (2019). *Achillea fragrantissima*: pharmacology review. *Clin Oncol.*, 4:1601.
- Petrovska, B.B. (2012). Historical review of medicinal plants usage. *Pharmacognosy reviews*, 6(11), 1-5.
- Prasad, M., U.P. Lambe, B. Brar, I. Shah, *et al.* (2018). Nanotherapeutics: An insight into healthcare and multi-dimensional applications in medical sector of the modern world. *Biomed. Pharm.*, 97, 1521-1537.
- Pratheeba, T., V. Taranath, D.V.R. Sai Gopal y D. Natarajan (2019). Antidengue potential of leaf extracts of *Pavetta tomentosa* and *Tarenna asiatica* (Rubiaceae) against dengue virus and its vector *Aedes aegypti* (Diptera: Culicidae). *Heliyon.*, 5:e02732.
- Qian, S., W. Fan, P. Qian, D. Zhang, *et al.* (2015). Apigenin restricts FMDV infection and inhibits viral IRES driven translational activity. *Viruses.*, 7(4):1613-26. <https://doi.org/10.3390/v7041613>.
- Qin, Y., L. Lin, Y. Chen, S. Wu, *et al.* (2014). Curcumin inhibits the replication of enterovirus 71 in vitro. *Acta Pharm. Sin. B.*, 4, 284-294.
- Ram, A., M. Das y B. Ghosh (2003). Curcumin attenuates allergen-induced airway hyperresponsiveness in sensitized guinea pigs. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 26(7), 1021-1024. <https://doi.org/10.1248/bpb.26.1021>.
- Rebensburg, S., M. Helfer, M. Schneider, H. Koppensteiner, *et al.* (2016). Potent *in vitro* antiviral activity of *Cistus incanus* extract against HIV and Filoviruses targets viral envelope proteins. *Sci Rep.*, 6:20394.
- Rehman, S., B. Ijaz, N. Fatima y S. Aun (2016). Sciencedirect therapeutic potential of *Taraxacum officinale* against HCV NS5B polymerase: *in-vitro* and *in silico* study. *Biomed Pharmacother.* (2016) 83:881-91.
- Reichling, J., A. Neuner, M. Sharaf, M. Harkenthal, *et al.* (2009). Antiviral activity of *Rhus aromatica* (fragrant sumac) extract against two types of herpes simplex viruses in cell culture. *Pharmazie.*, 64:538-41.
- Reyes, H., P. Navarro, M.A. de la Parte-Pérez, Y. Villegas, *et al.* (2016). Agentes antivirales. *Biol. Venez. Infectol.*, 27(2): 65-78.
- Rosales-Mendoza, S. (2020). Will plant-made biopharmaceuticals play a role in the fight against COVID-19? *Expert Opin Biol Ther.*, 20(6), 545-548.
- Runowska, M., D. Majewski, K. Niklas y M. Puszczewicz (2018). Chikungunya virus: a rheumatologist's perspective. *Clinical and experimental rheumatology*, 36(3), 494-501.
- Schaal, B. (2019). Plants and people: our shared history and future. *Plants People Planet*, 1, 14-9.
- Shakeri, F., N.M. Roshan y M.H. Boskabady (2020). Hydroethanolic extract of *Curcuma longa* affects tracheal responsiveness and lung pathology in ovalbumin-sensitized rats. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, 90(1-2), 141-150. <https://doi.org/10.1024/0300-9831/a000524>.
- Sharma, R.K., K. Wwiklinski, R. Aalinkeel, J.L. Reynolds, *et al.* (2017). Immunomodulatory activities of curcumin-stabilized silver nanoparticles: Efficacy as an antiretroviral therapeutic. *Immunol. Investig.*, 46, 833-846.
- Shi, H., K. Ren, B. Lv, W. Zhang, *et al.* (2016). Baicalin from *Scutellaria baicalensis* blocks respiratory syncytial virus (RSV) infection and reduces inflammatory cell infiltration and lung injury in mice. *Sci Rep.*, 6, 35851. <https://doi.org/10.1038/srep35851>.

- Shi, W., X. Hou, H. Peng, L. Zhang, *et al.* (2014). Mer/ERK signaling pathway is required for enterovirus 71 replication in immature dendritic cells. *Virology* 11, 227. <https://doi.org/10.1186/s1298-014-0227-7>.
- Shibata, C., M. Ohno, M. Otsuka, T. Kishikawa, *et al.* (2014). The flavonoid apigenin inhibits hepatitis C virus replication by decreasing mature microRNA122 levels. *Virology*, 462–463:42–8. <https://doi.org/10.1016/j.virol.2014.05.024>.
- Shin, H.B., M.S. Choi, C.M. Yi, J. Lee, *et al.* (2015). Inhibition of respiratory syncytial virus replication and virus-induced p38 kinase activity by berberine. *Int Immunopharmacol* 27(1), 65–68. <https://doi.org/10.1016/j.intim.2015.04.045>.
- Singh, A.K., A. Singh, A. Shaikh, R. Singh, *et al.* (2020). Chloroquine and hydroxychloroquine in the treatment of COVID-19 with or without diabetes: A systematic search and a narrative review with a special reference to India and other developing countries. *Diabetes Metab. Syndr.*, 14, 241–246.
- Sithisarn, P., M. Michaelis, M. Schubert-Zsilavecz y J. Jr. Cinatl (2013). Differential antiviral and anti-inflammatory mechanisms of the flavonoids biochanin A and baicalein in H5N1 influenza A virus-infected cells. *Antiviral Res.*, 97(1), 41–8. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2012.10.004>.
- Soleimani, V., A. Sahebkar y H. Hosseinzadeh (2018). Turmeric (*Curcuma longa*) and its major constituent (curcumin) as nontoxic and safe substances: Review. *Phytotherapy Research*, 32(6), 985–995. <https://doi.org/10.1002/ptr.6054>.
- Soleymani, S., A. Naghizadeh, M. Karimi, A. Zarei, *et al.* (2022). COVID-19: General strategies for herbal therapies. *Journal of evidence-based integrative medicine*, 27, 2515690X211053641.
- Soltan, M.M. y A.K. Zaki (2009). Antiviral screening of forty-two Egyptian medicinal plants. *J Ethnopharmacol.*, 126:102–7.
- Song, J.H. y H.J. Choi (2011). Silymarin efficacy against influenza A virus replication. *Phytomedicine*, 18, 832–835.
- Soto-Acosta, R., P. Bautista-Carbajal, G.H. Syed, A. Siddiqui, *et al.* (2014). Nordihydroguaiaretic acid (NDGA) inhibits replication and viral morphogenesis of dengue virus. *Antivir. Res.*, 109, 132–140.
- Srivastava, V. (2018). Quinacrine and berberine as antiviral agents against dengue and Zika fever: in silico approach. *Biostat Bioinform* 1, 12. <https://doi.org/10.31031/QABB.2018.02000532>.
- Straughn, A.R. y S.S. Kakar (2020). Withaferin A: A potential therapeutic agent against COVID-19 infection. *J. Ovarian Res.*, 13, 1–5.
- Subhashini, X., P.S. Chauhan, S. Kumari, J.P. Kumar, *et al.* (2013). Intranasal curcumin and its evaluation in murine model of asthma. *International Immunopharmacology*, 17(3), 733–743. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.08.008>.
- Sui, Z., R. Salto, J. Li, C. Craik, *et al.* (1993). Inhibition of the HIV-1 and HIV-2 proteases by curcumin and curcumin boron complexes. *Bioorg. Med. Chem.*, 1, 415–422.
- Susplugas, S., N.V. Hung, J. Bignon, O. Thoison, *et al.* (2005). Cytotoxic aryl-naphthalene lignans from a Vietnamese *acanthaceae*, *Justicia patentiflora*. *J. Nat. Prod.*, 68, 734–738.
- Tan, W., I. Jaganath y I. Manikam (2013). Evaluation of antiviral activities of four local Malaysian *Phyllanthus* species against Herpes simplex viruses and possible antiviral target. *Int. J. Med Sci.*, 10, 1817–1892.
- Thimmulappa, R. K., K. K. Mudnakudu-Nagaraju, C. Shivamallu, K. Subramaniam, *et al.* (2021). Antiviral and immunomodulatory activity of curcumin: A case for prophylactic therapy for COVID-19. *Heliyon*, 7(2), e06350. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2021.e06350>.
- Tiwari, R., S.K. Latheef, I. Ahmed, H. Iqbal, *et al.* (2018). Herbal immunomodulators—A remedial panacea for designing and developing effective drugs and medicines: Current scenario and future prospects. *Curr. Drug Metab.*, 19, 264–301.
- Tripathi, M.K., P. Singh, S. Sharma, T.P. Singh, *et al.* (2021). Identification of bioactive molecule from *Withania somnifera* (Ashwagandha) as SARS-CoV-2 main protease inhibitor. *J. Biomol. Struct. Dyn.*, 1–14.
- Tsai, Y.C., J. Hohmann, M. El-Shazly, L.K. Chang, *et al.* (2020). Bioactive constituents of *Lindernia crustacea* and its anti-EBV effect via Rta expression inhibition in the viral lytic cycle. *J Ethnopharmacol.*, 250:112493.
- Ul Qamar, M.T., S.M. Alqahtani, M.A. Alamri y L.L. Chen (2020). Structural basis of SARS-CoV-2 3CLpro and anti-COVID-19 drug discovery from medicinal plants. *J. Pharm. Anal.*, 10, 313–319.
- Ulasli, M., S.A. Gurses, R. Bayraktar, O. Yumurtas, *et al.* (2014). The effects of *Nigella sativa* (Ns), *Anthemis hyalina* (Ah) and *Citrus sinensis* (Cs) extracts on the replication of coronavirus and the expression of TRP genes family. *Mol Biol Rep.*, 41:1703–11.
- Vajragupta, O., P. Boonchoong, G.M. Morris y A.J. Olson (2005). Active site binding modes of curcumin in HIV-1 protease and integrase. *Bioorg. Med. Chem. Lett.*, 15, 3364–3368.
- Varghese, F.S., B. Thaa, S.N. Amrun, D. Simarmata, *et al.* (2016). The antiviral alkaloid berberine reduces chikungunya virus-induced mitogen-activated protein kinase signaling. *J Virol* 90 (21), 9743–9757. <https://doi.org/10.1128/JVI.01382-16>.
- Vivek-Ananth, R., A. Rana, N. Rajan, *et al.* (2020). In silico identification of potential natural product inhibitors of human proteases key to SARS-CoV-2 infection. *Molecules*, 25(17), 3822.
- Von Rhein, C., T. Weidner, L. Henß, J. Martin, *et al.* (2016). Curcumin and *Boswellia serrata* gum resin extract inhibit chikungunya and vesicular stomatitis virus infections in vitro. *Antivir. Res.*, 125, 51–57.
- Wach, A. y M. Biesaga (2007). Quercetin content in some food and herbal samples. *Food Chem.*, 100(2), 699–704.
- Wahyuni, T.S., A.A. Permatasari, T. Widiandani, A. Fuad, *et al.* (2018). Antiviral activities of curcuma genus against hepatitis C virus. *Nat. Prod. Commun.*, 13, 1934578X1801301204.
- Wang, K.C., J.S. Chang, L.T. Lin, L.C. Chiang, *et al.* (2012). Antiviral effect of cimicifugin from *Cimicifuga foetida* against human respiratory syncytial virus. *The American journal of Chinese medicine*, 40(5), 1033-1045. <https://doi.org/10.1142/S0192415X12500760>
- Wang, L. C., S.O. Chen, S.P. Chang, Y.P. Lee, *et al.* (2015). Enterovirus 71 proteins 2A and 3D antagonize the antiviral activity of gamma interferon via signaling attenuation. *J. Virol.*, 89(14): 7028-37.
- Wang, L., J. Wang, L. Wang, S. Ma, *et al.* (2015). Anti-enterovirus 71 agents of natural products. *Molecules.*, 20:16320-33.
- Wang, H., K. Li, L. Ma, S. Wu, *et al.* (2017). Berberine inhibits enterovirus 71 replication by downregulating the MEK/ERK signaling pathway and autophagy. *Virology* 14, 2. <https://doi.org/10.1186/s1298-016-0674-4>.

- Wang, Y., Y.J. Jung, K.H. Kim, *et al.* (2018). Antiviral activity of fermented Ginseng extracts against a broad range of influenza viruses. *Viruses.*, 10(9), 471.
- Wang, Z.Z., K. Li, A.R. Maskey, W. Huang, *et al.* (2021). A small molecule compound berberine as an orally active therapeutic candidate against COVID-19 and SARS: A computational and mechanistic study. *FASEB journal: official publication of the Federation of American Societies for Experimental Biology*, 35 (4), e21360. <https://doi.org/10.1096/fj.202001792R>.
- Warowicka, A., R. Nawrot y A. Goździcka-Józefiak (2020). Antiviral activity of berberine. *Archives of virology*, 165(9), 1935–1945. <https://doi.org/10.1007/s00705-020-04706-3>.
- Wen, C.C., Y.H. Kuo, J.T. Jan, P.H. Liang, *et al.* (2007). Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus. *Journal of Medicine Chemistry*, 50(17), 4087–4095. <https://doi.org/10.1021/jm070295s>.
- Wen, C.C., L.F. Shyr, J.T. Jan, P.H. Liang, *et al.* (2011). Traditional Chinese medicine herbal extracts of *Cibotium barometz*, *Gentiana scabra*, *Dioscorea batatas*, *Cassia tora*, and *Taxillus chinensis* inhibit SARS-CoV replication. *J Tradit Complement Med.*, 1:41–50.
- WHO Coronavirus Disease (COVID-19) (2020). Dashboard. <https://covid19.who.int/> (accessed November 20, 2020).
- Williamson, G. y A. Kerimi (2020). Testing of natural products in clinical trials targeting the SARS-CoV-2 (COVID-19) viral spike protein-angiotensin converting enzyme-2 (ACE2) interaction. *Biochem Pharmacol.*, 178, 114123.
- World Health Organization. (2019). WHO Global Report on Traditional and Complementary Medicine.
- Xu, J. y Y. Zhang (2020). Traditional Chinese medicine treatment of COVID-19. *Complement. Clin. Pr.*, 39, 101165.
- Xu, H., Y. Ma, X. Huang, C. Geng, *et al.* (2015). Bioactivity-guided isolation of anti-hepatitis B virus active sesquiterpenoids from the traditional Chinese medicine: Rhizomes of *Cyperus rotundus*. *J Ethnopharmacol.*, 171:131–40.
- Xu, J., J. Wang, F. Deng, Z. Hu, *et al.* (2008). Green tea extract and its major component epigallocatechin gallate inhibits hepatitis B virus in vitro. *Antiviral Res.*, 78:242–9.
- Yan, Y.Q., Y.J. Fu, S. Wu, H.Q. Qin, *et al.* (2018). Anti-influenza activity of berberine improves prognosis by reducing viral replication in mice. *Phytother Res* 32(12), 2560–2567. <https://doi.org/10.1002/ptr.6196>
- Zahedipour, F., S.A. Hosseini, T. Sathyapalan, *et al.* (2020). Potential effects of curcumin in the treatment of COVID-19 infection. *Phytother Res.*, 34(11), 2911-2920.
- Zaman, W., S. Saqib, F. Ullah, *et al.* (2020). COVID-19: phylogenetic approaches may help in finding resources for natural cure. *Phytother Res.*, 34(11):2783-2785.
- Zandi, K., E. Ramedani, K. Mohammadi, S. Tajbakhsh, *et al.* (2010). Evaluation of antiviral activities of curcumin derivatives against HSV-1 in Vero cell line. *Nat. Prod. Commun.*, 5, 1935–1938.
- Zhang, H.S., Z. Ruan y W.W. Sang (2011). HDAC1/NFκB pathway is involved in curcumin inhibiting of Tat-mediated long terminal repeat transactivation. *J. Cell. Physiol.*, 226, 3385–3391.
- Zhang, H.J., E. Rumschlag-Booms, Y.F. Guan, K.L. Liu, *et al.* (2017). Anti-HIV diphyllin glycosides from *Justicia gendarussa*. *Phytochemistry*, 136, 94–100.
- Zhang, W., H. Qiao, Y. Lv, J. Wang, *et al.* (2014). Apigenin inhibits enterovirus-71 infection by disrupting viral RNA association with trans-acting factors. *PLoS One.*, 9(10):e110429. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0110429>.
- Zhou, N., T. Pan, J. Zhang, *et al.* (2016). Glycopeptide antibiotics potently inhibit cathepsin L in the late endosome/lysosome and block the entry of Ebola virus, Middle East respiratory syndrome coronavirus (MERS-CoV), and severe acute respiratory syndrome coronavirus (SARS-CoV). *J Biol Chem.*, 291(17), 9218-9232.

