

ARTÍCULO DE REVISIÓN

Potencialidades como antivirales de compuestos de origen marino: una revisión

Potentialities as antivirals of compounds of marine origin: a review

Elizabet Casanova-Nodarse¹
Idania Rodeiro Guerra¹
Liena de Regla Ponce Rey^{2*}

¹ Instituto de Ciencias del Mar, Loma 35, Alturas del Vedado, Plaza de la Revolución, La Habana, Cuba.

² Laboratorio de Virología. Departamento de Microbiología y Virología. Facultad de Biología. Universidad de La Habana. Calle 25 No. 455 entre J e I, Vedado. La Habana, Cuba.

* Autor para correspondencia:
lponce@fbio.uh.cu

OPEN ACCESS

Distribuido bajo:
Creative Commons Atribución-
NoComercial 4.0 Internacional
(CC BY-NC 4.0)

Resumen

A pesar del gran número de evidencias experimentales y el desarrollo de algunos productos, a la fecha, la inmensa mayoría de las enfermedades virales carece de tratamiento terapéutico y profiláctico, y continúan siendo un grave problema de salud. Varias han sido las fuentes descritas como reservorios de compuestos con actividad antiviral contra un amplio espectro de virus. La vasta extensión oceánica ha sido clasificada, en la década de 1980, como el mayor depósito de productos naturales a evaluar por su actividad como posibles drogas. Varios estudios han demostrado que los organismos marinos producen una variedad de compuestos, derivados del metabolismo primario o secundario, que pueden poseer actividades antivirales y aplicaciones farmacéuticas. Esta revisión se propone abordar las tendencias de la investigación sobre los efectos antivirales *in vitro* e *in vivo* de organismos marinos en los últimos años, contra diferentes clases de patógenos virales en todo el mundo. Se consultaron varias bases de datos electrónicas, incluidas PubMed, Google Scholar, Journal of Virology y Journal of General Virology, en busca de artículos publicados en inglés que evaluaran la actividad antiviral de compuestos de origen marino. Los datos presentados en esta revisión destacan las potencialidades de compuestos derivados de organismos marinos como fuentes de nuevos antivirales y abren nuevas vías para más investigaciones sobre este tema.

Palabras clave: organismos marinos, productos naturales, actividad antiviral, enfermedades virales, fármacos.

Abstract

Despite the large amount of experimental evidence and the development of some products, to date the vast majority of viral diseases lack therapeutic and prophylactic treatment and continue to be a serious health problem. Several sources have been described as reservoirs of compounds with antiviral activity against a wide spectrum of viruses. The

vast oceanic expanse has been classified, in the 1980s, as the largest deposit of natural products to be evaluated for their activity as possible drugs. Several studies have shown that marine organisms produce a variety of compounds, derived from primary or secondary metabolism, that may have antiviral activities and pharmaceutical applications. This review aims to address the research trends on *in vitro* and *in vivo* antiviral effects of marine organisms in recent years, against different classes of viral pathogens worldwide. Various electronic databases, including PubMed, Google Scholar, Journal of Virology, and Journal of General Virology, were searched for articles published in English evaluating the antiviral activity of marine-derived compounds. The data presented in this review highlight the potentialities of compounds derived from marine organisms as sources of new antivirals and open new avenues for further research on this topic.

Keywords: aquatic organisms, biological products, antiviral activity, virus diseases, drugs.

Metodología

Se realizaron búsquedas en varias bases de datos electrónicas, incluidas PubMed (<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pubmed>, consultado en los meses de marzo-abril de 2022), Google Scholar (<https://scholar.google.com>, consultado en los meses de marzo-abril de 2022), Virology Journal (<https://virologyj.biomedcentral.com>, consultado en los meses de marzo-abril de 2022) y Journal of General Virology (<https://www.microbiologyresearch.org/content/journal/jgv>, consultado en los meses de marzo-abril de 2022). Se usaron los siguientes términos y palabras claves: MeSH (Medical Subject Headings), "antiviral activity of aquatic organism", "antivital activity of aquatic organism *in vitro*", "antivital activity of aquatic organism *in vivo*", "aquatic organism and enveloped viruses", "aquatic organism and non-enveloped viruses", "aquatic organism and DNA viruses", "aquatic organism and RNA viruses". Los artículos fueron recuperados a través de títulos y resúmenes. Los

datos se extrajeron en función del año de publicación, el alcance del estudio, los virus probados, y los métodos de pruebas antivirales.

1.-Generalidades

El sistema inmune es la primera defensa del organismo durante una infección viral; sin embargo, en muchos casos es insuficiente, por lo que se requiere el uso de agentes capaces de inhibir la replicación de los virus, bien de forma directa o por acción inmunomoduladora. Existen evidencias experimentales acerca de la eficacia de diferentes compuestos, tanto naturales como sintéticos, en el tratamiento de infecciones virales agudas, graves y crónicas, y en los últimos años estas investigaciones se han desarrollado a un ritmo acelerado (Reyes *et al.*, 2016).

Las enfermedades virales emergentes y reemergentes constituyen uno de los problemas de salud que más interés ha despertado en los diferentes países del mundo en los últimos años; muchas se consideran catástrofes nacionales por la alta morbilidad que generan, la pérdida de un alto número de vidas y las implicaciones económicas para los países (Riverón, 2002). 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 (FDA, 2022).

Dada la estricta dependencia de los virus sobre los procesos metabólicos celulares para su replicación, los fármacos o compuestos antivirales se han diseñado para actuar sobre las etapas o blancos del ciclo replicativo viral mediante mecanismos de acción específicos. Estos pueden ejercer su acción mediante el bloqueo del antirreceptor viral, el receptor celular o de las enzimas virales que participan en el ensamblaje y/o la maduración viral, o inhibiendo la síntesis del ácido nucleico o de las proteínas virales (Campos, 2006; Reyes *et al.*, 2016). A pesar del gran número de evidencias experimentales y el desarrollo de algunos productos, a la fecha la inmensa mayoría de las enfermedades virales carece de

tratamiento terapéutico y profiláctico y continúan siendo un grave problema de salud.

En este siglo, nuevos virus han ganado importancia epidemiológica, tal es la aparición de agentes como el SARS-CoV-2, causante de la actual pandemia (OPS/OMS, 2021c). Desde el 2020, la circulación del virus del dengue y otros arbovirus ocurre de manera simultánea con la transmisión activa del virus de SARS-CoV-2 en los países y territorios endémicos en la región de las Américas. Desde enero de ese año, cuando se detectaron los primeros casos hasta finales de 2021, 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. 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).

1.1.-Antivirales de origen natural

La OMS ha propuesto que la fitoterapia o terapia basada en plantas medicinales sea aplicada en el sistema de salud, siempre y cuando se ejerza sobre bases científicas que sustenten su seguridad y eficacia (OMS, 2013). La fitoterapia ha sido empleada tradicionalmente en el tratamiento de diversas enfermedades virales como las provocadas por los virus respiratorios (Ochoa y Rodríguez, 2020), dada la presencia en las plantas de metabolitos como los flavonoides, taninos, glicósidos, alcaloides y compuestos fenólicos (Visintini, 2014; Ramírez *et al.*, 2014; Mendoza, 2015; Cajaleón, 2018). El empleo de las plantas medicinales ha aumentado en las tres últimas décadas, tanto en países desarrollados como en aquellos en vías de desarrollo (Wang *et al.*, 2015). Se considera una planta medicinal aquella que contiene un principio activo o más, los cuales, al ser administrados en la dosis adecuada, producen un efecto curativo (Sofowora *et al.*, 2013). Estos principios pueden ejercer su acción de manera sinérgica o no (Li *et al.*, 2005; Chouhan y Singh, 2011). Además,

pueden emplearse de forma combinada compuestos obtenidos de plantas (Schnitzler *et al.*, 2010).

En la literatura, se informan diversas moléculas que poseen actividad antiviral contra un amplio espectro de virus. Estas incluyen polifenoles (taninos, flavonoides, lignanos, proantocianidinas, ácido crisofánico, ácido cafeico, eugenina, quininas), glucósidos, tiofenos y terpenoides (monoterpenos, diterpenos, triterpenos, sesquiterpenos), polisacáridos, policetonas, alcaloides (caféina, colchicina, vinblastina, β -carbolinas, furanoquinolinas), proteínas y péptidos (Jassim y Naji, 2003; Pérez *et al.*, 2012; Yero *et al.*, 2017; Akram *et al.*, 2018; Lelesius *et al.*, 2019).

Los polifenoles, flavonoides, lignanos, ácido hidroxicinámico, estilbenos y ácido hidroxibenzoico, encontrados en numerosas plantas, ejercen actividad antiviral 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, el virus de la hepatitis B (VHB), el VHC, el virus chikungunya, el PV1, el EV71, el virus Marburg, el virus del Ébola y algunos coronavirus (Bhuiyan *et al.*, 2020). Las saponinas se encuentran de manera ubicua en plantas que mostraron actividades antivirales contra el virus de la enfermedad de Newcastle, el virus de los simios (SA-11), virus de la estomatitis vesicular (VEV), VHS, VIH-1, virus de Epstein-Barr, el virus influenza y el virus dengue. Los alcaloides son otra clase de compuestos orgánicos naturales, prometedores contra el VIH-1, VHS-1, VHS-2, VHB, virus del dengue, virus de la influenza y virus de la enfermedad de Newcastle (Bhuiyan *et al.*, 2020).

2.-Antivirales de origen marino

La vasta extensión oceánica, con más del 70% de la superficie de nuestro planeta, fue clasificada en la década de 1980, como el mayor reservorio de productos naturales a evaluar para un amplio rango de propiedades biológicas (Gerwick, 1987). Sus ambientes únicos se caracterizan por una enorme diversidad taxonómica y

Tabla 1. Compuestos con actividad antiviral aislados de plantas marinas.

Compuestos	Organismos	Virus diana	Mecanismos de acción	Referencias bibliográficas
thalassodendron	<i>Thalassodendron ciliatum</i>	Influenza A	Reducción de la citopatogenicidad inducida por el virus	(Mohamed <i>et al.</i> , 2014)
asebotina, quercetina-3-O-β-d-xilopiranosido y ácido trans-cafeico	<i>Thalassodendron ciliatum</i>	VHS-1	Inhibición de la formación de placa	(Hamdy <i>et al.</i> , 2012)
thalassiolina D	<i>Thalassia hemprichii</i>	VHC	Inhibición de la proteasa del VHC	(Hawas y Abou El-Kassem, 2017)
complejo de polifenoles	Zosteraceae	Virus de la encefalitis transmitida por garrapatas	Reducción del título viral	(Krilova <i>et al.</i> , 2018)
thalassiolina C	<i>Thalassia testudinum</i>	VIH	Efecto inhibitor de la actividad de la enzima integrasa del VIH	(Rowley <i>et al.</i> , 2002)

VHS-1: virus del herpes simple 1; VHC: virus de la hepatitis C; VIH: virus de la inmunodeficiencia humana.

química (Jaspars *et al.*, 2016; Romano *et al.*, 2017). Los organismos marinos, al evolucionar y vivir en condiciones ecológicas únicas, son capaces de sintetizar moléculas que no tienen equivalencia con las encontradas hasta el presente en los terrestres. Ello supone el descubrimiento de estructuras químicas novedosas con disímiles efectos farmacológicos.

Varios estudios han demostrado que los organismos marinos producen una variedad de compuestos, derivados del metabolismo primario o secundario, que pueden tener actividades antivirales. Se han identificado múltiples mecanismos de acción, así como diferentes dianas (Riccio *et al.*, 2020).

2.1.- Plantas marinas

Los pastos marinos se caracterizan por el predominio de las angiospermas marinas, únicas representantes de las plantas que han evolucionado para adaptarse a condiciones de inmersión permanente en el medio marino. Se encuentran preferentemente en las zonas costeras, lo que incluye tanto el Círculo Ártico como los trópicos, a excepción de las aguas del Antártico (Reyes de Armas, 2016). Sus praderas presentan múltiples beneficios ecológicos y económicos (Albis *et al.*, 2010). Recientemente, se han identificado sus potencialidades

de uso, asociado a su capacidad de producir sustancias bioactivas, con aplicación en las industrias farmacéutica y cosmetológica (Hernández *et al.*, 2016).

Dos estudios diferentes informan las propiedades antivirales de *Thalassodendron ciliatum*, pasto marino común en el Mar Rojo, las regiones tropicales del Indo-Pacífico, el Océano Templado del Sur y la parte occidental del Océano Índico (Corto *et al.*, 2007). Se ha informado que *thalassodendron* (6'-O-ramnosilo-(1"→6")-glucopiranosil asebogenina) posee actividad contra el virus de la influenza A (Tabla 1). Para evaluar la actividad antiviral, se infectaron células MDCK con virus de influenza A y luego se trataron en presencia de *thalassodendron*. La actividad antiviral se informó como una reducción de la citopatogenia inducida por el virus (Mohamed *et al.*, 2014). Los compuestos fenólicos asebotina (2',4,6'-trihidroxi-4'-metoxidihidrocalcona 2'-O-β-d-glucopiranosido), quercetina-3-O-β-d-xilopiranosido y ácido transcaféico aislado de la misma hierba redujeron la formación de placas de lisis provocadas por el herpesvirus tipo 1 en un 96%, 70%, y 53%, respectivamente, a 2 mM (Hamdy *et al.*, 2012) (Tabla 1).

Según Hawas y colaboradores en el año 2017, para un nuevo sulfato de flavona O-glucósido, la thalassiolina D (diosmetina 7-O-β-glucósido-2''-sulfato), aislada

de la hierba marina *Thalassia hemprichii*, típicamente de las regiones tropicales del Indo-Pacífico y el Mar Rojo, se ha informado que inhibe la proteasa del VHC (Tabla 1), en ensayo *in vitro*, con una concentración inhibitoria media (CI₅₀) de 16 µM (Hawas y Abou El-Kassem, 2017).

Las especies de *Zosteraceae* se encuentran ampliamente distribuidas a lo largo de diferentes regiones, tales como el Atlántico Norte templado, el Pacífico Norte templado, el Océano Austral templado y Mediterráneo (Corto *et al.*, 2007). El complejo de polifenoles de *Zosteraceae* consiste principalmente en ácido rosmarínico, luteolina, y disulfato de luteolina (Popov *et al.*, 2016). El complejo de polifenoles (Tabla 1) se probó contra cepas altamente patógenas del virus de la encefalitis transmitida por garrapatas del subtipo del Lejano Oriente Delinegorsk, en cerdos. La mayor reducción del título viral se encontró en el pretratamiento de partículas virales en presencia del complejo de polifenoles (CI₅₀ = 80,8 µg/mL), mientras que cuando se aplica en la etapa temprana de penetración del virus, dicho complejo de polifenoles reduce el título viral con una CI₅₀ mayor a 100 µg/mL (Krilova *et al.*, 2018).

Thalassia testudinum, conocida como la hierba de las tortugas, se distribuye ampliamente en el Mar Caribe y el Océano Atlántico Occidental Tropical (Suárez *et al.*, 2015). Se localiza en aguas poco profundas, desde la zona intermareal hasta los 25 m de profundidad, con mayor facilidad en aguas someras y fondos areno-fangosos con alto contenido de materia orgánica. Es la angiosperma de mayor abundancia en las costas de Cuba (Suárez *et al.*, 2015). Algunos estudios informan sobre las propiedades antivirales del género *Thalassia*, dada la presencia de metabolitos con reconocida actividad antiviral (Rowley *et al.*, 2002; Jassim y Naji, 2003; Trevathan-Tackett *et al.*, 2015; Yero *et al.*, 2017; Frómeta, 2019). Inicialmente, se demostró que la thalassiolina C (Tabla 1) encontrada en *T. testudinum* exhibe efecto inhibitorio de la actividad de la enzima integrasa del VIH (Rowley *et al.*, 2002)

y la thalassiolina B presenta actividad antiviral también contra este virus (Trevathan-Tackett *et al.*, 2015). Mientras que la thalassiolina D aislada de *T. hemprichii* exhibe moderada actividad *in vitro* contra la proteasa del VHC (Hawas y Abou El-Kassem, 2017). En un extracto hidro-metanólico obtenido de las hojas de *T. testudinum*, se identificó la presencia del ácido caféico con actividad antiviral contra el VHS-1 y el VHS-2 y el ácido p-cumárico que ejerce actividad antiviral contra el VHS-2 (Chattopadhyay y Naik, 2007). Por otro lado, en el año 2012, Regalado y colaboradores informaron la presencia de thalassiolina B en un extracto hidroalcohólico obtenido de las hojas de *T. testudinum* y de la apigenina, una flavona con actividad antiviral contra el VHS, el VIH (Calland *et al.*, 2012), el virus del papiloma humano (VPH) (Ahmad *et al.*, 2015), el VHC (Calland *et al.*, 2012), el adenovirus 3 (ADV3) (Chattopadhyay y Naik, 2007) y el adenovirus 8 (ADV8) (Chiang *et al.*, 2005; Chattopadhyay y Naik, 2007). Asimismo, Riera y colaboradores (2018) informaron la presencia de los ácidos palmítico, linoléico y araquidónico en una fracción clorofórmica, para los que se ha comprobado actividad antiherpética (Rowley, 2001).

2.2.- Algas marinas

Se ha descubierto que el exopolisacárido (EPS) extraído de *Porphyridiophyceae Porphyridium cruentum* reduce la citopatogenia inducida por VHS, virus de la estomatitis vesicular (VEV) y virus Vaccinia en ensayo *in vitro* sobre una línea celular humana de eritroleucemia (HEL) (ATCC: TIB-180) (Raposo *et al.*, 2014) (Tabla 2). Un polisacárido sulfatado derivado de la especie *Gyrodinium impudicum*, llamado p-KG03, es capaz de inhibir la infección por el virus de la influenza A en ensayo *in vitro* en células MDCK (Kim *et al.*, 2012) (Tabla 2). Santoyo *et al.* también encontraron actividad antiviral de extractos de polisacáridos de la *Chlorophyceae Dunaliella* contra el VHS-1. El ensayo de formación de placa usando células Vero mostró

Tabla 2. Compuestos con actividad antiviral aislados de algas marinas.

Compuestos	Organismos	Virus diana	Mecanismos de acción	Referencias bibliográficas
EPS	<i>Porphyridium cruentum</i>	VHS, VEV y virus Vaccinia	Reducción de la citopatogenicidad inducida por el virus	(Raposo <i>et al.</i> , 2014)
Polisacárido sulfatado p-KG03	<i>Gyrodinium impudicum</i>	Virus Influenza A (H1N1, H3N2)	Dirigirse a partículas virales implicadas en la unión celular	(Kim <i>et al.</i> , 2012)
Pigmento similar a la mareninne	<i>Haslea karadagensis</i>	VHS	Inhibición de la formación de placa	(Gastineau <i>et al.</i> , 2012a; Gastineau <i>et al.</i> , 2012b)
Fracción rica en polisáridos	<i>Chlorophyceae Dunaliella</i>	VHS	Inhibición de la formación de placa	(Santoyo <i>et al.</i> , 2012)
florofucofuroeckol	<i>Eckolina cava</i>	virus Influenza AH1N1, H3N2 y H9N2	Inhibición de neuroaminidasas	(Ryu <i>et al.</i> , 2011)
Alginatos, fucoidanos, polisacáridos sulfatados	<i>Sargassum naozhouense</i>	VHS	Dirigirse a partículas virales implicadas en la unión celular	(Peng <i>et al.</i> , 2013)
polisacáridos sulfatados	<i>Grateloupia filicina</i> , <i>Ulva pertusa</i> y <i>Sargassum qingdaoense</i>	VIA	Dirigirse a partículas virales implicadas en la unión celular	(Song <i>et al.</i> , 2016)

VHS: virus del herpes simple; VEV: virus de la estomatitis vesicular; VIA: virus de la influenza aviar.

actividad antiviral con una concentración efectiva media (CE_{50}) de 85,34 $\mu\text{g}/\text{mL}$ (Santoyo *et al.*, 2012).

Se ha encontrado que un pigmento similar al mareninne (responsable del efecto de enverdecimiento de la ostra) de la microalga *Bacillariophyceae Haslea karadagensis* es activo contra el VHS (Gastineau *et al.* 2012a; 2012b) (Tabla 2). La actividad antiviral de mareninne se probó evaluando la citopatogenicidad inducida por el virus VHS-1 (Gastineau *et al.*, 2012b), y cuantificando el título viral (Gastineau *et al.*, 2012a) en células Vero. Mareninne mostró actividad antiherpética efectiva tanto para la forma intracelular como para la extracelular; sin embargo, la forma extracelular afectó la citopatogenicidad de manera más eficiente con respecto a la forma intracelular (Gastineau *et al.*, 2012b).

Griffithsin es una proteína aislada por primera vez a partir de un extracto acuoso del alga roja *Griffithsia* sp. (Mori *et al.*, 2005), único compuesto de macroalgas que llegó a ensayos clínicos. Griffithsin es una lecitina de 121 aminoácidos que ha demostrado actividad antiviral *in vitro* e *in vivo* con toxicidad mínima para

el huésped contra una variedad de virus envueltos clínicamente relevantes, según lo revisado por Lee *et al.*, 2019, se encuentra actualmente en ensayos clínicos para la prevención del VIH.

Se ha descubierto que el florofucofuroeckol aislado del alga parda *Eckolina cava* (*E. cava*) inhibe la actividad de las neuraminidasas de diferentes cepas del virus influenza AH1N1, H3N2 y H9N2, con CI_{50} de 14,7; 20,7 y 22,7 μM , respectivamente (Ryu *et al.*, 2011) (Tabla 2). Además, los florotaninos diekol de *E. cava* mostraron efectos inhibitorios sobre la actividad de escisión libre de células del SARS-CoV 3CLpro (una cisteína similar a la quimotripsina, proteasa esencial para la replicación del coronavirus del síndrome respiratorio agudo severo, SARS-CoV (Stadler *et al.*, 2003), con CI_{50} de 2,7 μM (Park *et al.*, 2013).

Las algas pardas, como *Sargassum naozhouense*, también se han utilizado en la medicina china como medicamentos antivirales. *S. naozhouense* contiene varios polisacáridos bioactivos (Peng *et al.*, 2013) contra virus, incluido el VHS (Tabla 2). Los polisacáridos

de sargazo mostraron una fuerte actividad antiviral contra el VHS-1, con una $CE_{50} = 8,92 \mu\text{g/mL}$. Para comparar el potencial antiviral de los polisacáridos, Peng *et al.* utilizaron el fármaco antiviral aciclovir como control positivo y demostraron que los extractos de *S. naozhouense* conferían más del 75% de protección celular a $20 \mu\text{g/ml}$. En particular, las *Phaeophyta* (algas marrones) producen varios polisacáridos, como alginatos, laminaranos y fucoidanos (Ahmadi *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2008). Los fucoidanos, que se encuentran en las algas (Hidari *et al.*, 2008; Chevolot *et al.*, 2001; Bilan *et al.*, 2002, 2004, 2006, 2008; Chandía *et al.*, 2008), recibieron mucha atención debido a sus diferentes actividades antivirales (Hidari *et al.*, 2008). Los fucoidanos sulfatados de *Saccharina latissima* parecen ser los responsables del efecto inhibitorio sobre varios virus como VHS-1 y coxsackievirus B3 (CVB3) (Rabanal *et al.*, 2014). Los polisacáridos sulfatados de tres algas marinas (*Grateloupia filicina*, *Ulva pertusa* y *Sargassum qingdaoense*, es decir, *Rhodophyta*, *Chlorophyta* y *Ochrophyta*, respectivamente) tuvieron actividad inmunomoduladora, tanto *in vitro* como *in vivo*, contra el virus de la influenza aviar (VIA), donde los polisacáridos sulfatados de *S. qingdaoense* tuvieron la mejor bioactividad de mejora inmunológica, tanto *in vitro* como *in vivo*, y los polisacáridos sulfatados de *G. filicina* exhibieron la actividad anti-VIA más fuerte (Song *et al.*, 2016). Para verificar la función inmunomoduladora de los polisacáridos sulfatados de estas algas, se probó *in vitro* la proliferación de linfocitos esplénicos. Se eligieron ratones como animal modelo y fue seleccionado el VIA como estimulante inmunológico para examinar la actividad inmunitaria de los polisacáridos *in vivo*. En conjunto, los resultados mostraron que la administración de los polisacáridos sulfatados de *G. filicina*, *U. pertusa* y *S. qingdaoense* podría aumentar significativamente la producción de anticuerpos específicos contra el VIA y mejorar el nivel de inmunidad humoral, y las dosis óptimas que estimularon más eficientemente

la producción del nivel de inmunidad variaron según el tipo de alga (Song *et al.*, 2016).

Los polisacáridos de *Sargassum naozhouense* (principalmente alginatos y fucoidanos) exhibieron una fuerte actividad antiviral contra VHS-1 *in vitro* con CE_{50} de $8.92 \mu\text{g/mL}$ en línea celular Vero, ATCC: CCL-81 (Peng *et al.*, 2013) (Tabla 2).

La evaluación antiviral de especies del género *Sargassum* ha estado dirigida principalmente contra los herpesvirus y el virus de la inmunodeficiencia humana (VIH). Los mecanismos de acción propuestos son la inhibición de la adhesión y la internalización del virus a la célula, así como de la replicación del genoma viral y la síntesis proteica (Ahmadi *et al.*, 2015). Las moléculas responsables de esta actividad incluyen polifenoles (ej. taninos, flavonoides, lignanos, proantocianidinas, quininas), glicósidos, tiofenos, policetonas, alcaloides (ej. cafeína, colchicina, furanoquinolinas), terpenoides (ej. monoterpenos, diterpenos, triterpenos, sesquiterpenos), polisacáridos, proteínas y péptidos (Jassim y Naji, 2003). Se ha informado actividad antiviral contra los EV de flavonoides y taninos (Wang *et al.*, 2015; Wang *et al.*, 2016; Yang *et al.*, 2013). Esta se ha asociado, para otros virus, a la presencia en las algas del género *Sargassum* de polisacáridos sulfatados tales como los carragenanos, alginatos, fucoidanos, laminaranos y naviculanos. La identificación de una gran proporción de azúcares no reductores en el extracto hidroalcohólico de *S. fluitans*, en estudio realizado por Ponce y colaboradores en 2018, apoya la actividad antiviral de la especie. Se obtuvo un valor de índice selectivo (IS) igual a 95,05, lo cual representa una potente actividad antiviral del extracto hidroalcohólico de *S. fluitans* frente a echovirus 9 (E9) (Ponce *et al.*, 2018). Estas moléculas son capaces de inhibir los procesos de adhesión e internalización del virus a la célula, así como la replicación del genoma viral y la síntesis proteica (Ahmadi *et al.*, 2015). Metabolitos como las antraquinonas, triterpenos, derivados de las catequinas y polisacáridos han mostrado actividad contra el VIH, VHS y CMV (Yende *et al.*, 2014). Las plastoquinonas

presentes en el alga *Sargassum micracanthum* son capaces de inhibir la replicación de CMV y del virus del sarrafió (Iwashima *et al.*, 2005). La actividad antiviral del extracto hidroalcohólico de *S. fluitans* frente a E9 se relaciona con la presencia de tipos de metabolitos con dicha propiedad biológica informada, tales como: taninos, quinonas, proantocianidinas y/o catequinas, azúcares reductores y polisacáridos de alto peso molecular. El extracto hidroalcohólico del alga parda *Sargassum fluitans*, fue capaz de inhibir la replicación de virus pertenecientes al grupo de Enterovirus A (coxsackievirus A16 y coxsackievirus A24) y al de Enterovirus B (E9) (Ponce *et al.*, 2021).

2.3.- Invertebrados marinos

2.3.1.- Tunicados

Las didemnas A, B y C del tunicado caribeño *Trididemnum solidum* fueron los primeros péptidos marinos antivirales, descubiertas a principio de la década de 1980. Estas fueron eficaces contra el virus vaccinia, el VHS-1, el VHS-2, el coxsackievirus A21 y el rinovirus equino (Rinehart *et al.*, 1981). Estos péptidos fueron activos en ensayos *in vivo* en un modelo de rata infectada con el VHS, reduciendo las lesiones cutáneas después de la administración tópica (Weed y Stringfellow *et al.*, 1983).

Se evaluó un grupo diverso de alcaloides, policarpaurinas A y C, aislados de *Polycarpa aurata* contra el virus del mosaico del tabaco (VMT) y se comparó con el virucida comercial ribavirina. Los experimentos *in vitro* e *in vivo* de policarpinas y derivados sintéticos mostraron resultados controvertidos, ya que la presencia de grupos de azufre aumentó la actividad antiviral en las células, mientras que las mayores eficacias anti-VMT *in vivo* se registraron cuando se probaron compuestos que carecían de átomos de S (Guo *et al.*, 2016) (Tabla 3).

2.3.2.- Equinodermos

El mucopolisacárido ácido de una especie de pepino de mar, *Stichopus japonicus*, fue probado *in vivo* contra el

VHB en sesenta ratones machos BALB/c seleccionados al azar. Los niveles séricos de ADN-VHB disminuyeron de manera dependiente de la dosis luego de ser inyectados los ratones con concentraciones crecientes del mucopolisacárido (Xin *et al.*, 2016) (Tabla 3).

Una familia de esteroides sulfatados aislados de equinodermos de agua fría junto con sus derivados y análogos sintéticos (Comin *et al.*, 1999; Maier *et al.*, 2001; Garrido *et al.*, 2003) (Tabla 3) se probaron en cepas de VHS-1, VHS-2 y el virus de la pseudorrabia. De los doce esteroides investigados, uno fue el más efectivo, el 2 β ,3 α -dihidroxi-6E-hidroimina-5 α -colestano-2,3-disulfato, con un amplio espectro de acción, siendo capaz de reducir significativamente las placas virales en las células Vero infectadas con todos los virus.

Fue evaluada la actividad contra el VIH-1 de la fosfolipasa A₂ de la estrella de mar *Acanthaster planci*; los tratamientos redujeron significativamente el número de células mononucleares de sangre periférica estimuladas con fitohemaglutinina infectadas. La Reacción en Cadena de la Polimerasa en tiempo real y la electroforesis en gel revelaron que la expresión del antígeno específico del grupo del VIH disminuyó considerablemente en las células tratadas (Wijanarko *et al.*, 2018) (Tabla 3).

2.3.3.- Moluscos

El péptido antimicrobiano, miticina clase C (Myt C) (Tabla 3), que se encuentra principalmente en los hemocitos del mejillón *Mytilus galloprovincialis*, se analizó para determinar su actividad contra el virus de la septicemia hemorrágica viral (VSHV) y el virus de la necrosis pancreática infecciosa (VNPI) (Balseiro *et al.*, 2011). Fueron transfectadas células de salmón (CHSE-214) con un plásmido que codifica secuencias MytC-eGFP y luego se infectaron con el virus VSHV. La replicación viral se evaluó por PCR cuantitativa en tiempo real utilizando un cebador específico para la proteína N de VSHV y para el segmento A del genoma de VNPI. Los resultados mostraron que Myt C indujo una inhibición

Tabla 3. Compuestos con actividad antiviral aislados de invertebrados marinos.

Compuestos	Organismos	Virus diana	Mecanismos de acción	Referencias bibliográficas
policarpaurinas A y C	Tunicado <i>Policarpa aurata</i>	VMT	No especificado	(Guo <i>et al.</i> , 2016)
mucopolisacárido ácido	Tunicado <i>Stichopus japonicus</i>	VHB	No especificado	(Xin <i>et al.</i> , 2016)
esteroles sulfatados	Equinodermos de aguas frías	VHS-1, VHS-2, VPR	No especificado	(Pujol <i>et al.</i> , 2016)
fosfolipasa A ₂	Estrella de mar <i>Acanthaster planci</i>	VIH1	No especificado	(Wijanarko <i>et al.</i> , 2018).
miticina C, modificada y nanoencapsulada	<i>Mytilus galloprovincialis</i>	VHS-1, VHS-2,	No especificado	(Novoa <i>et al.</i> , 2016)
hemocianina RvH	Molusco <i>Rapana venosa</i>	virus de Epstein-Barr	No especificado	(Nesterova <i>et al.</i> , 2011; Dolashka <i>et al.</i> , 2014)
hemolinfa	Molusco <i>Haliotis laevigata</i>	VIH1	No especificado	(Dang <i>et al.</i> , 2011)
Tres fracciones de hemocianina	Molusco <i>Haliotis rubra</i>	VIH1	Unión a la superficie viral	(Zanjani <i>et al.</i> , 2016)
Proteínas de los hemocitos (Sp-ALF)	Crustáceo <i>Scylla paramamosain</i>	VSMB	No especificado	(Liu <i>et al.</i> , 2012)
girosanoles A y B	Cnidario <i>Sinularia gyrosa</i>	CMV	No especificado	(Cheng <i>et al.</i> , 2010)
durumolide J	Cnidario <i>Lobophytum durum</i>	CMV	No especificado	(Cheng <i>et al.</i> , 2011)
secocembranoide	Cnidario <i>Lobophytum crassum</i>	CMV	No especificado	(Cheng <i>et al.</i> , 2014)
ehrenbergol C y ehrenbergol B	Cnidario <i>Sarcophyton ehrenbergi</i>	CMV	No especificado	(Wang <i>et al.</i> , 2013)
hipposterone N	Cnidario <i>Isis hippuris</i>	CMV	No especificado	(Chen <i>et al.</i> , 2011)
briacavatolides C y F	Cnidario <i>Briareum excavatum</i>	CMV	No especificado	(Wang <i>et al.</i> , 2012; Yeh <i>et al.</i> , 2012)
sesterterpenoide Manoalide	Esponja <i>Luffariella variabilis</i>	VHC	Unión a un motivo helicasa conservado de la proteína viral NS3	(Salam <i>et al.</i> , 2012)
éteres de difenilo polibromados	Esponjas <i>Dysidea</i> sp.	VHB	Inhibición del promotor central del VHB	(Yamashita <i>et al.</i> , 2015)
metacromina A	Esponja <i>Dactylospongia metachromia</i>	VHB	Inhibición del promotor central del VHB	(Yamashita <i>et al.</i> , 2017)
nortopsentinas	Esponja <i>Spongosorites ruetzleri</i>	VMT	No especificado	(Ji <i>et al.</i> , 2018)

VMT: virus del mosaico del tabaco; VHB: virus de la hepatitis B; VHS: virus del herpes simple; VPR: virus de la pseudorrabia; CMV: citomegalovirus; VHC: virus de la hepatitis C.

significativa de la replicación del VSHV (alrededor del 75-85 %), mientras que no se detectaron efectos significativos para el virus VNPI.

La hemocianina RvH (Tabla 3) extraída del caracol marino *Rapana venosa* fue investigada por su actividad

contra el virus de Epstein-Barr, en la línea Raji de células B linfoblastoides. RvH redujo el número de equivalentes genómicos de ADN del virus de Epstein-Barr con una dosis inhibitoria del 50 % (DI₅₀) de 1 µg/mL (Nesterova *et al.*, 2011).

Dang *et al.* en el año 2011 utilizaron las fracciones de hemolinfa y péptido del abulón de *Haliotis laevigata*, para un ensayo antiviral contra el VHS-1. Las pruebas *in vitro* en células Vero revelaron que la hemolinfa del abulón redujeron, significativamente, el número y el tamaño de la placa viral (Dang *et al.*, 2011). El suero de hemolinfa y tres fracciones de hemocianina (R1, R2 y R3) (Tabla 3) de otra especie de abulón, *Haliotis rubra*, se probaron contra la infección por VHS-1. La eficacia antiviral de las tres fracciones fue mayor que el suero total con valores de índice selectivo (IS) de 9,9 (R1), 12 (R2), 9,7 (R3) y 2,6 (suero).

2.3.4.- Crustáceos

Los péptidos taquiplesina y polifemusina aislados de especies de artrópodos marinos han mostrado actividad contra el VIH-1 al unirse al receptor de quimiocinas, CXCR4, que también es el correceptor celular del VIH en las células T. Los hemocitos de los cangrejos *Tachypleus tridentatus* y *Limulus polyphemus* son una fuente abundante de estos péptidos (Tamamura *et al.*, 1998; Tziveleka *et al.*, 2003). También se evaluó la actividad antiviral del compuesto quitosano, polisacárido marino del exoesqueleto de los crustáceos, sobre norovirus humanos y murinos, virus entéricos, calicivirus felino y dos bacteriófagos (MS2 y phiX174) (Davis *et al.*, 2012). Los ensayos de reducción de placa, realizados en células huésped infectadas con mezclas de virus y quitosano, revelaron que el quitosano era principalmente activo en los fagos MS2/phi X174 y FCV-F9; en algunos casos, el peso molecular del quitosano y el pH del medio influían en la capacidad antiviral, lo que sugiere que se necesitan más estudios antes de proponer este polisacárido para aplicaciones farmacológicas (Davis *et al.*, 2012).

Entre los crustáceos, varios estudios se centraron en posibles agentes antivirales contra el virus del síndrome de la mancha blanca (VSMB), patógeno viral que causa una enfermedad epidémica grave en animales de granja (Zheng *et al.*, 2019). Varias moléculas, especialmente

los péptidos antimicrobianos, involucrados en la respuesta inmune de los crustáceos, fueron consideradas como agentes anti-VSMB. Las proteínas de los hemocitos (Sp-ALF) del cangrejo de barro, *Scylla paramamosain*, inhibieron el VSMB en cultivos de células de tejido hematopoyético del cangrejo de río *Cherax quadricarinatus* (Liu *et al.*, 2012) (Tabla 3). Un trabajo similar investigó la capacidad anti-VSMB de Scygonadin, un péptido antimicrobiano del cangrejo *S. paramamosain*, donde primero se expresó un péptido recombinante en la levadura *Pichia pastoris* y luego se probó en células hematopoyéticas (Hpt) con Scygonadin a 25 μM o 50 μM . Luego de 3 h de incubación con mezclas de Scygonadin-VSMB, se detectó una inhibición en la replicación de VSMB *in vitro* (Peng *et al.*, 2012).

2.3.5.- Cnidarios

Los estudios realizados sobre *Sinularia gyrosa* permitieron descubrir interesantes compuestos antivirales, como un diterpenoide y tres girosanoles nuevos (Lakshmi y Kumar, 2009). Dos de estos girosanoles (Girosanoles A y B) (Tabla 3), relacionados estructuralmente con compuestos identificados en otros antozoos (Edrada *et al.*, 1998; Poet y Ravi, 1982; Shin y Fenical, 1991), mostraron actividad antiviral contra el CMV humano con un valor de CI_{50} de 6,6 μM (Cheng *et al.*, 2010). Además, se identificó un compuesto tipo durumolide J en *Lobophytum durum* y un secocembranoide aislado de *Lobophytum crassum* que exhibieron actividad antiviral significativa contra el CMV en células confluentes de pulmón embrionario humano (HEL) (Cheng *et al.*, 2011; Cheng *et al.*, 2014) (Tabla 3).

El extracto de acetona de *Sarcophyton ehrenbergi*, muestreado a lo largo de las costas de Taiwán, se encontró rico en antivirales diterpenoides, y dos de ellos, llamados ehrenbergol C y ehrenbergol B, demostraron actividad antiviral contra el CMV con valores CI_{50} de 52,8 y 21,9 μM , respectivamente (Wang *et al.*, 2013) (Tabla 3). Esta actividad también se observó para el

esteroide polioxigenado hiposterone N, aislado de la gorgonia *Isis hippuris* (Chen *et al.*, 2011) y para los briarane tipo briarane aislados del extracto de acetona de *Briareum excavatum* (Wang *et al.*, 2012; Yeh *et al.*, 2012) (Tabla 3).

Los extractos orgánicos de *Lobophyton microlobulatum* y *Sarcophyton auritum* mostraron actividad contra el virus del chikungunya (Chan *et al.*, 2018), así como *Simularia kavarattiensis*, cuya actividad se asoció a un efecto sinérgico de varios norcembranoides en la línea celular BHK21 (Lillsunde *et al.*, 2014).

Las especies de gorgonias *Eunicea* y *Pseudopterogorgia* son fuentes ricas en compuestos bioactivos, como sesquiterpenos, cembranoide y diterpenos fuscósidos, que muestran actividad antiviral. Las investigaciones sobre *Echinogorgia rebekka* llevaron a la identificación de tres echresteroides con actividad antiviral: echresteroides A, $CI_{50} = 0,78 \mu M$ y echresteroides B y C, $CI_{50} = 0,19$

μM contra el VSR en células de carcinoma de laringe humano (Hep-2) (Cao *et al.*, 2014). De una especie relacionada, *Echinogorgia pseudosapo*, también se aislaron y caracterizaron los compuestos pseudozoantoxantinas III y otro alcaloide de zoantoxantina con actividad antiherpética (Gao *et al.*, 2011).

2.3.6.- Esponjas

Varios compuestos derivados de las esponjas constituyen agentes antivirales eficaces contra el VHC, el VHB y el virus de la hepatitis A (VHA). Se investigó la actividad de un antibiótico sesterterpenoide, manoalide (Fig. 1) aislado de la esponja *Luffariella variabilis* frente al VHC (de Silva y Scheuer, 1980; Salam *et al.*, 2012) (Tabla 3). Este compuesto actuó como un potente inhibidor de las enzimas NS3 RNA helicasa y NTPasa (CI_{50} de 15 y 70 μM , respectivamente), esenciales para la replicación del RNA genómico viral. Los resultados

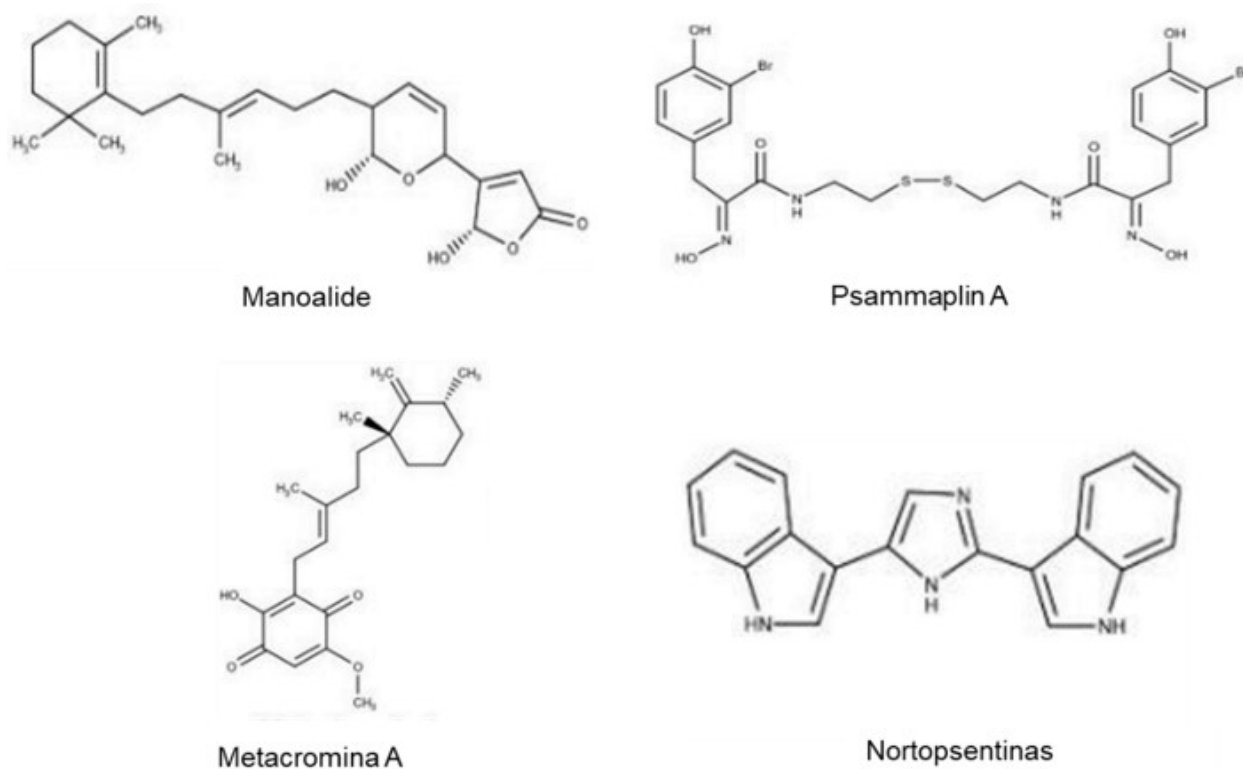


Fig. 1. Compuestos antivirales aislados de esponjas (Riccio *et al.*, 2020).

sugirieron que manoalide podía unirse a un motivo helicasa conservado de la proteína viral NS3, interfiriendo con su función ATPasa (Salam *et al.*, 2012).

Los mismos autores encontraron un antagonista adicional, la Psammaphin A (Fig. 1) (Salam *et al.*, 2013). En particular, demostraron que este derivado de la tirosina bromada bloquea las actividades de la RNA helicasa ($CI_{50} = 17 \mu M$) y la ATPasa ($CI_{50} = 32 \mu M$) de NS3. Dos éteres de difenilo polibromados aislados de *Dysidea* sp. inhibieron la replicación del VHB en células Huh7 (Yamashita *et al.*, 2015) (Tabla 3). Entre los quince terpenos evaluados, la metacromina A (Fig. 1), un merosesquiterpeno purificado de *Dactylospongia metachromia* inhibió la replicación viral con un valor CE_{50} de $0,8 \mu M$ (SI = 19,6) (Yamashita *et al.*, 2017) (Tabla 3).

Un grupo de alcaloides llamados nortopsentinas (Fig. 1), aislados de *Spongosorites ruetzleri*, mostraron actividad antiviral contra el VMT en el modelo experimental *Nicotiana tabacum* var. Xanthi nc, donde algunos de estos alcaloides fueron más activos que el virucida vegetal ribavirina a $500 \mu g/mL$. Las modificaciones químicas de estos compuestos derivados de esponjas podían comprometer o revertir la actividad antiviral (Wang *et al.*, 2012; Ji *et al.*, 2018).

Las fracciones de metanol y n-butanol de nueve esponjas se utilizaron para determinar la actividad contra el VHS-1, en línea celular VERO, ATCC: CCL81. Las muestras más prometedoras fueron las obtenidas de las especies *Haliclona (Halichoelona)* sp. y *P. citrina* con un valor de índice selectivo (IS) igual a 11,92 e $IS > 5$, respectivamente (Bianco *et al.*, 2013).

Se informó que los extractos orgánicos de *Aka cachacrouense*, *Niphates erecta* y *Dragmacidon reticulatum* poseen una actividad moderada contra el VHS-1 (Silva *et al.*, 2011). Los extractos de acetato de etilo de *H. tanitai* y *M. subtilis* mostraron actividad antiviral contra el VHC (Suciati *et al.*, 2017), mientras que los extractos crudos de *Callyspongia crassa* y *Callyspongia siphonella* (Ibrahim *et al.*, 2017) y de

Grayella cyathophora revelaron actividad contra el VHA (Ka *et al.*, 2017).

La teopapuamida B aislada de una esponja de Indonesia *Siliquariaspongia mirabilis* pudo inhibir la entrada del VIH-1 en las células (Plaza *et al.*, 2009). La papuamida A no solo presentó actividad antiviral contra el VIH-1, sino también contra el VEV, debido a su residuo de tirosina y la presencia de una cola hidrofóbica, mediante la cual, el péptido puede insertarse en la membrana viral y provocar su ruptura (Andjelic *et al.*, 2008). Otros péptidos derivados de esponjas marinas que inhiben la entrada del VIH-1 a las células huésped son la microspinosamida, aislado de *Sidonops microspinosa* (Rashid *et al.*, 2001); celebesides AC de *Siriquariaspongia mirabilis* (Plaza *et al.*, 2009); calipeltina A, aislado de esponjas del género *Callipelta*; la neafamida A de *Neamphius huxleyi*, compuesto con similitudes estructurales con la calipeptinas y las papuamidas (Oku *et al.*, 2004).

2.4.- Bacterias marinas

Las actinobacterias marinas son la principal fuente de productos naturales bioactivos que encuentran su valor en los programas de investigación y descubrimiento de fármacos (Jose y Jha, 2017). Estas se asocian en gran medida con los sedimentos marinos y representan el grupo más destacado de microorganismos que producen compuestos bioactivos. La biosíntesis de metabolitos secundarios depende de las condiciones de crecimiento de cada cepa. Jakubiec-Krzyszniak y colaboradores, en el año 2018, reportaron más de cien productos naturales de actinomicetos, que exhiben actividades anti-infecciosas, y más del 70% de estos metabolitos fueron producidos por cepas de *Streptomyces*, donde aproximadamente el 40% fueron sintetizados por especies que habitan en ecosistemas marinos (Jakubiec-Krzyszniak *et al.*, 2018).

Un estudio de la cepa *Streptomyces kaviengensis* aislada de la costa de Nueva Irlanda permitió identificar un nuevo metabolito con actividad antiviral significativa, el

Tabla 4. Compuestos con actividad antiviral aislados de bacterias marinas.

Compuestos/ Extractos	Organismos	Virus diana	Mecanismos de acción	Referencias bibliográficas
Actinomicina A1a	<i>Streptomyces kaviengensis</i>	Virus de la encefalitis equina occidental	Inhibición de la cadena de transpor- te de electrones mitocondrial celular	(Raveh <i>et al.</i> , 2013)
EPS	<i>Pseudoalteromonas</i> sp.	VIH-1	Indeterminado	(Al- Nahas, 2011)
Extracto de acetato de etilo	<i>Leptolyngbya</i> sp.	Virus de la gripe, A(H1N1) pdm09-WT, A(H3N2) -WT	Inhibición de neuraminidasas	(Silva <i>et al.</i> , 2018)
Aplisiatoxinas	<i>Trichodesmium erythraeum</i>	Virus chikungunya	Ciclo de replicación objetivo des- pués de entrada viral	(Gupta <i>et al.</i> , 2014)

VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana 1

compuesto antimicina A1a (Fig. 2), derivado de la antimicina A, el cual muestra gran actividad contra el virus de la encefalitis equina occidental, con un IS de más de 550. La antimicina A previamente conocida demostró una actividad de amplio espectro frente a una variada gama de virus con genoma de ARN, incluidos miembros de las familias *Picornaviridae*, *Flaviridae*, *Bunyaviridae*, *Togaviridae* y *Paramyxoviridae* (Raveh *et al.*, 2013). Al igual que otros análogos de la antimicina A, la antimicina A1a actúa inhibiendo la cadena de transporte de electrones mitocondrial celular y en consecuencia la supresión de la biosíntesis de pirimidinas (Tabla 4).

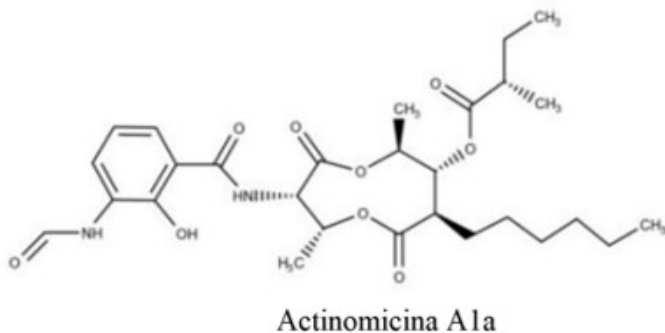
En el año 2012, fue aislado del caldo de cultivo de *Streptomyces albosporus* un nuevo inhibidor de la proteasa del VIH-1, el compuesto I03A-04862 con un valor de CI_{50} de 15,26 nM (Liu, Gan *et al.*, 2012). Ahmpatinina iBu (Fig. 3), un péptido lineal producido

por *Streptomyces* sp. también mostró actividad inhibitoria significativa contra la proteasa del VIH-1 con un CI_{50} de 1,79 nM (Chen *et al.*, 2018).

Varios extractos bacterianos y mezclas de compuestos (los EPS, los sulfoglicolípidos y las lectinas) han demostrado poseer actividad antiviral. Para un EPS marino producido por *Pseudoalteromonas* sp., aislado de una esponja del Mar Rojo (Huraghada, Egipto) se informó actividad antiviral contra el VHS-1, lo que condujo a la inhibición en un 60,3% del número de placas de lisis luego del tratamiento con el EPS microbiano (Al- Nahas, 2011) (Tabla 4).

Extractos bacterianos obtenidos del *Bacillus* sp., aislado de la esponja *Petromica citrina* mostraron actividad antiviral contra el virus de la diarrea viral bovina (Ricchio *et al.*, 2020).

La cianobacteria *Spirulina platensis* (ahora *Arthrospira platensis*), capaz de vivir tanto en agua dulce como en agua salada, produce una amplia gama de compuestos bioactivos con actividad antifúngica, anti-protozoaria, antiviral y antibacteriana (Reichert *et al.*, 2017). Silva *et al.* en 2018 demostraron que el extracto de acetato de etilo, rico en polisacáridos sulfatados, de *Leptolyngbya* sp. es activo frente a dos virus de la gripe, A(H1N1)pdm09-WT y A(H3N2)-WT, al inhibir la actividad de la neuraminidasa (Tabla 4). Las toxinas policétidas aisladas de las cianobacterias *Lyngbya majuscula*, *Schizothrix calcicola* y *Oscillatoria nigroviridis*

**Fig. 2.** Estructura de la actinomicina A1a aislada de la cepa *Streptomyces kaviengensis* (Ricchio *et al.*, 2020).

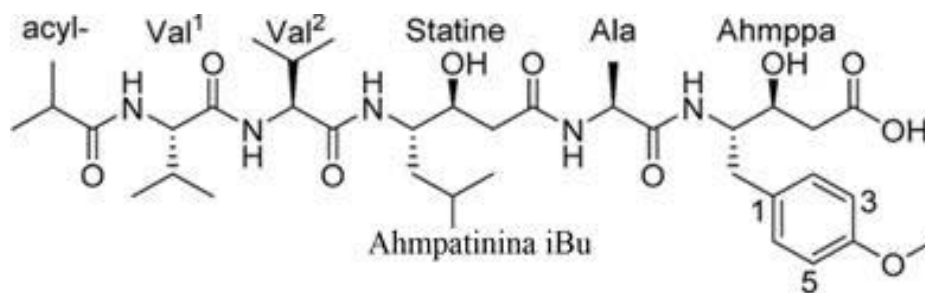


Fig. 3. Estructura de la Ahmpatinina iBu producida por *Streptomyces* sp. CCCC202950 (Chen *et al.*, 2018).

mostraron efectos contra el virus del chikungunya en concentraciones no tóxicas. El mecanismo de acción propuesto fue la inhibición posterior a la entrada a la célula (Gupta *et al.*, 2014) (Tabla 4).

Las cianobacterias marinas representan una buena fuente de productos naturales. La gran biodiversidad de las cianobacterias y de los metabolitos secundarios producidos asegura que estos microorganismos sean capaces de producir un gran número de moléculas bioactivas, que van desde los sulfo-glicolípidos y las lectinas, hasta los alcaloides, los lipopéptidos, los macrólidos, los polisacáridos sulfatados y otros (Kiuru *et al.*, 2014; Niedermeyer, 2015).

2.5.- Hongos marinos

Varios géneros de hongos marinos como *Aspergillus*, *Penicillium*, *Cladosporium* y *Fusarium* han sido estudiados en cuanto a sus propiedades antivirales y los compuestos responsables de esta actividad biológica. En los últimos años numerosas investigaciones han demostrado el potencial de los hongos marinos como fuente de compuestos antivirales contra el VHS, el VIH y el virus de la influenza (Moghadamtousi *et al.*, 2015).

El potencial antiviral de las moléculas aisladas de ciertos hongos marinos se destacó después del aislamiento de stachyflin (Fig. 4) de *Stachybotrys* sp., que mostró actividad antiviral contra el virus influenza A(H1N1) (Taishi *et al.*, 1998). Posterior al año 2006, se identificaron y aislaron moléculas con actividades antivirales de *Aspergillus* sp., *Penicillium* sp., *Cladosporium*

sp., *Stachybotrys* sp. y *Neosartorya* sp. (Moghadamtousi *et al.*, 2015).

Los compuestos estaquibogrisefenona B, grisefenona A (Fig. 4) y 3,6,8- trihidroxi-1-metilxantona, derivados de sesquiterpenoides y xantonas, aislados de los cultivos del hongo *Stachybotrys* sp., derivado de esponja, inhibieron la replicación *in vitro* del EV71 con valores de CI_{50} de 30,1; 50,0 y 40,3 μ M respectivamente (Quin *et al.*, 2015) (Tabla 5), lo que sugiere que estos compuestos podrían ser candidatos para el desarrollo de fármacos contra este virus y virus relacionados, como el coxsackievirus B3 (Rabenau *et al.*, 2010).

Dos compuestos aislados del hongo *Alternaria* sp., el tetrahydroaltersolanol C y el alterporriol Q (Fig. 4) exhibieron actividad contra el virus del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino (VSRRP), que infecta a los cerdos y causa enfermedades respiratorias y reproductivas, con valores de CI_{50} de 65 y 39 μ M, respectivamente (Zheng *et al.*, 2012) (Tabla 5).

Un nuevo compuesto: 2-(4-hidroxibenzoil) quinazolina-4(3H)-ona, y dos compuestos previamente conocidos: 2-(4-hidroxibencil) quinazolina-4(3H)-ona y 4-hidroxifenilacetato de metilo, aislados del hongo marino *Penicillium oxalicum* mostraron actividad inhibidora con valores de CE_{50} de 100,80 y 137,78 mg/mL, respectivamente, contra el VMT, un virus que infecta a más de 400 especies de plantas variadas, incluido el pepino, patata, tomate y tabaco (Shen *et al.*, 2013) (Tabla 5).

Un nuevo macrólido, el balticolid (Fig. 4), aislado de una cepa fúngica perteneciente a *Ascomycota*

Tabla 5. Compuestos con actividad antiviral aislados de hongos marinos.

Compuestos/Extractos	Organismo	Virus diana	Mecanismos de acción	Referencias bibliográficas
Estaquibogrisefenona B, grisefenona A, 3,6,8- trihidroxi-1-metilxantona	Hongo <i>Stachybotrys</i> sp. derivado de esponja	EV71	No especificado	(Quin <i>et al.</i> , 2015)
tetrahydroaltersolanol C, Alterporriol Q	<i>Alternaria</i> sp.	VSRRP	No especificado	(Zheng <i>et al.</i> , 2012)
2-(4-hidroxibenzoil) quinazolina-4(3H)-ona, 2-(4-hidroxibencil) quinazolina-4(3H)-ona, 4-hidroxifenilacetato de metilo	<i>Penicillium oxalicum</i>	VMT	No especificado	(Shen <i>et al.</i> , 2013)
balticolid	Cepa Ascomycota 222	VHS-1	No especificado	(Shushni <i>et al.</i> , 2011)
asperterretide A	<i>Aspergillus terreus</i>	Virus de la gripe A (H1N1 y H3N2)	No especificado	(He <i>et al.</i> , 2013)
aspergillipéptidos D-E	<i>Aspergillus</i> sp.	VHS-1	No especificado	(Ma <i>et al.</i> , 2017)

EV71: enterovirus 71; VSRRP: virus del Síndrome Reproductivo y Respiratorio Porcino; VMT: virus del mosaico del tabaco; VHS1: virus del herpes simple 1.

recolectada en la costa de Greifswalder Bodden, Mar Báltico, Alemania, mostró actividad antiviral contra el VHS-1, con un valor CI_{50} de $0,45 \mu\text{M}$ en comparación con $0,44 \mu\text{M}$ /aciclovir (Shushni *et al.*, 2011) (Tabla 5).

Las proteínas y los péptidos derivados de los hongos marinos han mostrado interesantes actividades antivirales, con mínima toxicidad humana y menos efectos secundarios que las drogas sintéticas (Youssef *et al.*, 2019). Un nuevo tetrapéptido cíclico, asperterretide A (Fig. 4) aislado del hongo de origen marino *Aspergillus terreus*, mostró antiviral actividad frente a dos cepas del virus de la gripe A (H1N1 y H3N2), probablemente debido a la presencia de un resto 3-OH-N-CH₃-Phe que es raro en la naturaleza (He *et al.*, 2013) (Tabla 5). Los aspergillipéptidos D-E (Fig. 4), aislados de un hongo derivado de gorgonias marinas sp., mostraron un evidente efecto antiviral contra el VHS-1 (Ma *et al.*, 2017) (Tabla 5).

3.-Fármacos antivirales de origen marino

Los organismos marinos representan una excelente fuente de compuestos novedosos con grandes potencialidades como fármacos. Aunque las especies marinas se emplean en la medicina tradicional en diferentes países, un número relativamente bajo de moléculas activas han sido objeto de estudios preclínicos y, en consecuencia,

se han creado formulaciones de medicamentos aprobados y registrados oficialmente (Bordbar *et al.*, 2011; Fu *et al.*, 2016; Khotimchenko, 2018; Proksch *et al.*, 2010; Fedoreyev *et al.*, 2018; Shikov *et al.*, 2018; Katanaev *et al.*, 2019; Cao *et al.*, 2020; Kuznetsova *et al.*, 2020; Landon *et al.*, 2020; Bian *et al.*, 2020).

A pesar de la enorme biodiversidad biológica y química de los organismos marinos, hasta ahora solo un compuesto de origen marino con actividad antiviral llegó al mercado, el fármaco Vidarabina, (un nucleósido extraído de una esponja), aprobado por la Administración de Drogas y Alimentos (FDA) en 1976, se usa actualmente como medicamento antiviral contra el VHS (Whitley *et al.*, 1980; Topiel y Simon, 1983) (Tabla 6). El compuesto Griffithsin (una lectina extraída de un alga roja *Griffithsia*), sugerido para la actividad contra el VIH (Tabla 6), se encuentra en ensayos clínicos.

La Aplidina, fabricada por PharmaMar, es el nombre comercial de la plitidepsina, obtenida del tunicado *Aplidium albicans*; se ha sometido con éxito a un estudio clínico de fase I/II para el tratamiento de la COVID-19 y está avanzando hacia un estudio de fase II/III COVID-19 (White *et al.*, 2021) (Tabla 6). Por otro lado, un potente carotenoide, la astaxantina,

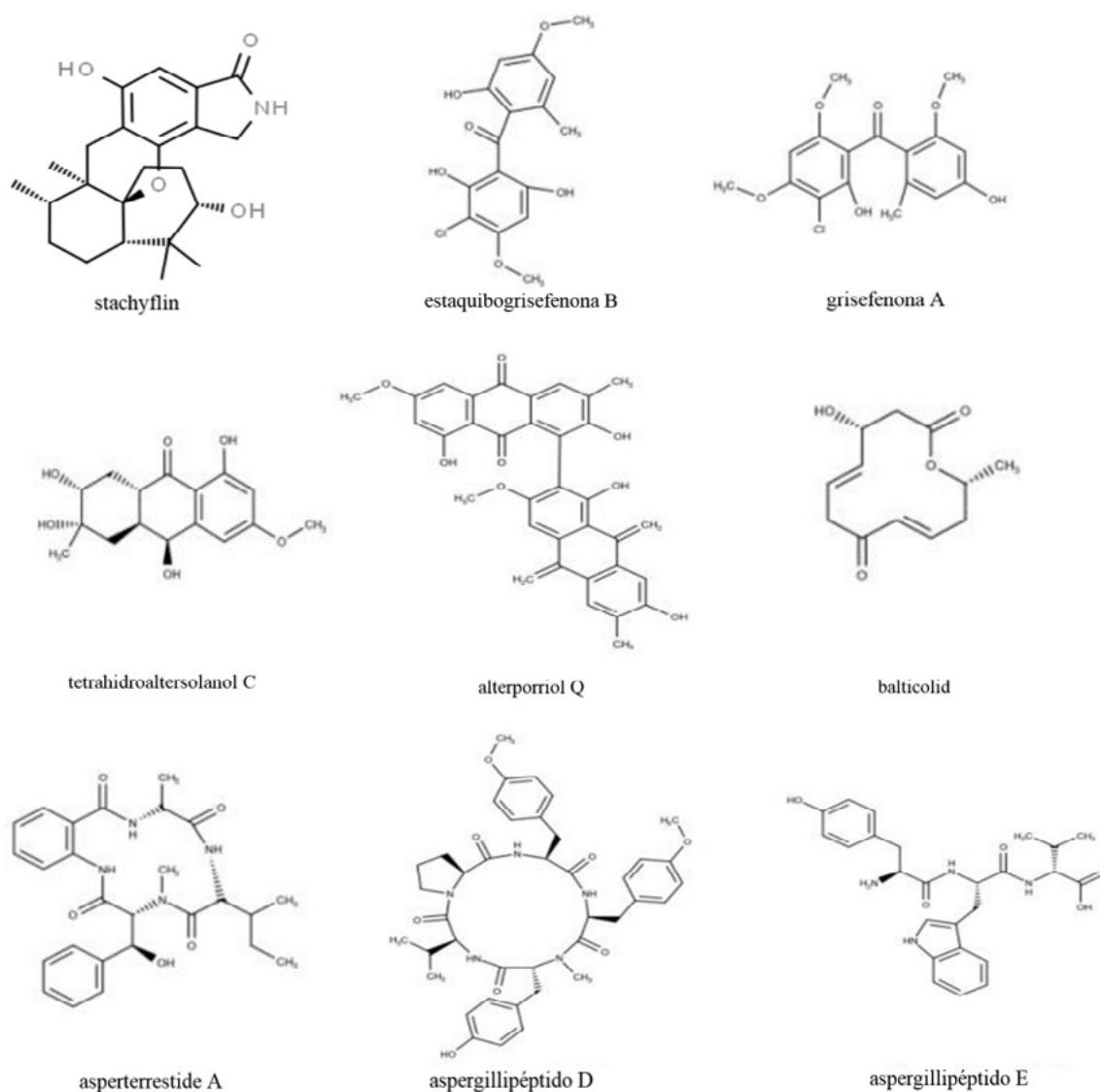


Fig. 4. Compuestos con actividad antiviral aislados de hongos marinos (Riccio *et al.*, 2020).

Tabla 6. Fármacos antivirales de origen marino.

Fármaco	Organismo del cual proviene	Virus que contrarresta	Referencias bibliográficas
Vidarabina	Esponja	VHS	(Topiel y Simon, 1983)
Fucoidan	Algas pardas	Virus de la enfermedad de Newcastle, influenza A, VHS-1, VHS-2, CMV	(Krylova <i>et al.</i> , 2020; Feldman <i>et al.</i> , 1999; Wang, <i>et al.</i> , 2017)
Griffthsin	Alga roja <i>Griffithsia</i>	VIH-1, VIH-2, VHC, SARS-CoV, Ébola	(Barton <i>et al.</i> , 2014; Mori <i>et al.</i> , 2005; Lee, 2019)
Aplidin	Tunicado <i>Aplidium albicans</i>	SARS-CoV 2	(Papapanou <i>et al.</i> , 2021; White <i>et al.</i> , 2021)

VHS-1: virus del herpes simple 1; VHS-2: virus del herpes simple 2; CMV: citomegalovirus; VIH-1: virus de la inmunodeficiencia humana 1; VIH-2: virus de la inmunodeficiencia humana 2; VHC: virus de la hepatitis C.

presente en algunas bacterias, crustáceos (camarones, langostas), peces (salmón), microalgas y fitoplancton, se analiza con el fin de investigar si puede llegar a tener un efecto beneficioso y positivo en la reducción de las complicaciones de la COVID-19 (Ahmadi y Ayazi-Nasrabadi, 2021).

Declaraciones

Contribuciones de los autores

Conceptualización, ECN, LRPR, IRG; Metodología, ECN, LRPR, IRG; Investigación, ECN; Escritura – Original, Preparación del borrador, ECN; Revisión, LRPR, IRG; Edición, ECN; Supervisión, LRPR, IRG.

Consentimiento

Todos los autores dan su consentimiento para la presentación y publicación del manuscrito. El manuscrito no ha sido sometido a revisión simultánea por otra revista.

Fondos

Los autores de este trabajo no han recibido financiación alguna para realizar la investigación.

Conflicto de intereses

Los autores no tienen conflictos de intereses financieros o no financieros que declarar que sean relevantes para el contenido del manuscrito.

Comportamiento ético

No se utilizaron animales durante la realización de la presente investigación.

Permisos de muestreo y otros permisos

No se requirieron permisos para la realización de esta investigación.

Referencias bibliográficas

Ahmad, A., Kaleem, M., Ahmed, Z., Shafiq, H. (2015). Therapeutic potential of flavonoids and their mechanism

of action against microbial and viral infections-A review. *Food Res. Int.*, 77, 221-235.

- Ahmadi, A., Moghadamtousi, S.Z., Abubakar, S., Zandi, K. (2015). Antiviral potential of algae polysaccharides isolated from marine sources: a review. *BioMed. Res. Int.*, 10.
- Ahmadi, A.R., Ayazi-Nasrabadi, R. (2021). Astaxanthin protective barrier and its ability to improve the health in patients with COVID-19. *Iran. J. microbiol.*, 13(4), 434-441.
- Akram, M., Tahir, I.M., Shah, S., Mahmood, Z., Altaf, A., Ahmad, K., Mehboob, H. (2018). Antiviral potential of medicinal plants against HIV, HSV, influenza, hepatitis and coxsackievirus: A systematic review. *Phytother Res.*, 32(5), 811-822.
- Al-Nahas. (2011). Characterization of an exopolysaccharide-producing marine bacterium, isolate *Pseudoalteromonas* sp. AM. *African J. Microbiol. Res.*, 5, 3823-3831.
- Albis, M.R., Gómez-López, D.I., Duque, G. (2010). Estructura de las praderas de *Thalassia testudinum* en un gradiente de profundidad en La Guajira, Caribe Colombiano. *Biol. Invest. Mar. Cost.*, 39(2): 381-395.
- Andjelic, C.D., Planelles, V., Barrows, L.R. (2008). Characterizing the anti-HIV activity of Papuamide A. *Mar Drugs.*, 6(4), 528-49.
- Balseiro, P., Falcó, A., Romero, A., Dios, S., Martínez-López, A., Figueras, A., Estepa, A., Novoa, B. (2011). Mytilus galloprovincialis myticin C: A chemotactic molecule with antiviral activity and immunoregulatory properties. *PLoS ONE*, 6, e23140.
- Barton, C., Kouokam, J.C., Lasnik, A.B., Foreman, O., Cambon, A., Brock, G., Montefiori, D.C., Vojdani, F., McCormick, A.A., O'Keefe, B.R., Palmer, K.E. (2014). Activity of and effect of subcutaneous treatment with the broad-spectrum antiviral lectin griffithsin in two laboratory rodent models. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 58(1), 120-127.
- Bhaduri, P., Mohamed, B.T., Wright, P.C. (2006). El estado actual de los productos naturales de hongos marinos y su potencial como agentes antiinfecciosos. *J. Ind. Microbiol. Biotecnología.*, 33, 325-337.

- Bhuiyan, F.R., Howlader, S., Raihan, T., Hasan, M. (2020). Plants metabolites: Possibility of natural therapeutics against the COVID-19 Pandemic. *Front. Med.*, 7, 444.
- Bian, C., Wang, J., Zhou, X., Wu, W., Guo, R. (2020). Recent advances on marine alkaloids from sponges. *Chem. Biodivers.*, 17, e2000186.
- Bianco, É.M., De Oliveira, S.Q., Rigotto, C., Tonini, M.L., Da Rosa Guimarães, T., Bittencourt, F., Gouvêa, L.P., Aresi, C., De Almeida, M.T.R., Moritz, M.I.G., et al. (2013). Anti-infective potential of marine invertebrates and seaweeds from the Brazilian coast. *Molecules*, 18, 5761-5778.
- Bilan, M.I., Grachev, A.A., Shashkov, A.S., Nifantiev, N.E., Usov, A.I. (2006). Structure of a fucoidan from the brown seaweed *Fucus serratus* L. *Carbohydr. Res.*, 341, 238-245.
- Bilan, M.I., Grachev, A.A., Ustuzhanina, N.E., Shashkov, A.S., Nifantiev, N.E., Usov, A.I. (2002). Structure of a fucoidan from the brown seaweed *Fucus evanescens* C.Ag. *Carbohydr. Res.*, 337, 719-730.
- Bilan, M.I., Grachev, A.A., Ustuzhanina, N.E., Shashkov, A.S., Nifantiev, N.E., Usov, A.I. (2004). A highly regular fraction of a fucoidan from the brown seaweed *Fucus distichus* L. *Carbohydr. Res.*, 339, 511-517.
- Bilan, M.I., Vinogradova, E.V., Tsvetkova, E.A., Grachev, A.A., Shashkov, A.S., Nifantiev, N.E., Usov, A.I. (2008). A sulfated glucuronofucan containing both fucopyranose and fucopyranose residues from the brown alga *Chordaria flagelliformis*. *Carbohydr. Res.*, 343, 2605-2612.
- Bordbar, S., Anwar, F., Saari, N. (2011). High-Value components and bioactives from sea cucumbers for functional foods—A review. *Mar. Drugs*, 9, 1761–1805.
- Buzzini, P., Arapitsas, P., Goretti, M., Branda, E., Turchetti, B., Pinelli, P.,... Romani, A. (2008). Antimicrobial and Antiviral Activity of Hydrolysable Tannins. *Mini Rev. Med. Chem.*, 8(12), 1179-1187.
- Cajaleón, J. (2018). Uso tradicional de plantas medicinales para el tratamiento de infecciones respiratorias agudas en niños menores de 5 años de la comunidad rural de Margos-Huánuco. Tesis de Licenciatura. Universidad de Huánuco. http://docs.bvsalud.org/biblioref/2018/10/915646/uso-tradicional-de-plantas-medicinales-para-el-tratamiento-de-i_DqpCGB4.
- Calland, N., Dubuisson, J., Rouillé, Y., Séron, K. (2012). Hepatitis C virus and natural compounds: A new antiviral approach? *Viruses.*, 4(10), 2197-2217.
- Campos Aldrete, M.E. (2006). Reseña de "Antiviral Drugs" de J.S Driscoll. *Rev. Mex. Cien. Farm.*, 37(1), 46-47.
- Cao, F., Shao, C.L., Chen, M., Zhang, M.Q., Xu, K.X., Meng, H., Wang, C.Y. (2014). Antiviral C-25 epimers of 26-acetoxysteroids from the South China Sea gorgonian *Echinogorgia rebekka*. *J.Nat. Prod.*, 77, 1488-1493.
- Cao, Q., Zhao, J., Xing, M., Xiao, H., Zhang, Q., Liang, H., Ji, A., Song, S. (2020). Current research landscape of marine-derived anti-atherosclerotic substances. *Mar. Drugs*, 18, 440.
- Cardozo, F.T.G.S., Larsen, I.V., Jose, G., Stern, R.A., Brummel, R.C., Camellini, C.M., Rossi, M.J., Simoes, C.M.O., Brandt, C.R. (2013). In vivo anti-herpes simplex virus activity of a sulfated derivated of *Agaricus brsiliensis* mycelial polysaccharide. *Antimicrob. Agents Chemother.*, 57, 2541-2549.
- Castilla, V., Ramirez, J., Coto, E.C. (2010). Plant and Animal Steroids a New Hope to Search for Antiviral. *Agents. Curr. Med. Chem.*, 17(18), 1858-1873.
- Chan, Y.S., Ong, C.W., Chuah, B.L., Khoo, K.S., Chye, F.Y., Sit, N.W. (2018). Antimicrobial, antiviral and cytotoxic activities of selected marine organisms collected from the coastal areas of Malaysia. *J.Mar. Sci. Technol.*, 26, 128-136.
- Chandía, N.P., Matsuhira, B. (2008). Characterization of a fucoidan from *Lessonia vadosa* (Phaeophyta) and its anticoagulant and elicitor properties. *Int. J. Biol. Macromol.*, 42, 235-240.
- Chattopadhyay, D., Naik, T. (2007). Antivirals of Ethnomedicinal Origin: Structure-Activity Relationship and Scope. *Mini Rev. Med. Chem.*, 7(3): 275-301.
- Chen, W.H., Wang, S.K., Duh, C.Y. (2011). Polyhydroxylated steroids from the bamboo coral *Isis hippuris*. *Mar. Drugs*, 9, 1829-1839.

- Chen, M.H., Chang, S.S., Dong, B., Yu, L.Y., Wu, Y.X., Wang, R.Z., Jiang, W., Gao, Z.P., Si, S.Y. (2018). Ahm-patinin iBu, a new HIV-1 protease inhibitor, from *Streptomyces* sp. CICC 202950. *RSC Advances*, 8(10), 5138-5144.
- Cheng, S.Y., Chen, P.W., Chen, H.P., Wang, S.K., Duh, C.Y. (2011). New cembranolides from the Dongsha Atoll soft coral *Lobophytum durum*. *Mar. Drugs*, 9, 1307-1318.
- Cheng, S.Y., Chuang, C.T., Wang, S.K., Wen, Z.H., Chiou, S.F., Hsu, C.H., Dai, C.F., Duh, C.Y. (2010). Antiviral and anti-inflammatory diterpenoids from the soft coral *Sinularia gyrosa*. *J. Nat. Prod.*, 73, 1184-1187.
- Cheng, S.Y., Wang, S.K., Duh, C.Y. (2014). Secocrassumol, a seco-cebranoid from the Dongsha Atoll soft coral *lobophytum crassum*. *Mar. Drugs*, 12, 6028-6037.
- Chevolot, L., Mulloy, B., Ratiskol, J., Foucault, A., Collic-Jouault, S. (2001). A disaccharide repeat unit is the major structure in fucoidans from two species of brown algae. *Carbohydr. Res.*, 330, 529-535.
- Chouhan, H.S., Singh, S.K. (2011). Phytochemical analysis, antioxidant and anti-inflammatory activities of *Phyllanthus simplex*. *J. Ethnopharmacol.*, 137(3), 1337-1344.
- Comin, M.J., Maier, M.S., Roccatagliata, A.J., Pujol, C.A., Damonte, E.B. (1999). Evaluation of the antiviral activity of natural sulfated polyhydroxysteroids and their synthetic derivatives and analogs. *Steroids*, 64, 335-340.
- Corto, F., Carruthers, T., Dennison, W., Waycott, M. (2007). Distribución y diversidad global de pastos marinos: un análisis biorregional modelo. *Exp. J. Mar. Bio. Ecol.*, 350, 3-20.
- Dang, V.T., Benkendorff, K., Speck, P. (2011). In vitro antiviral activity against herpes simplex virus in the abalone *Haliotis laevigata*. *J. Gen. Virol.*, 92, 627-637.
- Davis, R., Zivanovic, S., D'Souza, D.H., Davidson, P.M. (2012). Effectiveness of chitosan on the inactivation of enteric viral surrogates. *Food Microbiol.*, 32, 57-62.
- de Silva, E.D., Scheuer, P.J. (1980). Manoalide, an antibiotic sesterterpenoid from the marine sponge *Luffariella variabilis* (Polejaeff). *Tetrahedron Lett.*, 21, 1611-1614.
- Dolashka, P., Nesterova, N., Zagorodnya, S., Aleksandar, D., Baranova, G., Golovan, A., Voelter, W. (2014). Antiviral activity of Hemocyanin *Rapana venosa* and its isoforms against Epstein-Barr virus. *Glob. J. Pharmacol.*, 8, 206-212.
- Edrada, R.A., Proksch, P., Wray, V., Witte, L. y Van Ofwegen, L. (1998). Four new bioactive lobane diterpenes of the soft coral *Lobophytum pauciflorum* from Mindoro, Philippines. *J. Nat. Prod.*, 61, 358-361.
- FDA. (2022). *Advancing health through innovation: New drug therapy approvals 2021*. Center for drug evaluation and research.
- Fedoreyev, S.A., Krylova, N.V., Mishchenko, N.P., Vasileva, E.A., Pisyagin, E.A., Iunikhina, O.V., Lavrov, V.F., Svitich, O.A., Ebralidze, L.K., Leonova, G.N. (2018). Antiviral and antioxidant properties of echinochrome A. *Mar. Drugs*, 16, 509.
- Feldman, S.C., Reynaldi, S., Stortz, C.A., Cerezo, A.S., Damont, E.B. (1999). Antiviral properties of fucoidan fractions from *Leathesia difformis*. *Phytomedicine: international journal of phytotherapy and phytopharmacology*, 6(5), 335-340.
- Frómeta, R. (2019). *Evaluación de la actividad antiviral in vitro de la planta marina Thalassia testudinum frente al echovirus 9*. (Tesis de Diploma). Universidad de La Habana. Cuba.
- Fu, X.M., Zhang, M.Q., Shao, C.L., Li, G.Q., Bai, H., Dai, G.L., Chen, Q.W., Kong, W., Fu, X.J., Wang, C.Y. (2016). Chinese Marine Materia Medica resources: Status and potential. *Mar. Drugs*, 14, 46.
- Gao, C.H., Wang, Y.F., Li, S., Qian, P.Y., Qi, S.H. (2011). Alkaloids and sesquiterpenes from the South China Sea gorgonian *Echinogorgia pseudosapo*. *Mar. Drugs*, 9, 2479-2487.
- Garrido Santos, G.A., Murray, A.P., Pujol, C.A., Damonte, E.B., Maier, M.S. (2003). Synthesis and antiviral activity of sulfated and acetylated derivatives of 2β , 3α -dihydroxy- 5α -cholestane. *Steroids*, 68, 125-132.
- Gastineau, R., Hardivillier, Y., Leignel, V., Tekaya, N., Morancçais, M., Fleurence, J., Davidovich, N., Jacqueline, B., Gaudin, P., Hellio, C., et al. (2012b). Greening effect on oysters and biological activities of the blue pigments

- produced by the diatom *Haslea karadagensis* (Naviculaceae). *Aquaculture*, 368-369, 61-67.
- Gastineau, R., Pouvreau, J.B., Hellio, C., Moranchais, M., Fleurence, J., Gaudin, P., Bourgougnon, N., Mouget, J.L. (2012a). Biological activities of purified marennine, the blue pigment responsible for the greening of oysters. *J. Agric. Food Chem.*, 60, 3599-3605.
- Gerwick, W. (1987). Drugs from the Sea: The Search Continues. *J. Pharm. Technol.*, 3, 136-141.
- Guo, P., Wang, Z., Li, G., Liu, Y., Xie, Y., Wang, Q. (2016). First discovery of polycarpine, Polycarpaurines A and C, and their derivatives as novel antiviral and anti-phytopathogenic fungus agents. *J. Agric. Food Chem.*, 64, 4264-4272.
- Gupta, D.K., Kaur, P., Leong, S.T., Tan, L.T., Prinsep, M.R., Chu, J.J.H. (2014). Anti-Chikungunya viral activities of aplysiatoxin-related compounds from the marine cyanobacterium *Trichodesmium erythraeum*. *Mar. Drugs*, 12, 115-127.
- Hamdy, A.H.A., Mettwallya, W.S.A., El Fotouh, M.A., Rodríguez, B., El-Dewany, A.I., El-Toumy, S.A.A., Hussein, A.A. (2012). Compuestos fenólicos bioactivos de la hierba marina del Mar Rojo egipcio *Thalassodendron ciliatum*. *Piel Zeitschrift Naturforsch. Secta. C J. Biosci.*, 67, 291-296.
- Hawas, U.W., Abou El-Kassem, L.T. (2017). Thalasiolin D: a new flavone O-glucoside Sulphate from the sea-grass *Thalassia hemprichii*. *Nat. Prod. Res.*, 31(20), 2369-2374.
- He, F., Bao, J., Zhang, X.Y., Tu, Z.C., Shi, Y.M., Qi, S.H. (2013). Asperterrestide A, a cytotoxic cyclic tetrapeptide from the marine-derived fungus *Aspergillus terreus* SCSEAF0162. *J. Nat. Prod.*, 7, 1182-1186.
- Hernández, Y., González, K., Valdés-Iglesias, O., Zarabozo, A., Portal, Y., Laguna, A., Martínez-Daranas, B., Rodríguez, M., Gutierrez, R. (2016). Comportamiento estacional de *Thalassia testudinum* (Hydrocharitaceae) metabolitos. *Rev. Biol. Trop.*, 64(4): 1527-1535.
- Hidari, K.I.P.J., Takahashi, N., Arihara, M., Nagaoka, M., Morita, K., Suzuki, T. (2008). Structure and anti-dengue virus activity of sulfated polysaccharide from a marine alga. *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, 376, 91-95.
- Ho, H.Y., Cheng, M.L., Weng, S.F., Leu, Y.L., Chiu, D.T.Y. (2009). Antiviral Effect of *Epigallocatechin gallate* on Enterovirus 71. *J. Agric. Food Chem.*, 57(14): 6140-6147.
- Ibrahim, H.A.H., El-Naggar, H.A., El-Damhougy, K.A., Bashar, M.A.E., Abou Senna, F.M. (2017). *Callyspongia crassa* and *C. siphonella* (Porifera, Callyspongiidae) as a potential source for medical bioactive substances, Aqaba Gulf, Red Sea, Egypt. *J. Basic Appl. Zool.*, 78, 7.
- Iwashima, M., Shinoda, D., Mori, J., Saito, H., Xiang, T., Sankawa, U. (2005). Antioxidant and antiviral activities of plastoquinones from the brown alga *Sargassum micracanthum*, and a new chromene derivative converted from the plastoquinones. *Biol. Pharm. Bull.*, 28, 374-7.
- Jakubiec-Krzyszniak, K., Rajnisz-Mateusiak, A., Guspil, A., Ziemska, J., Solecka, J. (2018). Metabolitos secundarios de actinomicetos y sus propiedades antibacterianas, antifúngicas y antivirales. *Polaco J. Microbiol.*, 67, 259-272.
- Jaspars, M., De Pascale, D., Andersen, J.H., Reyes, F., Crawford, A.D., Ianora, A. (2016). The marine biodiversity pipeline and ocean medicines of tomorrow. *J. Mar. Biol. Assoc. UK*, 96, 151-158.
- Jassim, S.A., Naji, M.A. (2003). Novel antiviral agents: a medicinal plant perspective. *J. Appl. Microbiol.*, 95, 412-27.
- Ji, X., Guo, J., Liu, Y., Lu, A., Wang, Z., Li, Y., Yang, S., Wang, Q. (2018). Marine natural product development: First discovery of Nortopsentin alkaloids as novel antiviral, anti-phytopathogenic-fungus, and insecticidal agents. *J. Agric. Food Chem.*, 66, 4062-4072.
- Ka, E., El-naggar, H.A., Ibrahim, H.A.H., Bashar, M.A.E., Senna, F.M.A. (2017). Biological activities of some marine sponge extracts from Aqaba Gulf, Red Sea, Egypt. *Int. J. Fish. Aquat. Stud.*, 5, 652-659.
- Katanaev, V.L., Di Falco, S., Khotimchenko, Y. (2019). The anticancer drug discovery potential of marine invertebrates from Russian Pacific. *Mar. Drugs*, 17, 474.
- Khotimchenko, Y. (2018). Pharmacological potential of sea cucumbers. *Int. J. Mol. Sci.*, 19, 1342.

- Kim, M., Yim, J.H., Kim, S.Y., Kim, H.S., Lee, W.G., Kim, S.J., Kang, P.S., Lee, C.K. (2012). In vitro inhibition of influenza A virus infection by marine microalga-derived sulfated polysaccharide p-KG03. *Antiviral Res.*, 93, 253-259.
- Kiuru, P., Valeria D'Auria, M., Muller, C.D., Tammela, P., Vuorela, H., Yli-Kauhaluoma, J. (2014). Exploring marine resources for bioactive compounds. *Planta Med.*, 80, 1234-1246.
- Krilova, N.V., Leonova, G.N., Maystrovskaya, O.S., Popov, A.M., Artyukov, A.A. (2018). Mecanismos de actividad antiviral del complejo de polifenoles de pastos marinos de la familia Zosteraceae contra el virus de la encefalitis transmitida por garrapatas. *Toro. Exp. Biol. Medicina.*, 165, 61-63.
- Krylova, N.V., Ermakova, S.P., Lavrov, V.F., Leneva, I.A., Kompanets, G.G., Iunikhina, O.V., Nosik, M.N., Ebralidze, L.K., Falynskova, I.N., Silchenko, A.S., Zaporozhets, T.S. (2020). El análisis comparativo de la actividad antiviral de los fucoidanos nativos y modificados del alga parda *Fucus evanescens* in vitro e in vivo. *Medicamentos marinos*, 18 (4), 224.
- Kuznetsova, T.A., Smolina, T.P., Makarenkova, I.D., Ivanushko, L.A., Persiyanova, E.V., Ermakova, S.P., Silchenko, A.S., Zaporozhets, T.S., Besednova, N.N., Fedyanina, L.N., et al. (2020). Immunoadjuvant Activity of Fucoidans from the Brown Alga *Fucus evanescens*. *Mar. Drugs*, 18, 155.
- Lakshmi, V., Kumar, R. (2009). Metabolites from *Sinularia* species. *Nat. Prod. Res.*, 23, 801-850.
- Landon, R., Gueguen, V., Petite, H., Letourneur, D., Pavon-Djavid, G., Anagnostou, F. (2020). Impact of astaxanthin on diabetes pathogenesis and chronic complications. *Mar. Drugs*, 18, 357.
- Lee, C. (2019). Griffithsin, a Highly Potent Broad-Spectrum Antiviral Lectin from Red Algae: From Discovery to Clinical Application. *Mar. Drugs*, 17(10), 567.
- Lelesius, R., Karpovaite, A., Mickiene, R. et al. (2019). Actividad antiviral *in vitro* de quince especies de extractos de plantas contra el virus de la bronquitis infecciosa aviar. *BMC Vet. Res.*, 15, 178.
- Li, Y., But, P.P., Ooi, V.E. (2005). Antiviral activity and mode of action of caffeoylquinic acids from *Schefflera heptaphylla* (L.). *Antiviral Res.*, 68(1), 1-9.
- Lillsunde, K.E., Festa, C., Adel, H., DeMarino, S., Lombardi, V., Tilvi, S., Nawrot, D.A., Zampella, A., D'Souza, L., D'Auria, M.V., et al. (2014). Bioactive cembrane derivatives from the Indian Ocean soft coral, *Sinularia kavarattiensis*. *Mar. Drugs*, 12, 4045-4068.
- Liu, H.P., Chen, R.Y., Zhang, Q.X., Wang, Q.Y., Li, C.R., Peng, H., Cai, L., Zheng, C.Q., Wang, K.J. (2012). Characterization of two isoforms of antilipopolysaccharide factors (Sp-ALFs) from the mud crab *Scylla paramamosain*. *Fish Shellfish Immunol.*, 33, 1-10.
- Ma, X., Nong, X.H., Ren, Z., Wang, J., Liang, X., Wang, L., Qi, S.H. (2017). Péptidos antivirales del hongo *Aspergillus* sp. derivado de la gorgonia marina. SCSIO 41501. *Tetraedro Lett.*, 58, 1151-1155.
- Maier, M.S., Roccatagliata, A.J., Kuriss, A., Chludil, H., Seldes, A.M., Pujol, C.A., Damonte, E.B. (2001). Two new cytotoxic and virucidal trisulfated triterpene glycosides from the Antarctic sea cucumber *Staurocucumis liouvillei*. *J.Nat. Prod.*, 64, 732-736.
- Mendoza, A. (2015). *Uso de plantas medicinales para el alivio de la fiebre por los pobladores del Asentamiento Humano Pedro Castro Alva Chachapoyas*. (Tesis de Licenciatura). Amazonas: Universidad Nacional Toribio Rodríguez Mendoza. <http://repositorio.untrm.edu.pe/handle/UNTRM/39>.
- Moghadamtousi, S.Z., Nikzad, S., Kadir, H.A., Abubakar, S., Zandi, K. (2015). Potential antiviral agents from marine fungi: an overview. *Mar Drugs*, 13(7), 4520-4538.
- Mohamed, M.M.D., Hamdy, A.H.A., Mettally, W.S.A., El-Beih, A.A., Kobayashi, N. (2014). Actividad contra el virus de la influenza A de un nuevo diglucósido de dihidrocalcona aislado del pasto marino egipcio *Thalassodendron ciliatum* (Forsk.) den Hartog. *Nat. Pinchar. Res.*, 28, 377-382.
- Mori, T., O'Keefe, B.R., Sowder, R.C., Bringans, S., Gardella, R., Berg, S., Cochran, P., Turpin, J.A., Buckheit,

- R.W., McMahon, J.B., *et al.* (2005). Isolation and characterization of Griffithsin, a novel HIV-inactivating protein, from the red alga *Gri_thsia* sp. *J. Biol. Chem.*, *280*, 9345-9353.
- Nesterova, N.V., Zagorodnya, S.D., Moshtanska, V., Dolashka, P., Baranova, G.V., Golovan, A.V., Kurova, A.O. (2011). Antiviral activity of hemocyanin isolated from marine snail *Rapana venosa*. *Antiviral Res.*, *90*, 606-610.
- Niedermeyer, T.H.J. (2015). Anti-infective Natural Products from Cyanobacteria. *Planta Med.*, *81*, 1309-1325.
- Novoa, B., Romero, A., Álvarez, Á.L., Moreira, R., Pereiro, P., Costa, M.M., Dios, S., Estepa, A., Parra, F., Figueras, A. (2016). Antiviral activity of Myticin C peptide from mussel: An ancient defense against herpesviruses. *J. Virol.*, *90*, 7692-7702.
- Ochoa, W.W., Rodríguez, M. (2020). Fitoterapia altoandina como potencial ante la COVID-19. *Rev. Cuba. Investig. Biomed.*, *39*(4).
- Oku, N., Gustafson, K.R., Cartner, L.K., Wilson, J.A., Shigematsu, N., Hess, S., *et al.* (2004). Neamphamide A, a new HIV-inhibitory depsipeptide from the Papua New Guinea marine sponge *Neamphius huxleyi*. *J Nat Prod.*, *67*(8), 1407-1411.
- OMS (2013). *Estrategia de la OMS sobre medicina tradicional 2014-1023*. WHO. http://www.who.int/topics/traditional_medicine/WHO-strategy/es/
- 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.
- Papapanou, M., Papoutsis, E., Giannakas, T., Katsaounou, P. (2021). Plitidepsina: Mecanismos y Perfil Clínico de un Agente Antiviral Prometedor contra COVID-19. *Revista de medicina personalizada*.
- Park, J.Y., Kim, J.H., Kwon, J.M., Kwon, H.J., Jeong, H.J., Kim, Y.M., Kim, D., Lee, W.S., Ryu, Y.B. (2013). Dieckol, a SARS-CoV 3CLpro inhibitor, isolated from the edible brown algae *Ecklonia cava*. *Bioorganic Med. Chem.*, *21*, 3730-3737.
- Peng, H., Liu, H.P., Chen, B., Hao, H., Wang, K.J. (2012). Optimized production of scygonadin in *Pichia pastoris* and analysis of its antimicrobial and antiviral activities. *Protein Expr. Purif.*, *82*, 37-44.
- Peng, Y., Xie, E., Zheng, K., Fredimoses, M., Yang, X., Zhou, X., Wang, Y., Yang, B., Lin, X., Liu, J., *et al.* (2013). Nutritional and chemical composition and antiviral activity of cultivated seaweed *Sargassum naozhouense* Tseng et Lu. *Mar. Drugs*, *11*, 20-32.
- Peng, Y., Xie, E., Zheng, K., Fredimoses, M., Yang, X., Zhou, X., Wang, Y., Yang, B., Lin, X., Liu, J., *et al.* (2013). Nutritional and chemical composition and antiviral activity of cultivated seaweed *Sargassum naozhouense* Tseng et Lu. *Mar. Drugs*, *11*, 20-32.
- Pérez, Z., de Armas Sanabria, E., Olivia Hernández, Y. (2012). Evaluación de la eficacia antiviral de nuevos fármacos candidatos a fitoproductos. REDVET. *Rev. Elect. Vet.*, *13*(10), 1-14.
- Plaza, A., Bifulco, G., Keffer, J.L., Lloyd, J.R., Baker, H.L., Bewley, C.A. (2009). Celebesides A–C and theopapuanides B–D, depsipeptides from an Indonesian sponge that inhibit HIV-1 entry. *J Org Chem.*, *74*(2), 504-12.
- Poet, E.S., Ravi, B.N. (1982). Three new diterpenes from a soft coral *Nephthea* species. *Aust. J. Chem.*, *35*, 77-83.
- Ponce Rey, L., Del Barrio Alonso, G., Spengler Salabarría, I., Resik Aguirre S., Roque Quintero, A. (2018). Evaluación de la actividad antiviral del alga parda *Sargassum fluitans* frente a Echovirus 9. *Rev. Cub. Med. Trop.*, *70*(2).
- Ponce Rey, L., Spengler Salabarría, I., Rodeiro Guerra, I., Roque Quintero, A., Del Barrio Alonso, G., Resik Aguirre, S. (2021). Antiviral activity of *Sargassum fluitans* seaweed against echovirus 9, coxsackievirus A16 and coxsackievirus A24. *Centro de Inv. Mar.*, *41*(1).

- Popov, A.M., Krivoschapko, O.N., Klimovich, A.A., Artyukov, A.A. (2016). Actividad biológica y mecanismos de acción terapéutica del ácido rosmarínico, luteolina y sus derivados sulfatados. *Biomeditsinskaya Khimiya*, 62, 22-30.
- Proksch, P., Putz, A., Ortlepp, S., Kjer, J., Bayer, M. (2010). Bioactive natural products from marine sponges and fungal endophytes. *Phytochem. Rev.*, 9, 475-489.
- Pujol, C.A., Sepúlveda, C.S., Richmond, V., Maier, M.S., Damonte, E.B. (2016). Polyhydroxylated sulfated steroids derived from 5 α -cholestanes as antiviral agents against Herpes simplex virus. *Arch. Virol.*, 161, 1993-1999.
- Qin, C., Lin, X., Lu, X., Wan, J., Zhou, X., Liao, S., Tu, Z., Xu, S., Liu, Y. (2015). Sesquiterpenoids and xanthenes derivatives produced by sponge-derived fungus *Stachybotry sp.* HH1 ZSDS1F1-2. *J. Antibiot.* (Tokyo), 68, 121-125.
- Rabanal, M., Ponce, N.M.A., Navarro, D.A., Gómez, R.M., Stortz, C.A. (2014). The system of fucoidans from the brown seaweed *Dictyota dichotoma*: Chemical analysis and antiviral activity. *Carbohydr. Polym.*, 101, 804-811.
- Rabenau, H.F., Richter, M., Doerr, H.W. (2010). Enfermedad de manos, pies y boca: Seroprevalencia de Coxsackie A16 y Enterovirus 71 en Alemania. *Medicina. Microbiol. inmunol.*, 199, 45-51.
- Ramírez, E., Suárez, S., Choquesillo, F.F., Castro, A.J., Farmacia, F.D. (2014). Actividad antioxidante, antiinflamatoria e inmunomoduladora del extracto clorofórmico de las hojas de *Chuquiraga lessing* "huamanpinta". *Cienc. Investig.*, 17(1), 37-42.
- Raposo, M.F.D.J., De Moraes, A.M.M.B., De Moraes, R.M.S.C. (2014). Influence of sulphate on the composition and antibacterial and antiviral properties of the exopolysaccharide from *Porphyridium cruentum*. *Life Sci.*, 101, 56-63.
- Rashid, M.A., Gustafson, K.R., Cartner, L.K., Shigematsu, N., Pannell, L.K., Boyd, M.R. (2001). Microspinosamide, a new HIV-inhibitory cyclic depsipeptide from the marine sponge *Sidonops microspinosus*. *J Nat Prod.*, 64(1), 117-21.
- Regalado, E.L., Menendez, R., Iglesias, O., Morales, R., Thomas, A.O., Hernandez, Y., Nogueiras, C., Kijjoo, A. (2012). Phytochemical analysis and antioxidant capacity of BM-21, a bioactive extract rich in polyphenolic metaolites from the seagrass *Thalassia testudinum*. *Nat. Prod. Commun.*, 7, 47-50.
- Reichert, M., Bergmann, S.M., Hwang, J., Buchholz, R., Lindenberger, C. (2017). Antiviral activity of exopolysaccharides from *Arthrospira platensis* against koi herpes virus. *J. Fish Dis.*, 40, 1441-1450.
- Reyes de Armas, L.M. (2016). *Distribución y conservación de los pastos marinos en la playa Santa Lucía, Camaguey, Cuba*. Centro de Investigaciones Marinas, Universidad de La Habana, Cuba.
- Reyes, H., Navarro, P., de la Parte-Pérez, M.A., Villegas, Y., Reyes-Barrios, H., Vargas, G. (2016). Agentes antivirales. *Biol. Venez. Infectol.*, 27(2), 65-78.
- Riccio, G., Ruocco, N., Mutalipassi, M., Costantini, M., Zupo, V., Coppola, D., de Pascale, D., Lauritano, C. (2020). Ten-year research update review: antiviral activities from marine organisms. *Biomolecules.*, 10(7), 1007.
- Riera, M., Marrero, D.D., Hernandez-Balmaseda, I., Gonzalez, K., Pérez-Martínez, D., Manso-Vargas, A., Vanden, W.B. (2018). Chemical Characterization and Cytotoxic Potential of a Chloroform Fraction Obtained from Marine Plant *Thalassia testudinum*. *J. Chromatogr.*, 9(3).
- Rinehart, K.L., Jr, Gloer, J.B., Hughes, R.G., Jr, Renis, H.E., McGovern, J.P., Swynenberg, E.B., et al. (1981). Didemmins: antiviral and antitumor depsipeptides from a caribbean tunicate. *Science*. 1981, 212(4497), 933-5.
- Riverón Corteguera, R.L. (2002). Enfermedades emergentes y reemergentes: un reto al siglo XXI. *Rev Cubana Pediatr*, 74(1), 7-22.
- Romano, G., Costantini, M., Sansone, C., Lauritano, C., Ruocco, N., Ianora, A. (2017). Marine microorganisms as a promising and sustainable source of bioactive molecules. *Mar. Environ. Res.*, 128, 58-69.

- Rowley, D.C. (2001). *Antiviral Natural Products from Marine Sources*. (Tesis de Doctorado). Universidad de California, Estados Unidos.
- Rowley, D.C., Hansen, M.S.T., Rhodes, D., Sotriffer, C.A., Ni, H., McCammon, J.A., Bushman, F.D., Fenical, W. (2002). Thalassiolins A–C: New Marine-Derived Inhibitors of HIV cDNA. *Integ. Bioorg. Med. Chem.*, *10*, 3619-3625.
- Ryu, Y.B., Jeong, H.J., Yoon, S.Y., Park, J.Y., Kim, Y.M., Park, S.J., Rho, M.C., Kim, S.J., Lee, W.S. (2011). Influenza virus neuraminidase inhibitory activity of phlorotannins from the edible brown alga *Ecklonia cava*. *J. Agric. Food Chem.*, *59*, 6467-6473.
- Salam, K.A., Furuta, A., Noda, N., Tsuneda, S., Sekiguchi, Y., Yamashita, A., Moriishi, K., Nakakoshi, M., Tsubuki, M., Tani, H., *et al.* (2012). Inhibition of hepatitis C virus NS3 helicase by manoalide. *J. Nat. Prod.*, *75*, 650-654.
- Salam, K.A., Furuta, A., Noda, N., Tsuneda, S., Sekiguchi, Y., Yamashita, A., Moriishi, K., Nakakoshi, M., Tsubuki, M., Tani, H., *et al.* (2013). Psammaphin A inhibits hepatitis C virus NS3 helicase. *J. Nat. Med.*, *67*, 765–772.
- Sangeetha, B., Krishnamoorthy, A.S., Renukadevi, P., Malathi, V.G., Jeya Sundara Sharmila, D., Amirtham, D. (2020). Antiviral activity of basidiomycetous fungi against Groundnut bud necrosis virus in tomato. *Pestic. Biochem. Physiol.*, *166*, 104570.
- Santoyo, S., Jaime, L., Plaza, M., Herrero, M., Rodríguez-Meizoso, I., Ibañez, E., Reglero, G. (2012). Antiviral compounds obtained from microalgae commonly used as carotenoid sources. *J. Appl. Phycol.*, *24*, 731-741.
- Schnitzler, P., Neuner, A., Nolkemper, S., Zundel, C., Nowack, H., Sensch, K.H., Reichling, J. (2010). Antiviral activity and mode of action of propolis extracts and selected compounds. *Phytother. Res.*, *24*(1), S20-S28.
- Shen, S., Li, W., Wang, J. (2013). A novel and other bioactive secondary metabolites from a marine fungus *Penicillium oxalicum* 0312F1. *Nat. Prod. Res.*, *27*, 2286-2291.
- Shikov, A.N., Pozharitskaya, O.N., Krishtopina, A.S., Makarov, V.G. (2018). Naphthoquinone pigments from sea urchins: Chemistry and pharmacology. *Phytochem. Rev.*, *17*, 509-534.
- Shin, J., Fenical, W. (1991). Fuscoides A-D: Antiinflammatory diterpenoid glycosides of new structural classes from the Caribbean gorgonian *Eunicea fusca*. *J. Org. Chem.*, *56*, 3153-3158.
- Shushni, M.A.M., Singh, R., Mentel, R., Lindequist, U. (2011). Balticolid: Un nuevo macrólido de 12 miembros con actividad antiviral de un hongo ascomiceto de origen marino. *Mar. Drugs*, *9*, 844-851.
- Silva, I.T., Caon, T., Lückemeyer, D.D., Ramos, F.A., Tello, E., Arévalo-Ferro, C., Schenke, E.P., Duque, C., Simões, C.M.O. (2011). Antiherpes screening of marine organisms from Colombian Caribbean Sea. *Brazilian J. Pharmacogn.*, *21*, 608-614.
- Silva, T., Salomon, P.S., Salomon, P., Hamerski, L., Walter, J., Menezes, R., Siqueira, J.E., Santos, A., Santos, J.A.M., Ferme, N., *et al.* (2018). Inhibitory effect of microalgae and cyanobacteria extracts on influenza virus replication and neuraminidase activity. *PeerJ*, *26*, e5716.
- Sofowora, A., Ogunbodede, E., Onayade, A. (2013). The role and place of medicinal plants in the strategies for disease prevention. *Afr. J. Tradit Complement. Altern. Med.*, *10*(5), 210-229.
- Song, L., Chen, X., Liu, X., Zhang, F., Hu, L., Yue, Y., Li, K., Li, P. (2016). Characterization and comparison of the structural features, immune-modulatory and anti-avian influenza virus activities conferred by three algal sulfated polysaccharides. *Mar. Drugs*, *14*, 4.
- Stadler, K., Masignani, V., Eickmann, M., Becker, S., Abrignani, S., Klenk, H.D., Rappuoli, R. (2003). SARS—beginning to understand a new virus. *Nat. Rev. Microbiol.*, *1*, 209-218.
- Suárez, A.M., Martínez-Daranas, B., Alfonso, Y. (2015). *Macroalgas marinas en la plataforma cubana.*, Editorial UH. La Habana, Cuba.
- Suciati, Abdillah, I., Uddin, M.I., Fauzi, A., Adianti, M., Fuad, A. (2017). Antiviral activity of marine sponges *Homaxinella tanitai* and *Microxina subtilis* against hepatitis C virus. *Res. J. Pharm. Biol. Chem. Sci.*, *8*, 1642-1647.

- Taishi, T., Takechi, S., Mori, S. (1998). Primera síntesis total de (\pm)-stachyflin. *tetraedro Lett.*, 39, 4347-4350.
- Tamamura, H., Xu, Y., Hattori, T., Zhang, X., Arakaki, R., Kanbara, K., *et al.* (1998). A low-molecular-weight inhibitor against the chemokine receptor CXCR4: a strong anti-HIV peptide T140. *Bioch Biophys Res Commun.*, 253(3), 877-82.
- Topiel, M.S., Simon, G.L. (1983). Vidarabine for herpes zoster. *The New England Journal of medicine*, 308(9), 526-527.
- Trevathan-Tackett, S.M., Lane, A.L., Bishop, N., Ross, C. (2015). Metabolites derived from the tropical seagrass *Thalassia testudinum* are bioactive against pathogenic *Labyrinthula sp.* *Aquat. Bot.*, 122, 1-8.
- Tziveleka, L.A., Vagias, C., Roussis, V. (2003). Natural products with anti-HIV activity from marine organisms. *Curr Top Medic Chem.*, 3(13), 1512-35.
- Visintini, J. (2014). *Actividad antiviral de plantas medicinales argentinas de la familia Asteraceae. Identificación de compuestos bioactivos y caracterización del mecanismo de acción.* Buenos Aires: Universidad de Buenos Aires. Argentina. <http://pesquisa.bvsalud.org/portal/resource/pt/biblio-911260>.
- Wang, H., Ooi, E.V., Ang, P.O. (2008). Antiviral activities of extracts from Hong Kong seaweeds. *J. Zhejiang Univ. Sci. B*, 9, 969-976.
- Wang, L., Wang, J., Wang, L., Ma, S., Liu, Y. (2015). Anti-enterovirus 71 agents of natural products. *Molecules.*, 20, 16320-33.
- Wang, S.K., Hsieh, M.K., Duh, C.Y. (2013). New diterpenoids from soft coral *Sarcophyton ehrenbergi*. *Mar. Drugs*, 11, 4318-4327.
- Wang, S.K., Yeh, T.T., Duh, C.Y. (2012). Briacavatolides D-F, new briaranes from the Taiwanese octocoral *Briareum excavatum*. *Mar. Drugs*, 10, 2103-2110.
- Wang, W., Wu, J., Hao, C., Zhao, X., Jiao, G., Shan, X., Tai, W., Yu, G. (2017). Inhibition of Influenza A Virus Infection by Fucoidan Targeting Viral Neuraminidase and Cellular EGFR Pathway. *Sci. Rep.*, 7, 40760.
- Wang, Z.W., Wei, P., Wang, L.Z., Wang, Q.M. (2012). Design, synthesis, and anti-tobacco mosaic virus (TMV) activity of phenanthroindolizidines and their analogues. *J. Agric. Food Chem.*, 60, 10212-10219.
- Weed, S.D., Stringfellow, D.A. (1983). Didemnins A and B. Effectiveness against cutaneous *Herpes simplex* virus in mice. *Antiviral Res.*, 3(4), 269-74.
- White, K.M., Rosales, R., Yildiz, S., Kehrer, T., Miorin, L., Moreno, E., Jangra, S., Uccellini, M.B., Rathnasinghe, R., Coughlan, L., Martinez-Romero, C., Batra, J., Rojca, A., Bouhaddou, M., Fabius, J.M., Obernier, K., Dejoz, M., Guillén, M.J., Losada, A., Avilés, P., ... García-Sastre, A. (2021). La plitidepsina tiene una potente eficacia preclínica contra el SARS-CoV-2 al dirigirse a la proteína huésped eEF1A. *Science (Nueva York, NY)*, 371 (6532), 926-931.
- Whitley, R., Alford, C., Hess, F., Buchanan, R. (1980). Vidarabine: a preliminary review of its pharmacological properties and therapeutic use. *Drugs*, 20(4), 267-282.
- Wijanarko, A., Lischer, K., Hermansyah, H., Pratami, D.K., Sahlan, M. (2018). Antiviral activity of *Acanthaster planci* phospholipase A2 against human immunodeficiency virus. *Vet. World*, 11, 824-829.
- Xin, Y., Li, W., Lu, L., Zhou, L., Victor, D.W., Xuan, S. (2016). Antiviral effects of *Stichopus japonicus* acid mucopolysaccharide on hepatitis B virus transgenic mice. *J. Ocean. Univ. China*, 15, 719-725.
- Yamashita, A., Fujimoto, Y., Tamaki, M., Setiawan, A., Tanaka, T., Okuyama-Dobashi, K., Kasai, H., Watashi, K., Wakita, T., Toyama, M., *et al.* (2015). Identification of antiviral agents targeting hepatitis B virus promoter from extracts of Indonesian marine organisms by a novel cell-based screening assay. *Mar. Drugs*, 13, 6759-6773.
- Yamashita, A., Tamaki, M., Kasai, H., Tanaka, T., Otoguro, T., Ryo, A., Maekawa, S., Enomoto, N., de Voogd, N.J., Tanaka, J., *et al.* (2017). Inhibitory effects of metachromin A on hepatitis B virus production via impairment of the viral promoter activity. *Antiviral Res.*, 145, 136-145.
- Yang, Y., Xiu, J., Liu, J., Zhang, L., Li, X., Xu, Y. (2013). Chebulagic acid, hydrolyzable tannin, exhibited antiviral

- activity in vitro and in vivo against human enterovirus 71. *Int. J. Mol. Sci.*, *14*, 9618-27.
- Yeh, T.T., Wang, S.K., Dai, C.F., Duh, C.Y. (2012). Briaracatolides A-C, New briaranes from the Taiwanese octocoral *Briareum excavatum*. *Mar. Drugs*, *10*, 1019-1026.
- Yende, S., Harle, U., Chaugule, B. (2014). Therapeutic potential and health benefits of *Sargassum* species. *Pharmacogn Rev.*, *8*(15), 1-7.
- Yero, L.E., Rodríguez, Y.F., Pérez, N.D.S. (2017). Caracterización fitoquímica y bromatológica de la *Thalassia testudinum* usada en alimentación de ovinos pelibuey de Cuba (*Ovis aries*). *Ciencia y Futuro.*, *7*(3).
- Youssef, F.S., Ashur, M.L., Singab, A.N.B., Wink, M. (2019). Una revisión exhaustiva de los péptidos bioactivos de Hongos marinos y su significado biológico. *Mar. Drugs*, *17*, 559.
- Zanjani, N.T., Miranda-Saksena, M., Valtchev, P., Diefenbach, R.J., Hueston, L., Diefenbach, E., Sairi, F., Gomes, V.G., Cunningham, A.L., Dehghani, F. (2016). Abalone hemocyanin blocks the entry of herpes simplex virus 1 into cells: A potential new antiviral strategy. *Antimicrob. Agents Chemother.*, *60*, 1003-1012.
- Zheng, C.J., Shao, C.L., Guo, Z.Y., Chen, J.F., Deng, D.S., Yang, K.L., Chen, Y.Y., Fu, X.M., ella, Z.G., Lin, Y.C., et al. (2012). Hidroantraquinonas y dímeros de antraquinona bioactivos de una *Alternaria* sp. derivada de un coral blando. hongo. *J.Nat. Pinchar.*, *75*, 189-197.
- Zheng, S.C., Xu, J.Y., Liu, H.P. (2019). Cellular entry of white spot syndrome virus and antiviral immunity mediated by cellular receptors in crustaceans. *Fish Shellfish Immunol.*, *93*, 580-588.

Como citar este artículo

Casanova-Nodarse, E., Rodeiro Guerra, I., Ponce Rey, L. de R. (2022). Potencialidades como antivirales de compuestos de origen marino: una revisión. *Rev. Invest. Mar.*, *42*(2), 67-92.