

Alimentos con potencial efecto inmunomodulador y antiviral a propósito de la pandemia covid-19

Juan Huaccho-Rojas^{1*}; Wendy Yánac-Tellería²; Alfonso David Balladares Quintana³; Lidsey Carolay Rodríguez Manyari⁴; Sol Galarza Puertas⁵; José Vallejos-Gamboa⁶; José Aranda-Ventura⁷; Martha Villar López⁸

RESUMEN

Antecedentes: los tratamientos en base a medicamentos contra el COVID-19 no han sido aprobados hasta la actualidad. La forma más efectiva de enfrentar este problema de salud pública es la prevención con una adecuada alimentación, medidas de higiene y protección. Los alimentos han sido históricamente utilizados por la población para mejorar su nutrición y complementar el tratamiento o prevención de enfermedades. Se conocen los diversos compuestos bioactivos de ellos, que en estudios experimentales demostraron su acción antiviral e inmunomoduladora. **Objetivo:** identificar los compuestos bioactivos o preparados de alimentos con potencial efecto inmunomodulador, inmunoestimulante y antiviral contra coronavirus. **Materiales y Métodos:** se realizó una búsqueda en Google Scholar, Scopus y BVS-MTCI utilizando los términos "food", "immunomodulatory", "immunostimulatory" y "antiviral" en cuatro búsquedas sucesivas. **Resultados:** se obtuvo 93 artículos, identificándose nueve alimentos con mayor evidencia sobre el efecto antiviral e inmunológico contra coronavirus: *Allium sativum*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Citrus sinensis*, *Zingiber officinale*, *Vitis vinifera*, *Allium cepa*, *Curcuma longa*, *Punica granatum* y *Sambucus nigra*. Los cuatro primeros mostraron actividad contra el SARS-CoV-2. **Conclusiones:** se evidenció el efecto inmunológico y antiviral contra coronavirus de nueve alimentos; sin

^{1*} Autor de correspondencia. Facultad de Medicina Humana, Universidad Científica del Sur, Lima, Perú. drjuanhuaccho@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3902-3520.

² Sociedad Científica de San Fernando, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. wendy.yanac@unmsm.edu.pe. ORCID: 0000-0002-6137-0529.

³ Facultad de Farmacia y Bioquímica, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. alfo.david26@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3002-2804.

⁴ Facultad de Medicina Humana, Facultad de Medicina, Universidad San Martín de Porres, Lima, Perú. carolayrodriguez@gmail.com. ORCID: 0000-0002-9958-3669.

⁵ Facultad de Medicina Humana, Facultad de Medicina, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Lima, Perú. sol.galarza@unmsm.edu.pe. ORCID: 0000-0001-5108-6148.

⁶ Escuela Profesional de Medicina Humana, Facultad de Medicina, Universidad Privada San Juan Bautista, Lima, Perú. joseluis9673@gmail.com. ORCID: 0000-0002-8800-6946.

⁷ Instituto de Medicina Tradicional, Seguridad Social de Salud (ESSALUD), Iquitos, Perú. jarandaventura@gmail.com. ORCID: 0000-0001-7894-7278.

⁸ Comité de Medicina Tradicional, Alternativa y Complementaria, Médico Peruano Colegio, Perú. mavillar3377@gmail.com. ORCID: 0000-0002-3638-8364.

embargo, son estudios *in silico* e *in vitro*, por ello se requiere mayor investigación pre-clínica y clínica que lo confirmen.

Palabras clave: antivirales, coronavirus, alimentos nutraceuticos, inmunomodulación, simulación por computador, técnicas *in vitro*.

Potential Immunomodulatory and Antiviral Food Effect in The Context of Covid-19 Pandemic

ABSTRACT

Background: Up to date drug-based treatments for COVID-19 have not been approved. The most effective way to face this public health problem is prevention with adequate nutrition, hygiene, and protection measures. Food has historically been used by the people to improve their nutrition and complement the treatment or prevention of diseases. The various bioactive compounds of these foods are known, which in experimental studies demonstrated their antiviral and immunomodulatory action. **Objective:** To identify bioactive compounds of foods, or food preparations with potential immunomodulatory, immunostimulatory and antiviral effects against coronavirus. **Material and Methods:** A search was carried out in Google Scholar, Scopus and BVS-MTCI using the terms "food", "immunomodulatory", "immunostimulatory" and "antiviral" in four successive searches. **Results:** 93 articles were obtained, identifying nine foods with more evidence on the antiviral and immunological effect against coronavirus: *Allium sativum*, *Cinnamomum zeylanicum*, *Citrus sinensis*, *Zingiber officinale*, *Vitis vinifera*, *Allium cepa*, *Curcuma longa*, *Punica granatum* and *Sambucus nigra*. The first four of them showed activity against SARS-CoV-2. **Conclusions:** The immunological and antiviral effect against coronavirus of nine foods was evidenced; however, they are *in silico* and *in vitro* studies, therefore they require further pre-clinical and clinical research to confirm this.

Keywords: Antiviral agents, coronavirus, nutraceutical, immunomodulation, *in vitro* techniques, computer simulation.

INTRODUCCIÓN

El nuevo coronavirus, SARS-CoV-2 (síndrome respiratorio agudo severo coronavirus 2), responsable de la actual pandemia COVID-19 (1) ha tenido, hasta el 10 agosto del 2021, una repercusión de 203,295,170 casos y 4,303,515 muertes confirmadas (2) constituyéndose en un grave problema de salud pública. El SARS-CoV-2 es un virus de ácido ribonucleico (ARN), que pertenece a la familia Coronaviridae y es parte del grupo de los betacoronavirus (3). Años previos a esta pandemia, ocurrieron dos epidemias causadas por otros betacoronavirus: coronavirus del Síndrome Respiratorio Agudo Severo (SARS-CoV) y coronavirus del Síndrome Respiratorio del Medio Oriente (MERS-CoV) (4). El SARS-CoV-2 es similar a estos dos últimos virus, lo cual se sustenta en su proximidad genética.

Las estrategias terapéuticas para combatir la enfermedad COVID-19, se pueden dirigir a dos objetivos: al virus directamente y a las células del huésped. Sobre el SARS-CoV-2, las dianas serían la proteína de espiga(S), la proteasa similar a 3-quimotripsina (3Clpro), la proteasa similar a papaína (PL pro) y la ARN polimerasa dependiente de ARN(RdRp) (5). Sobre el huésped, específicamente sobre los receptores celulares, las dianas serían la enzima convertidora de angiotensina humana 2(ACE2) (6) y la proteína de choque térmico A5(HSPA5) (7) entre otros receptores en estudio. El sistema inmune sería otra diana del huésped, ya que se conoce que en la patogénesis de esta enfermedad se presenta una disfunción inmune, mediada por la liberación de citocinas y quimiocinas inflamatorias al torrente sanguíneo reacción conocida como “tormenta de citoquinas”. Además, se ha reportado con frecuencia linfopenia (6). Este escenario crea la necesidad de investigar estrategias terapéuticas inmunomoduladoras.

A pesar de los grandes esfuerzos para manejar esta enfermedad, aún no hay terapias antivirales establecidas para los coronavirus (8). En este contexto, se justifica recurrir a diversas líneas de investigación, como los estudios de los compuestos bioactivos de los alimentos como fuente de moléculas con potencial efecto sobre la salud humana; en esta área de estudio el término más conocido es “alimento funcional”, el cual fue usado por primera vez en Japón para denominar a alimentos que contienen ingredientes con funciones para la salud humana (9) Se ha reportado que algunos alimentos tienen efecto antiviral e inmunomodulador. Un precedente importante, fue el descubrimiento del ácido shikímico en una “especia de la cocina” el *Illicium verum* (anís estrellado), compuesto que sirvió de base para el desarrollo del antiviral oseltamivir fosfato (10).

En medio de esta crisis global por COVID-19, el análisis del conocimiento de los principios bioactivos de los alimentos con propiedades antivirales e inmunomoduladoras es importante porque sería el primer paso para desarrollar nuevas líneas de investigación con compuestos activos como un potencial recurso de nuevos fármacos, esto también ayudaría a verificar su uso en la prevención de esta enfermedad. Por ese motivo, el objetivo de la presente revisión es reportar alimentos de uso común y sus componentes bioactivos con potenciales efectos antivirales e inmunológicos. Por lo tanto, se resume la información de los alimentos y su mecanismo de acción en base a artículos publicados que involucran información sobre coronavirus.

MATERIALES Y MÉTODOS

Se realizó una primera búsqueda en Google Scholar, Scopus y la Biblioteca Virtual de Salud en Bases de datos de Medicina Tradicional, Complementaria e Integrativa (BVS MTCI) excluyendo otras bases de datos por temas de tiempo y accesibilidad; cruzando el descriptor MESH "food" y los términos "immunomodulatory", "immunostimulatory" y "antiviral" utilizando el operador booleano "AND" para cada uno de los cruces, en español e inglés. La búsqueda de artículos se realizó sin exclusión de año de publicación, durante los meses de abril y mayo del 2020; de los cuales se obtuvieron 290 artículos, identificándose 81 alimentos con dichos efectos. Posteriormente, se seleccionaron los 17 alimentos con mayor evidencia científica.

En la segunda búsqueda se cruzó el nombre científico, el nombre común y los descriptores "immunomodulatory", "immunostimulatory" y "antiviral" utilizando el operador booleano "AND", en español y en inglés, con un resultado de 282 051 artículos científicos. Consecutivamente, se realizó una tercera búsqueda, cruzando el nombre científico, el nombre común y el descriptor MESH "coronavirus", obteniéndose nueve alimentos. Se realizó una cuarta búsqueda para cada alimento seleccionado, cruzando el nombre científico, el nombre común y las variables "immunomodulatory", "immunostimulatory" y "antiviral", utilizando el operador booleano "AND" para cada uno de los cruces ya mencionados, en español e inglés. El resultado fue de 211 artículos, de los cuales se priorizó la selección artículos originales y ensayos clínicos, mediante el criterio de los expertos. Se incluyeron revisiones narrativas con el fin de extraer información sobre las propiedades de los alimentos, su estructura y composición bioquímica. Estas no aportan evidencia original para sustentar algún efecto farmacológico. El resultado final fue de 93 artículos. El proceso de selección de los artículos se muestra en la Figura 1.

RESULTADOS Y DISCUSIÓN

Efecto potencial inmunológico y antiviral

En la búsqueda realizada se encontraron nueve alimentos con potencial efecto inmunomodulador, inmunoestimulante y antiviral en coronavirus, que se describen en la Tabla 1.

Allium sativum L

Comúnmente llamado ajo, pertenece a la familia Amaryllidaceae, originaria de Asia, actualmente con una distribución cosmopolita. La parte de la planta que se utiliza es el bulbo, que tiene gran cantidad de compuestos organosulfurados como aliína, alicina, ajoeno, disulfuro de dialilo (DADS), entre otros. En el bulbo fresco e intacto, el componente principal es aliína, pero cuando se tritura, la aliína se transforma en alicina, el compuesto sulfurado más bioactivo (11). DADS es otro componente importante responsable de los efectos biológicos (12). Además, se ha reportado la presencia de antocianinas (AT) y flavonoles como kaempferol, miricetina y quercetina (13).

En los últimos años, se ha realizado una amplia variedad de estudios con moléculas aisladas. La alicina ha demostrado efectos inmunomoduladores en macrófagos infectados con *Mycobacterium Tuberculosis*, como la estimulación de la respuesta protectora Th1 en modelos murinos (14). Los fructanos (14-17% en composición fresca), que se encuentran principalmente en el bulbo, son capaces de aumentar la actividad inmune a través de la proliferación de esplenocitos murinos, macrófagos peritoneales y actividad fagocítica *in vitro* (15).

El DADS también demostró un efecto inmunoestimulante mediante la expresión de MUC5B, proteína regulada por la vía de señalización *Extracellular signal-regulated kinases/Mitogen-activated protein kinases* (ERK 2/MAPK) de las células del epitelio

respiratorio humano e involucrada en la protección y lubricación de la superficie del tracto respiratorio (12). Las lectinas presentes en el ajo también reportaron efectos mitógenos sobre los linfocitos, basófilos, y mastocitos (16). Una revisión de los componentes del género *Allium* muestra que la alicina reduce la expresión de la óxido nítrico sintasa inducible y la acumulación de óxido nítrico (NO), también reduce los niveles de factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α), factor nuclear potenciador de cadena ligera kappa de células B activadas (NF-kB), Interleukina-1 (IL-1) e IL-6; mientras que el ajoeno, un metabolito de la alicina, inhibe la producción de NO y prostaglandina E2 (PGE-2), así como la expresión de citocinas proinflamatorias; otro efecto del DADS consiste en disminuir los niveles de TNF- α y otras interleucinas (17).

Una gran cantidad de virus son sensibles al extracto de ajo. Los efectos antivirales de los componentes de un extracto se evaluaron en virus ADN como el virus del herpes simple tipo 1, virus del herpes simple tipo 2, virus vaccinia; y en virus ARN como el virus de la parainfluenza tipo 3, el virus de la estomatitis vesicular y rinovirus tipo 2. El orden de los componentes de mayor actividad antiviral *in vitro* fue el ajoeno (solo presente en el extracto de ajo añejo), seguido de la alicina, el alil metil tiosulfonato y el metil alil tiosulfonato (18). En otro estudio, los extractos etanólico y metanólico de *A. sativum* mostraron un ligero efecto en la hemaglutinación y fueron capaces de inhibir la actividad de la polimerasa viral y síntesis de nucleoproteínas del virus de la influenza A (H1N1) pdm09 (19).

En la familia de los coronavirus, se ha reportado el efecto del extracto acuoso de ajo (conformado por varios compuestos organosulfurados, a predominio del DADS) sobre dos cadenas del virus de la bronquitis infecciosa aviar (IBV), 4/91(intervet) y el M41. Este experimento fue realizado en embriones de pollo, en el que se observó un efecto antiviral significativo (20). En un estudio *in silico*, el efecto de 17 compuestos organosulfurados del aceite esencial, sugirió la acción de estos en el SARS-CoV-2. Se observó especialmente en el disulfuro y trisulfuro de alilo (que representan el 51,3 % del aceite esencial), que actuarían inhibiendo la proteína ACE2, lo cual bloquearía la unión del virus a esta molécula, e inhibiendo a la proteasa principal PDB6LU7 del SARS-CoV-2, evitando la maduración de las proteínas del virus y en consecuencia la propagación de la infección (21).

Además, deben mencionarse las propiedades inhibitorias de la agregación plaquetaria del ajo. Se considera que la alicina tiene un papel importante, aunque otros argumentan que sería el ajoeno. Los mecanismos de acción incluyen la reducción de la síntesis de tromboxanos a través de la inhibición de la ciclooxygenasa y lipoxigenasa, junto con el efecto inhibitorio sobre los receptores plaquetarios de adenosina difosfato, colágeno y fibrinógeno, y sobre la activación de los trombocitos (22). Esta propiedad de *Allium sativum* podría disminuir los eventos trombóticos presentes en la fisiopatología de COVID-19, sin embargo, se necesita más investigación.

Allium cepa L

Esta especie se conoce comúnmente como cebolla y pertenece a la familia Amaryllidaceae. El bulbo es la parte comestible y posee hojas modificadas gruesas y en capas. Estas tienen las propiedades bioactivas de la planta gracias a compuestos como fitoesteroles, saponinas, y son una gran fuente de flavonoides (flavonoles y AT). Dentro de este último grupo, los compuestos más conocidos son la quercetina, el kaempferol, la miricetina y catequinas, los cuales presentan propiedades antioxidantes, antibacterianas, antialérgicas, antiinflamatorias y antivirales (23).

Dado que el ajo y la cebolla pertenecen a la misma familia de verduras, ambos comparten propiedades inmunoestimuladoras. En un experimento en pollos alimentados con ajo y cebolla con 10 g/kg en polvo de cada complemento alimenticio, se observó el aumento de volumen de tejidos linfoides, especialmente con el ajo. Ambos componentes aumentaron la producción de anticuerpos contra el virus New Castle, y en respuesta a la inoculación de eritrocitos de oveja (24).

El extracto metanólico de cebolla, estandarizado con 60% de flavonoles y 16% de quercetina, ha demostrado efecto potencial antiinflamatorio a través de la modulación de la expresión de citocinas proinflamatorias (reduciendo IL-6, IL-8 y TNF- α) en ratas con hiperplasia de próstata (25). El extracto también se ha estudiado en enfermedades inflamatorias como el asma, en las que la disminución de citocinas Th2, como IL-4, IL-5 e IL-13b, reduce la señalización de la vía NF-Kb (26).

Sus propiedades inmunomoduladoras se han descrito en diferentes compuestos tales como el sulfuro de dialilo (DAS) y DADS que aumentan la celularidad del tejido linfóide (27). Otros componentes bioactivos como los fructooligosacáridos aumentan la actividad fagocítica en macrófagos murinos (28). Las lectinas han mostrado inmunoestimulación incluso en casos de ratas inmunodeprimidas con ciclofosfamida, por aumento de moléculas proinflamatorias como ciclooxigenasa (COX-2), NO y TNF- α (29). Su efecto también se ha observado en líneas celulares murinas normales que mostraban un aumento de citocinas proinflamatorias (TNF- α e IL-12) y la estimulación de la respuesta Th1 (30).

En cuanto al efecto antiviral, la revisión de Batiha et al. resume una amplia gama de virus que han sido afectados por la cebolla, como el virus linfotrópico de células T humanas-1 y el virus de la encefalitis japonesa. El flavonoide quercetina ha demostrado actividad contra el virus del dengue tipo 2 y el virus de la hepatitis C, el virus de la diarrea epidémica porcina y el virus de la influenza A (31). Este compuesto también se ha estudiado en los coronavirus, demostrándose la inhibición del virus del pseudotipo HIV-luc / SARS en Células Vero E6 *in silico* (32). Otros estudios de acoplamiento molecular mostraron la inhibición de 3CLpro de SARS-CoV, una proteína necesaria para la replicación del virus (33).

Este último efecto sugiere que el mecanismo de acción en la infección por coronavirus es similar al ajo. La evidencia en estudios preclínicos y clínicos es escasa. Sin embargo, su efecto predominantemente inmunoestimulador, sugiere una potencial acción preventiva de este alimento frente a las infecciones virales.

***Cinnamomum zeylanicum* Blume**

Comúnmente llamado canela, es un árbol perenne perteneciente a la familia Lauraceae, es originaria de Asia y actualmente se cultiva en todo el mundo. Principalmente contiene cinceilanina, ácido ferúlico, ácido cafeico, ácido gálico, ácido vanílico, ácido protocatecuico y p-cumárico junto con polifenoles. Es importante señalar que el cinamaldehído es la sustancia más abundante que se extrae del aceite esencial de la corteza y tiene efectos pleiotrópicos, es decir que puede modular múltiples vías de señalización molecular, lo que implica diferentes efectos farmacológicos (34).

Varios estudios muestran la actividad inmunomoduladora de la canela, entre los que se puede mencionar una investigación realizada con macrófagos murinos RAW 264.7, donde se evaluó el extracto polifenólico de canela. Los resultados obtenidos sugieren que este extracto modula la respuesta inmune a través de los genes que codifican la tristetraprolina TTP (proteína con efecto antiinflamatorio al desestabilizar ARNm proinflamatorio) y promueven citocinas proinflamatorias (35). En otro estudio, se verificó la capacidad del extracto etanólico para reducir los niveles de citocinas proinflamatorias como TNF- α e IL-1 β y el aumento de la producción del factor de crecimiento transformante beta (TGF- β), que tiene propiedades antiinflamatorias (36). Asimismo, el extracto acuoso redujo el IFN- γ en ratones (37).

Sobre su efecto antivírico, la cinzeylanina obtenida de una purificación del extracto acuoso de *Cinnamomum zeylanicum* y *Cinnamomum cassia* mostró una capacidad inhibitoria contra la proliferación del virus HSV-1 en células Vero, mediante un ensayo de reducción de placa (38). También, se ha probado la actividad del cinamaldehído contra la infección por adenovirus *in vitro*, informando daños directos al virus y una reducción de su número (39). Una procianidina aislada del extracto etanólico de canela también posee actividad contra el virus del VIH, durante la fase de infección, cuando el virus luego de adherirse al receptor CD4 de los linfocitos pasa a unirse a los correceptores X4 y R5, allí es donde actúa el extracto de canela inhibiendo a estos dos correceptores, además regresa a la normalidad la función de los linfocitos (40).

Una serie de fitocompuestos fueron evaluados en experimentos de acoplamiento molecular, demostrando tener una fuerte afinidad de unión por HSP-A5 de la superficie celular, que es otro receptor del huésped que también es reconocido la proteína spike (S) del SARS-CoV-2; por lo que los compuestos que se unen a este receptor pueden interferir con la unión de este virus a la célula. El cinamaldehído fue uno de estos compuestos que mostró que puede unirse fuertemente a HSP-A5, lo que implica que puede afectar el reconocimiento y unión de la proteína S de SARS-Cov-2 (7).

En general, la canela es una especia que tiene compuestos activos como los polifenoles, que exhiben una actividad inmunomoduladora; además, el cinnzeylanine y cinamaldehído que presentan una actividad antiviral.

***Citrus sinensis* L**

Conocida como naranja dulce, pertenece a la familia Rutaceae. Su fruto es comúnmente utilizado como alimento, y la cáscara de naranja se consume como bebidas de infusión en algunas partes de Asia y África. El extracto de su cáscara es rico en flavonoides, limoneno y linalol (41). El contenido de flavonoides, en orden descendente, es hesperetina, hesperidina, naringenina, neohesperidina, naringina y nobiletina (42). En una mezcla de jugo de variedades de *Citrus sinensis* (Moro, Tarocco, Sanguinello), llamada "Red orange complex" (ROC), se determinó los altos niveles de AT, ácidos hidroxicinámicos, ácido ascórbico y flavanonas (43). El jugo de naranja (JN) es principalmente una fuente de vitamina C y flavanonas (hesperidina, naringenina), estas últimas son flavonoides de gran biodisponibilidad (44).

Con respecto a su efecto antiviral, el extracto etanólico de la cáscara de naranja disminuyó la replicación *in vitro* de un tipo de coronavirus, MHV-A59 (45). En un estudio de acoplamiento molecular, la hesperetina, naringina y naringenina mostró afinidad de unión al receptor ACE-2, inhibiendo potencialmente la unión del SARS-CoV-2 a la célula huésped (42) En otro estudio *in silico*, se reportó que la herperidina inhibe la proteasa 3Clpro del SARS-CoV-2, mientras que la neohesperidina inhibe las proteasas PLpro y 3Clpro, mecanismos inhibitorios de la replicación viral (5).

La naringina del extracto de cáscara de naranja inhibió la expresión de citocinas proinflamatorias (COX-2, iNOS, IL-1 β , IL-6) en un modelo inflamatorio inducido por LPS *in vitro* (42). El ROC es capaz de inhibir la producción de la molécula de adhesión intercelular-1 (ICAM-1), IL-8 y la proteína quimioatrayente de monocitos 1(MCP-1) en queratinocitos normales estimulados con IFN- γ e histamina. En este experimento, el ROC tuvo mejor efecto antiinflamatorio que la hidrocortisona (43). En una revisión de ocho ensayos clínicos, se evaluaron los efectos del consumo del JN sobre marcadores inflamatorios(NF-kB,CRP,IL-1,IL-6,TLR) en individuos sin enfermedad cardiovascular o metabólica establecida, después de su consumo en el período posprandial o después de tomarlo durante al menos 7 días. El resultado fue una disminución de estos marcadores inflamatorios y de la expresión de genes proinflamatorios MCP-1, *C-C Motif Chemokine Ligand 26* (CCL26) y *C-X3-C Motif Chemokine Receptor 1* (CX3CR1) (44).

La evidencia sugiere que los compuestos activos actuarían de una forma sinérgica para cumplir sus propiedades antivirales, inmunomoduladoras y antiinflamatorias, aspecto importante en la búsqueda de un fármaco integral con dichas propiedades contra la COVID-19.

***Curcuma longa* L**

Conocida como cúrcuma o “palillo”; es una planta perenne herbácea perteneciente a la familia Zingiberaceae. La parte de la planta que se utiliza es el rizoma (46) y sus principios activos más importantes son los curcuminoides (curcumina, demetoxicurcumina y bisdemetoxicurcumina) (47) y los aceites esenciales como la α -turmerona, α -turmerona y β -turmerona, entre otros (48). De los curcuminoides mencionados, la curcumina es el más estudiado y es el polifenol más abundante de la *Curcuma longa*.

La curcumina es una molécula pleiotrópica, cuya actividad inmunomoduladora fue comprobada en una investigación realizada en células caninas de riñón Madin-Darby (MDCK) con el virus de la influenza aviar (H5N1), en donde se observó la regulación de los niveles de IFN- β y de TNF- α , así como la expresión del RNAm (49,50). También actúa regulando los niveles de citocinas inflamatorias como la MCP-1, IL-6 y TNF- α , efecto observado en la infección con el virus de la Influenza tipo A en la línea celular de cáncer de pulmón humano A549 (51).

El efecto antiinflamatorio de la curcumina se evidenció en un estudio *in vivo* sobre lesiones de ratones. Esta actúa disminuyendo la TLR4 y NF- κ B, además evita una respuesta autoinmune en ratones infectados con la *K. pneumoniae* al reducir la infiltración leucocitaria a los pulmones y los niveles de NO y TNF- α (52). Otros componentes de la cúrcuma, como sus aceites esenciales (α -turmerona y α -turmerona), han demostrado efecto antiinflamatorio utilizando macrófagos y ejerciendo actividades moduladoras sobre células mononucleares de sangre periférica (PBMC) de humanos (53). Estos hallazgos ponen en evidencia que diferentes compuestos de esta especie tienen efecto inmunomodulador, lo que implica la importancia de usar la cúrcuma como extracto total, en donde sus diferentes compuestos actuarían sinérgicamente.

Respecto a la actividad antiviral, la curcumina demostró efectividad al reducir la formación de partículas virales infecciosas del virus de la encefalitis japonesa en células de neuroblastoma infectadas a través de la desregulación del sistema ubiquitina-proteasoma; además posee una actividad antioxidante que ayuda a reducir los niveles de especies reactivas de oxígeno protegiendo a las células de apoptosis (54). También inhibe la replicación del virus de la hepatitis C y B, a través de la vía PI3K/Akt (55) y disminuye la acetilación de las histonas ligadas a ADN circular cerrado covalentemente, respectivamente (56). Así también, la curcumina reduce la replicación del virus de la influenza A y evita la unión de las partículas virales con su receptor de ácido siálico en la superficie celular, este último mecanismo ha sido comprobado también en un subtipo del virus de la influenza H6N1(57).

En otras infecciones respiratorias causadas por virus como el MERS-CoV y SARS-CoV ha sido comprobada la efectividad del tratamiento con curcumina sola como en combinación con la vitamina C y el ácido glicirricínico; su mecanismo de acción consiste en promover la proliferación de células Th1 así como anticuerpos específicos para estas infecciones, al mismo tiempo regula los subconjuntos Th1/Th2 a fin de prevenir una

respuesta autoinmune en etapas más avanzadas de la infección, por lo que es importante mencionar que este análisis biológico sistemático requiere de estudios *in vivo* e *in vitro* para validar estos resultados (58). En otro estudio, la curcumina y otros fitocompuestos demostraron niveles significativos de actividad anti-SARS-CoV con células Vero E6 (59). Es importante señalar que esta planta también tiene una acción antitrombótica al inhibir el factor liberador de plaquetas y la agregación plaquetaria del ácido araquidónico, posiblemente al interferir con la síntesis del tromboxano A₂ (60).

***Punica granatum* L**

Conocida comúnmente como granada, es un arbusto caducifolio que pertenece a la familia Lythraceae. Nativa de Irán y el Medio Oriente, actualmente es una especie cosmopolita (61). Los principales compuestos de esta especie son los polifenoles, en especial las AT y los taninos hidrolizables (HT), estos últimos se agrupan en elagitaninos (ET) y galotaninos (GT). La cáscara de su fruto es rica en HT, a predominio de ET, también contiene ácido elálgico, punicalagina entre otros; los flavonoides abundan en el arilo, el jugo y la cáscara (62).

Con respecto al efecto inmunomodulador y su rol en la inflamación, se ha reportado *in vitro* una serie de mecanismos en el extracto y principios activos como el ácido elálgico y taninos de la granada que son capaces de reducir distintos marcadores inflamatorios, disminuyendo así la respuesta innata por acción de los macrófagos (63,64). Los estudios ponen en evidencia que el extracto de granada en macrófagos logra disminuir los niveles de expresión, activación, fosforilación y translocación nuclear de MAPK, ERK1/2, JNK, p38 y NF-κB, y por consiguiente, es capaz de atenuar los niveles de mediadores inflamatorios como IL-6, IL-17, IL-12, IL-8, IL-13, IL-5, IL-4, IL-18, PGE-2, NO, iNOS, COX-2, IL-2, e IL-1β, entre otros (65).

Por otro lado, también se ha reportado un efecto inmunoestimulante. Los polisacáridos de la cáscara de granada indujeron la liberación de mediadores como NO, IL-1β, TNF-α, IL-6 e IL-10 en macrófagos *in vitro* (66); mientras que en otro estudio, estos polisacáridos estimularon la proliferación y secreción de linfocitos esplénicos y aumentaron notablemente la expresión de inmunoglobulinas (Ig-A, Ig-G e Ig-M) y la liberación de citocinas (TNF-α, IL-2 e INF-γ) en ratones inmunosuprimidos inducidos por ciclofosfamida (67). En adición a esto, la granada ha sido analizada de entre una serie de sustancias sintéticas y nutricionales, con el fin de encontrar un potencial abordaje inmunomodulador de la sobreproducción de citocinas para el tratamiento viral agresivo de la enfermedad pulmonar causada por COVID-19. Su mecanismo antiinflamatorio sería a través de la activación del receptor PPAR- γ (68).

Con respecto a su efecto antiviral hay una serie de estudios *in vitro* que demuestran que el extracto de cáscara de granada inhibe la replicación del virus de la influenza A (69). Se plantea que dicho mecanismo se asocia con la inhibición de la adsorción viral y la transcripción del ARN viral (70). En otros estudios, se ha evidenciado que el extracto estandarizado con 93% de polifenoles también tuvo una potente actividad antiviral contra

cepas de la influenza A (X31, PR8, H1N1) y la cepa de coronavirus MHV A59 (71). Se ha probado que los polifenoles del extracto de granada (como la punicalagina) tendrían un papel clave al inhibir al virus de la influenza A, *in vitro*. Además, dicho extracto, al ser evaluado junto con el fármaco oseltamivir, logró potenciar el efecto de dicho fármaco (72). Por ello, los compuestos activos de esta fruta pueden ser una fuente prometedora para desarrollar nuevos medicamentos.

***Sambucus nigra* L**

Comúnmente conocida como sauco, pertenece a la familia Adoxaceae. La parte de la planta que se utiliza es el fruto y las bayas, en las que encontramos componentes tales como ácidos orgánicos (ácido cítrico, málico, shikímico y fumárico), AT (principalmente cianidina 3-glucósido y cianidina 3-sambubiósido), flavonoides (principalmente, quercetina 3-rutinósido y quercetina 3-glucósido) (73).

Respecto a la actividad inmunomoduladora, en modelos *in vitro* se ha reportado la disminución de la producción de mediadores inflamatorios TNF- α , IL-6, PGE-2 y NO por acción de extracto del fruto, como en el caso del extracto etanólico (74,75). Por otra parte, el uso del jugo de sauco, mediante el compuesto cianidina 3-glucósido incrementó significativamente la producción de IL-6, IL-8 y TNF (76). En estudios *in vivo* con especies murinas, el extracto de *Sambucus nigra* rico en polifenoles, aumentó los valores de TNF- α y IFN- γ (77).

Con respecto a la actividad antiviral del sauco, se ha visto efecto contra el virus de la influenza aviar H9N2 probado en embriones de pollos tratados, previamente a la infección, con extracto de sauco (78). Otro estudio elucidó que los flavonoides son los principales contribuyentes a la actividad anti-influenza del extracto de sauco: estos incapacitan a los virus H1N1 para ingresar a las células huésped, previniendo efectivamente la infección (79). El extracto etanólico mostró su potencial efecto inhibitor de coronavirus IBV, al inactivarlo y comprometer la integridad de su membrana y otras estructuras del virión en células Vero (80). El extracto etanólico de una de las variedades del sauco, el *Sambucus Formosana* Nakai, también presentó actividad contra la replicación de un coronavirus, el HCoVNL63 (81).

El extracto etanólico de *Sambucus nigra* demostró un efecto inmunomodulador y presentó actividad contra el virus de la influenza y el subtipo H1N1. Además, un miembro del género *Sambucus* tiene potencial actividad contra un tipo de coronavirus humano, el HCoVNL63.

***Vitis vinifera* L**

Es un fruto cosmopolita comúnmente conocido como uva que pertenece a la familia Vitaceae. Es consumido en distintas presentaciones: fruto, jugo, vino y orujo de uva (82). Dentro de sus principales compuestos están los fenoles, los cuales incluyen a los estilbenoides, siendo el más estudiado de este grupo el resveratrol (83). Este compuesto es una fitoalexina que actúa como un antimicrobiano producido por las plantas en

respuesta a infecciones fúngicas o estrés fisiológico. Las semillas de la uva contienen proantocianidinas (84).

El resveratrol modula la respuesta inflamatoria de forma pleiotrópica, tiene efecto antioxidante y se está estudiando su importancia en el tratamiento de infecciones virales, *in vitro* e *in vivo* (85). Se tiene evidencia de que el resveratrol disminuye los niveles del virus de la pseudorrabia en lechones infectados (86); este compuesto también demostró su capacidad para inhibir la replicación del coronavirus del MERS-CoV *in vitro*, a través de la inhibición de la producción de ARN viral intracelular, entre otros mecanismos (87). El extracto de semilla de uva, rico en flavonoides y fenoles, puede inhibir la expresión de citocinas derivadas de la respuesta Th2, como la IL-6, e inducir selectivamente la producción de citocinas derivadas de Th1 por PBMC, en quienes muestra efectos variables en la producción de IFN- γ (88). El principal oligómero de este extracto es la procianidina B1 que tiene efectos anti-hepatitis C mediante la supresión de la expresión celular de COX-2 a través de la inactivación de las vías de señalización NF- κ B y ERK / JNK MAPK (89).

Las proantocianidinas, un tipo de flavonoides presentes en la semilla de uva, pueden tener efectos estimuladores sobre la inmunidad celular, promoviendo la proliferación de linfocitos, mejorando la fagocitosis de macrófagos peritoneales y aumentando la liberación de moléculas efectoras producidas por macrófagos (90). En un estudio clínico el extracto de proantocianidina de semilla de uva (EPSU) se utilizó como pretratamiento para regular la respuesta inmune, suprimiendo la expresión de IL-1 β , IL-6 e IL-8 inducida por el virus sincitial respiratorio (VSR). Sugiriendo que el EPSU es un agente preventivo en enfermedades respiratorias inducidas por el VSR (84).

Esta fruta contiene tres compuestos activos (resveratrol, proantocianidinas y fenoles) con potencial efecto contra la replicación viral de tres tipos de coronavirus, entre ellos el SARS-CoV-2. Asimismo, su evidente efecto regulador en la respuesta celular es un factor importante en la defensa contra infecciones virales.

***Zingiber officinale* Rosc**

Conocida comúnmente como kion o jengibre, es una planta que pertenece a la familia Zingiberaceae y es nativa de la India o el Sudeste asiático. Se cultiva en todas las zonas tropicales del planeta y se aprovecha sus rizomas medicinales y alimenticios. En los rizomas frescos, los gingeroles son los principales compuestos activos, siendo el más destacado el 6-gingerol. Los gingeroles al ser deshidratados se convierten en shogaoles, por lo que en sus rizomas secos el shogaol es el compuesto predominante (91,92). Los principales compuestos fenólicos y flavonoides hallados son el ácido clorogénico y la hesperidina; mientras que los principales aceites esenciales son el curcumeno y linalol (93).

Su acción inmunomoduladora se evidencia en su efecto antiinflamatorio a través de la inhibición de linfocitos Th1 y Th2, supresión de genes que expresan IFN- γ e IL-4, así como la disminución del factor de transcripción *Activator-protein 1* (AP1) y de la vía NF-

κB por acción del 6-gingerol (94). También se ha reportado dichos efectos en el extracto acuoso de kion (rico en gingeroles, shogaol y paradol), en roedores con edema plantar inducido por carragenina. El resultado dosis dependiente de la inhibición del edema fue equiparable al efecto de la indometacina; el mecanismo involucrado fue la inhibición de la activación de macrófagos y neutrófilos, y de la migración de monocitos y leucocitos. A nivel molecular, se observó la disminución de citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL-6, IL-1 β , MCP-1) y quimiocinas, así como la restauración de la capacidad antioxidante. (91)

El efecto antiviral de esta especie se evidencia en estudios contra el VSR, VIH-1 pseudovirus y en coronavirus (95,96). Un estudio *in silico* contra SARS-CoV-2 muestra que el 6-gingerol posee potencial afinidad a residuos activos 31 Lys y 353 Lys del receptor de la ACE2, lo cual dificultaría el ingreso del virus (97).

En un ensayo clínico aleatorizado realizado en 120 adultos mayores de entre 50 a 70 años con diagnóstico de osteoartritis, se administró 1 cápsula de 500 mg de jengibre en polvo 2 veces al día durante 3 meses. Se evidenció que las concentraciones séricas de TNF- α e IL-1 β eran menores en el grupo experimental, también se observó la inhibición de PGE-2 y supresión de la enzima COX-2 (98). En otro ensayo clínico con 32 pacientes con diagnóstico de Síndrome de dificultad respiratoria aguda, se evaluó el efecto de una dieta enteral enriquecida con extracto de kion, y el resultado fue una disminución en los niveles séricos de IL-1, IL-6, TNF- α y leucotrieno B4 en el décimo día de estudio. No se observó diferencia en cuanto a la mortalidad de los grupos de estudio (99). Lo anteriormente descrito sugiere que el *Zingiber officinale* posee efectos inmunomodulador, antiviral y antiinflamatorios prometedores para futuras investigaciones.

En conclusión, la evidencia sugiere la potencialidad de estos compuestos presentes en los alimentos, muchos consumidos en una dieta cotidiana, como principios activos farmacológicos con propiedades inmunomoduladoras, inmunoestimulantes o antivirales. En esta revisión, se logró identificar nueve alimentos con dichas propiedades contra el coronavirus, de los cuales cuatro alimentos reportaron efectos en SARS-Cov-2. Cabe resaltar que la mayoría de estas investigaciones son estudios de acoplamiento molecular y experimentales, por lo que aún faltan investigaciones pre-clínicas y clínicas para verificar su acción potencial contra el nuevo coronavirus. Además, es importante que los nuevos estudios evalúen también la efectividad que estos alimentos tienen desde un enfoque preventivo mediante su consumo.

AGRADECIMIENTOS

A los revisores que aportaron con sus sugerencias y optimización de la información en la investigación.

Financiación:

La presente revisión narrativa fue autofinanciada.

Conflicto de intereses: Los autores declaran que no hay conflicto de interés.

Figura 1. Diagrama de flujo de la selección de artículos

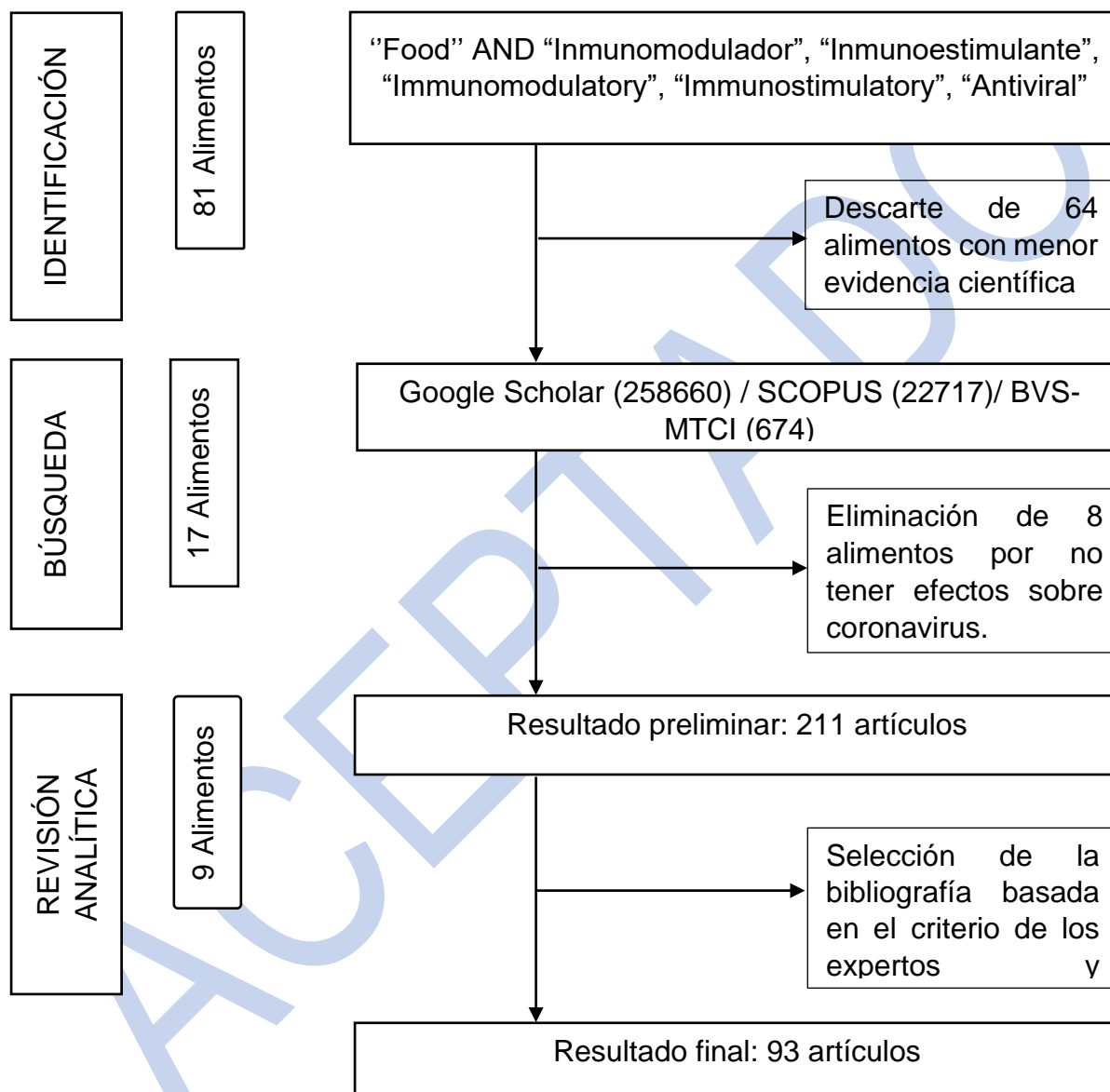


Tabla 1. Actividad antiviral potencial sobre coronavirus y efecto inmunológico por compuestos bioactivos de alimentos

ACEPTADO

Alimento fuente	Efecto antiviral de compuesto/preparado				Efecto inmunomodulador/inmunoestimulante
	Compuestos bioactivos	Tipo de coronavirus	Efecto antiviral	Tipo de estudio	
<i>Allium sativum</i> L.	17 compuestos organosulfurados (disulfuro y trisulfuro de alilo, los de mayor actividad)	SARS-CoV-2	Inhibe las proteínas: ACE2, PDB6LU7	In silico	<ul style="list-style-type: none"> - Alicina tiene efecto inmunomodulador in vitro e in vivo en macrófagos infectados con <i>Mycobacterium tuberculosis</i>. - Alicina reduce iNOS, NO, TNF-α, NF-kB, IL-1, IL-6 - DADS, disminuye los niveles de TNF-α y otras interleucinas. También demostró efecto inmunoestimulante mediante la expresión de MUC5B, a través de la vía ERK2/MAPK de las células del epitelio respiratorio humano.
<i>Allium cepa</i> L.	Quercetina	virus del pseudotipo HIV-luc / SARS	Inhibidor la replicación viral	In silico	<ul style="list-style-type: none"> - Extracto de cebolla inhibe concentraciones de citocinas proinflamatorias IL-6, IL-8, TNF-α en hiperplasia benigna de próstata; reduce citocinas Th2 (IL-4, IL-5, e IL13 b) al actuar en la vía NF-kB. - DAS, DADS y fructooligosacáridos aumentan la celularidad de los órganos linfoides. - Lectinas de la cebolla incrementan moléculas proinflamatorias (COX-2, NO, TNF-α) en ratas inmunosuprimidas por CTX; aumentan las citocinas proinflamatorias TNF-α e IL-12 y la estimulación de respuesta linfocitaria Th1 en ratas no inmunosuprimidas.
		SARS-CoV	inhibidor de 3CLpro		
<i>Cinnamomum zeylanicum</i> Blume	Cinnamaldehido	SARS-CoV-2	Inhibidor de HSPA5	In silico	<ul style="list-style-type: none"> - El extracto polifenólico de canela regula la respuesta inmune a través de los genes que codifican la TTP y promueven las citocinas proinflamatorias. - El extracto etanólico reduce los niveles de citocinas proinflamatorias como el TNF-α, IL-1β, IFN-γ e incrementa la producción de TGF-β que tiene acción antiinflamatoria.
<i>Citrus sinensis</i> L.	Hesperetin, naringenin, naringin	SARS-CoV-2	Inhibidor de ACE2	In silico	<ul style="list-style-type: none"> - La naringina, inhibe citocinas proinflamatorias (COX-2, iNOS, IL-1β, IL-6) - Jugo de naranja (hesperidina, naringenina, vitamina C) disminuye marcadores inflamatorios (NF-kB, CRP, IL-1, IL-6,
	hesperidina	SARS-CoV-2	Inhibidor de 3CLpro	In silico	

	neohesperidina	SARS-CoV-2	Inhibidor de PLpro y 3Clpro	In silico	TLR) y la expresión de genes proinflamatorios (CCL26, CX3CR1, MCP-1) - ROC* inhibió la producción de ICAM-1, e redujo IL-8 y la MCP-1 en queratinocitos normales estimulados con IFN- γ e histamina.
<i>Curcuma longa</i> L.	curcumina	SARS-CoV	Inhibidor la replicación viral / Inhibidor del 3Clpro	In vitro/In silico	- Curcumina regula las citocinas MCP-1, IL-6 y TNF- α durante la infección por el virus de la influenza A. Regula al IFN- β y el TNF- α y la expresión de RNAm de estas citocinas durante la infección por el virus de la influenza aviar(H5N1). Tiene efecto antiinflamatorio, disminuyendo los niveles de TLR4 y NF-kB. - Tetrahidrocurcumina redujo los niveles de citocinas Th2 (IL -4, IL -5, and IL -13), además de aumentar los niveles de linfocitos y monocitos - Aceites esenciales (α –turmerone y ar –turmerone) tienen efecto antiinflamatorio, ejerciendo actividades moduladoras sobre las PBMC. - Polisacáridos tienen efecto inmunoestimulante sobre PBMC.
<i>Punica granatum</i> L.	zumo de granada (93% polifenoles)	Coronavirus MHV-A59	Inhibidor de la replicación viral	In vitro	- Los extractos de granada y el ácido elálgico disminuyen los mediadores inflamatorios: IL-6, IL17, IL-12, IL-8, IL-13, IL-5, IL-4, IL-18, PGE-2, NO, COX-2,ONS, IL-2 e IL-1 β . - Los polisacáridos de la cáscara de la granada inducen a los macrófagos a liberar mediadores como NO, IL-1 β , TNF- α , IL-6 e IL-10. Estimula la proliferación y secreción de linfocitos esplénicos y aumenta la expresión de Ig-A, Ig-G e Ig-M, así como la liberación de citocinas (TNF- α , IL-2 e INF- γ). - El extracto de granada tiene un efecto inmunomodulador potencial sobre la producción de citocinas en la infección por coronavirus. La granada tiene un efecto antiinflamatorio a través de la activación de PPAR- γ .
<i>Sambucus nigra</i> L.	Extracto etanólico de sauco.	IBV†	Replicación viral temprana	In vitro	- El extracto etanólico al 96% disminuye la producción de NO. - Jugo de sauco aumentó la producción de IL-6, IL-8 y TNF.

<i>Sambucus Formosana</i> Nakai		HCoVNL63 ‡	Inhibición de la replicación viral		- El extracto de sauco rico en polifenoles aumentó valores de TNF- α y IFN- γ redujo los valores del marcador inflamatorio fibrinógeno.
<i>Vitis vinifera</i> L.	Resveratrol	MERS-CoV	Inhibición de la replicación viral	In vitro	- El extracto de semillas de uvas (flavonoides y fenoles) inhibe la expresión de citocinas Th2-derivadas como IL-6, e induce selectivamente la producción de citocinas Th1-derivadas IFN- γ por PBMC. - Las proantocianidinas de las semillas de uvas tienen efecto inmunoestimulante en la inmunidad humoral y celular, promoviendo la proliferación de linfocitos, mejorando la fagocitosis de macrófagos peritoneales y aumentando la liberación de moléculas efectoras producidas por macrófagos - EPSU: Suprimió la expresión de IL-1 β , IL-6 y IL-8 inducidas por RSV. Sugiriendo que EPSU es un agente preventivo en enfermedades respiratorias inducidas por RSV.
<i>Zingiber officinale</i> Rosc.	6-Gingerol	SARS-CoV-2	Inhibidor del ACE2, unión débil a proteasa MPRO	In silico	- Gingerol muestra un efecto antiinflamatorio a través de la inhibición de linfocitos Th1 y Th2 en cultivos polarizados, supresión de genes que expresan IFN- γ e IL-4, disminución del factor de transcripción AP1 y de la vía NF- κ B. - Extracto acuso de Kion (rico en gingeroles, shogaol y paradol), a nivel celular, actúa inhibiendo la activación de macrófagos y neutrófilos, acompañado de disminución en la migración de monocitos y leucocitos. A nivel molecular, actúa disminuyendo citoquinas proinflamatorias (TNF α , IL6, IL1 β , MCP-1) and quimiocinas. - Cápsula de kion en polvo (estudio clínico) reporta disminución los niveles séricos de TNF α e IL1 β a comparación del grupo control también muestra inhibición de PGE-2, así como supresión de COX2.
	6-Shogaol	SARS-CoV-2	Unión débil a proteasa MPRO	In silico	

*ROC: "Red orange complex" mezcla de jugo de naranja con altos niveles de antocianinas, flavanonas, ácidos hidroxicinámicos y ácido ascórbico.

† IBV: virus de la bronquitis infecciosa, un coronavirus tipo gamma que produce patogenia en aves

‡ HCoVNL63: coronavirus humano VNL63, un coronavirus de tipo alfa que ocasiona enfermedad de tracto respiratorio alto y bajo (bronquiolitis, y neumonía)

ACE2, enzima convertidora de angiotensina-2; PDB6LU7, proteasa principal de SARS-CoV-2; iNOS, óxido nítrico sintasa inducible; NO, óxido nítrico; TNF- α , factor de necrosis tumoral alfa; NF- κ B, factor nuclear potenciador de las cadenas ligeras kappa de células B activadas; DADS, disulfuro de dialilo; ERK2/MAPK, *extracellular signal regulated kinases-2/mitogen-activated protein kinases*; IL, interleukina; DAS, dialil disulfuro; CTX, ciclofosfamida; COX-2, ciclooxigenasa-2; CRP, proteína C reactiva; TLR, receptor de tipo toll; ROC, "Red orange complex"; ICAM-1, molécula de adhesión intercelular-1; MCP-1, proteína quimiotáctica de monocitos-1; IFN- γ , interferón gamma; 3Clpro, proteasa similar a 3-quimotripsina; PLpro, proteasa similar a papaína; IFN- β , interferón-beta; PBMC, célula mononuclear de sangre periférica; HSPA5, miembro de la familia A de proteínas de choque térmico 5; TTP, proteína tristetrapolina; TGF- β , factor de crecimiento transformante beta; PGE-2, prostaglandina-E2; PPAR- γ , receptor gamma activado por proliferador de peroxisoma; GSPE, extracto de proantocianidina de semilla de uva; RSV, virus sincitial respiratorio; RdRp, ARN-polimerasa dependiente de ARN; AP1, proteína activadora-1; MPRO protease, proteasa MPRO; LPS, lipopolisacárido; MHV-A59, coronavirus murino "virus de la hepatitis de ratón-A59"; CCL26, ligando 26 de quimiocina con motivo C-C o citocina CCL26; CXCR1, receptor 1 de quimiocinas con motivo C-X3-C1.

ACCEPTED

REFERENCIAS

1. World Health Organization Press Conference The World Health Organization (WHO) Has Officially Named the Disease Caused by the Novel Coronavirus as COVID-19. [Citado Agosto de 2021]. Disponible en: [https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-\(covid-2019\)-and-the-virus-that-causes-it](https://www.who.int/emergencies/diseases/novel-coronavirus-2019/technical-guidance/naming-the-coronavirus-disease-(covid-2019)-and-the-virus-that-causes-it)
2. The World Health Organization (WHO) Coronavirus (COVID-19) Dashboard. [Citado Agosto de 2021]. Disponible en: <https://covid19.who.int/>
3. Lu G, Wang Q, Gao GF. Bat-to-human: spike features determining 'host jump' of coronaviruses SARS-CoV, MERS-CoV, and beyond. *Trends Microbiol.* 2015; 23(8):468-78. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2015.06.003>
4. Yang Y, Peng F, Wang R, Guan K, Jiang T, Xu G, et al.. The deadly coronaviruses: The 2003 SARS pandemic and the 2020 novel coronavirus epidemic in China. *J Autoimmun.* 2020; 109:102434. <https://doi.org/10.1016/j.jaut.2020.102434>
5. Wu C, Liu Y, Yang Y, et al. Analysis of therapeutic targets for SARS-CoV-2 and discovery of potential drugs by computational methods. *Acta Pharm Sin B.* 2020; 10: 766-788. <https://doi.org/10.1016/j.apsb.2020.02.008>
6. Jin Y, Yang H, Ji W, Wu W, Chen S, Zhang W, et al. Virology, Epidemiology, Pathogenesis, and Control of COVID-19. *Viruses.* 2020; 12(4):372. <https://doi.org/10.3390/v12040372>
7. Elfiky AA. Natural products may interfere with SARS-CoV-2 attachment to the host cell. *J Biomol Struct Dyn.* 2021;39(9):3194-203. <https://doi.org/10.1080/07391102.2020.176188>
8. Sohrabi C, Alsafi Z, O'Neill N, Khan M, Kerwan A, Al-Jabir A, et al. World Health Organization declares global emergency: A review of the 2019 novel coronavirus (COVID-19). *Int J Surg.* 2020; 76:71-6. <https://doi.org/10.1016/j.ijssu.2020.02.034>
9. Santos-Buelga C, González-Paramás AM, Oludemi T, Ayuda-Durán B, González-Manzano S. Plant phenolics as functional food ingredients. *Adv Food Nutr Res.* 2019; 90:183-257. <https://doi.org/10.1016/bs.afnr.2019.02.012>
10. Candeias NR, Assoah B, Simeonov SP. Production and Synthetic Modifications of Shikimic Acid. *Chem Rev.* 2018; 118(20):10458-10550. <https://doi.org/10.1021/acs.chemrev.8b00350>
11. Batiha GE, Beshbishy AM, Wasef LG. Chemical Constituents and Pharmacological Activities of Garlic (*Allium sativum* L.): A Review. *Nutrients.* 2020; 12(3):1–21. <https://doi.org/10.3390/nu12030872>
12. Bae CH, Kwak DS, Ye SB, Song SY, Kim YD. Diallyl disulfide induces MUC5B expression via ERK2 in human airway epithelial cells. *Phytother Res.* 2012; 26(2):197-203. <https://doi.org/10.1002/ptr.3531>
13. Sharma N. Efficacy of Garlic and Onion against virus. *Int J Res Phamaceutical Sci.* 2019;10(4):3578–86. <https://doi.org/10.26452/ijrps.v10i4.1738>
14. Dwivedi VP, Bhattacharya D, Singh M, Bhaskar A, Kumar S, Sobia P, et al. Allicin enhances antimicrobial activity of macrophages during *Mycobacterium tuberculosis*

- infection. *J Ethnopharmacol.* 2018; 243: 1116-34.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2018.12.008>
15. Chandrashekara PM, Venkatesh YP. Immunostimulatory properties of fructans derived from raw garlic (*Allium sativum* L.). *Bioact Carbohydrates Diet Fibre* 2016;8(2):65–70. <https://doi.org/10.1016/j.bcdf.2016.11.003>
 16. Clement F, Pramod SN, Venkatesh YP. Identity of the immunomodulatory proteins from garlic (*Allium sativum*) with the major garlic lectins or agglutinins. *Int Immunopharmacol.* 2010; 10(3):316–24.
<https://doi.org/10.1016/j.intimp.2009.12.002>
 17. Guillamón E. Effect of phytochemical compounds of the genus *Allium* on the immune system and the inflammatory response. *Ars Pharm.* 2018; 59(3): 185-196.
<https://doi.org/10.30827/ars.v59i3.7479>
 18. Weber ND, Andersen D, North JA, Murray BK, Lawson LI, Hughes BG. In Vitro Virucidal Effects of *Allium sativum* (Garlic) Extract and Compounds. *Planta Med.* 1991; 58(5):417–23. <https://doi.org/10.1055/s-2006-961504>
 19. Chavan RD, Shinde P, Girkar K, Madage R, Chowdhary A. Assessment of Anti-Influenza Activity and Hemagglutination Inhibition of *Plumbago indica* and *Allium sativum* Extracts. *Pharmacognosy Res.* 2016; 8(2):105–11.
<https://doi.org/10.4103/0974-8490.172562>
 20. Shojai TM, Ghalyanchi A, Karimi V, Barin A, Sadri N. The effect of *Allium sativum* (Garlic) extract on infectious bronchitis virus in specific pathogen free embryonic egg. *Avicenna J Phytomed.* 2016; 6(4): 458-67. Disponible en:
<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC4967842/pdf/AJP-6-458.pdf>
 21. Thuy BTP, My TTA, Hai NTT, Hieu LT, Hoa TT, Phuong TH, et al. Investigation into SARS-CoV-2 Resistance of Compounds in Garlic Essential Oil. *ACS omega.* 2020; 5(14):8312–20. <https://doi.org/10.1021/acsomega.0c00772>
 22. López MT. El ajo propiedades farmacológicas e indicaciones terapéuticas. *Offarm.* 2007; 26(1):79-81. Disponible en: <https://www.elsevier.es/es-revista-offarm-4-pdf-13097334>
 23. Fredotović Ž, Šprung M, Soldo B, Ljubenković I, Budić-Leto I, Bilušić T, et al. Chemical Composition and Biological Activity of *Allium cepa* L. and *Allium x cornutum* (Clementi ex Visiani 1842) Methanolic Extracts. *Molecules.* 2017;22(3):448. <https://doi.org/10.3390/molecules22030448>
 24. Hanieh H, Narabara K, Piao M, Gerile C, Abe A, Kondo Y. Modulatory effects of two levels of dietary *Alliums* on immune response and certain immunological variables, following immunization, in White Leghorn chickens. *Anim Sci J.* 2010;81(6): 673-80. <https://doi.org/10.1111/j.1740-0929.2010.00798.x>
 25. Elberry AA, Mufti S, Al-Maghrabi J, Abdel Sattar E, Ghareib SA, Mosli HA, et al. Immunomodulatory effect of red onion (*Allium cepa* Linn) scale extract on experimentally induced atypical prostatic hyperplasia in Wistar rats. *Mediators Inflamm.* 2014; 2014:640746. <https://doi.org/10.1155/2014/640746>
 26. Oliveira TT, Campos KM, Cerqueira-Lima AT, et al. Potential therapeutic effect of *Allium cepa* L. and quercetin in a murine model of *Blomia tropicalis* induced asthma. *Daru.* 2015; 23(1):18. <https://doi.org/10.1186/s40199-015-0098-5>
 27. Kuttan G. Immunomodulatory effect of some naturally occurring sulphur-containing compounds. *J Ethnopharmacol.* 2000; 72(1-2),93–9.
[https://doi.org/10.1016/S0378-8741\(00\)00211-7](https://doi.org/10.1016/S0378-8741(00)00211-7)

28. Kumar VP, Prashanth KVH, Venkatesh YP. Structural analyses and immunomodulatory properties of fructo-oligosaccharides from onion (*Allium cepa*). *Carbohydr Polym*. 2015; 117:115–22. <https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2014.09.039>
29. Kumar VP, Venkatesh YP. Alleviation of cyclophosphamide-induced immunosuppression in Wistar rats by onion lectin (*Allium cepa* agglutinin). *J Ethnopharmacol*. 2016;186:280–8. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2016.04.006>
30. Prasanna VK, Venkatesh YP. Characterization of onion lectin (*Allium cepa* agglutinin) as an immunomodulatory protein inducing Th1-type immune response in vitro. *Int Immunopharmacol*. 2015; 26(2):1–10. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2015.04.009>
31. Batiha G, Beshbishy A, Mulla Z, Ikram M, El-Hack, M, Taha AE. The Pharmacological Activity, Biochemical Properties, and Pharmacokinetics of the Major Natural Polyphenolic Flavonoid: Quercetin. *Foods*. 2020;9(3):374. <https://doi.org/10.3390/foods9030374>
32. Yi L, Li Z, Yuan K, Qu X, Chen J, Wang G, et al. Small Molecules Blocking the Entry of Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus into Host Cells. *J Virol*. 2004; 78(20):11334–9. <https://doi.org/10.1128/JVI.78.20.11334-11339.2004>
33. Nguyen TTH, Woo H-J, Kang H-K, Nguyen VD, Kim Y-M, Kim D-W, et al. Flavonoid-mediated inhibition of SARS coronavirus 3C-like protease expressed in *Pichia pastoris*. *Biotechnol Lett*. 2012; 34(5):831–8. <https://doi.org/10.1007/s10529-011-0845-8>
34. Kumar S, Kumari R, Mishra S. Pharmacological properties and their medicinal uses of *Cinnamomum*: a review. *J Pharm Pharmacol*. 2019;71(12):1735-61. <https://doi.org/10.1111/jphp.13173>
35. Cao H, Urban J, Anderson R. Cinnamon polyphenol extract affects immune responses by regulating anti- and proinflammatory and glucose transporter gene expression in mouse macrophages. *J Nutr*. 2008;138(5):833-40. <https://doi.org/10.1093/jn/138.5.833>
36. Hagenlocher Y, Hösel A, Bischoff S, Lorentz A. Cinnamon extract reduces symptoms, inflammatory mediators and mast cell markers in murine IL-10(-/-) colitis. *J Nutr Biochem*. 2016; 30: 85-92. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.11.015>
37. Beom-Joon L, Youn-Jung K, Dong-Hyung C, Nak-Won S, Hee K. Immunomodulatory effect of water extract of cinnamon on anti-CD3-induced cytokine responses and p38, JNK, ERK1/2, and STAT4 activation. *Immunopharmacol Immunotoxicol*. 2011;33(4):714-22. <https://doi.org/10.3109/08923973.2011.564185>
38. Orihara Y, Hamamoto H, Kasuga H, Shimada T, Kawaguchi Y, Sekimizu K. A silkworm-baculovirus model for assessing the therapeutic effects of antiviral compounds: Characterization and application to the isolation of antivirals from traditional medicines. *J Gen Virol*. 2008;89(1):188-94. <https://doi.org/10.1099/vir.0.83208-0>
39. Liu L, Wei F, Qu Z, Wang S, Chen G, Gao H, et al. The Antiadenovirus Activities of Cinnamaldehyde in Vitro. *Science*. 2009;40(11):669-74. <https://doi.org/10.1309/LMF0U47XNDKBZTRQ>
40. Connell BJ, Chang S-Y, Prakash E, Yousfi R, Mohan V, Posch W, et al. A Cinnamon-Derived Procyanidin Compound Displays Anti-HIV-1 Activity by Blocking

Heparan Sulfate- and Co-Receptor- Binding Sites on gp120 and Reverses T Cell Exhaustion via Impeding Tim-3 and PD-1 Upregulation. PLoS One. 2016;11(10):e0165386. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0165386>

41. Ademosun AO, Oboh G. Anticholinesterase and antioxidative properties of water-extractable phytochemicals from some citrus peels. J Basic Clin Physiol Pharmacol. 2014; 25(2):199-204. <https://doi.org/10.1515/jbcpp-2013-0027>
42. Cheng L, Zheng W, Li M, Huang J , Bao S, Xu Q , et al. Citrus fruits are rich in flavonoids for immunoregulation and potential targeting ACE2. Preprints. 2020. <https://www.preprints.org/manuscript/202002.0313/v1>
43. Cardile V, Frasca G, Rizza L, Rapisarda P, Bonina F. Antiinflammatory effects of a red orange extract in human keratinocytes treated with interferon-gamma and histamine. Phytother Res. 2010; 24(3):414-8. <https://doi.org/10.1002/ptr.2973>
44. Coelho RC, Hermsdorff HH, Bressan J. Anti-inflammatory properties of orange juice: possible favorable molecular and metabolic effects. Plant Foods Hum Nutr. 2013; 68(1):1-10. <https://doi.org/10.1007/s11130-013-0343-3>
45. Ulasli M, Gurses SA, Bayraktar R, et al. The effects of *Nigella sativa* (Ns), *Anthemis hyalina* (Ah) and *Citrus sinensis* (Cs) extracts on the replication of coronavirus and the expression of TRP genes family. Mol Biol Rep. 2014; 41(3):1703-11. <https://doi.org/10.1007/s11033-014-3019-7>
46. Clapé O, Alfonso A. Avances en la caracterización farmacotológica de la planta medicinal *Curcuma longa* Linn. Medisan. 2012;16(1):97-114. Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/san/v16n1/san13112.pdf>
47. García LL, Olaya JH, Sierra JI, Padilla L. Actividad biológica de tres Curcuminoides de *Curcuma longa* L. (*Cúrcuma*) cultivada en el Quindío-Colombia. Rev Cubana Plant Med. 2017; 22(1). Disponible en: <http://scielo.sld.cu/pdf/pla/v22n1/pla07117.pdf>
48. Dosoky NS, Setzer WN. Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of *Curcuma* Species. Nutrients. 2018;10(9):1196. <https://doi.org/10.3390/nu10091196>
49. Gupta SC, Patchva S, Aggarwal BB. Therapeutic roles of curcumin: lessons learned from clinical trials. AAPS J. 2013;15(1):195-218. <https://doi.org/10.1208/s12248-012-9432-8>
50. Sornpet B, Potha T, Tragoolpua Y, Pringproa K. Antiviral activity of five Asian medicinal plant crude extracts against highly pathogenic H5N1 avian influenza virus. Asian Pac J Trop Med. 2017;10(9):871-6. <https://doi.org/10.1016/j.apjtm.2017.08.010>
51. Han S, Xu J, Guo X, Huang M. Curcumin ameliorates severe influenza pneumonia via attenuating lung injury and regulating macrophage cytokines production. Clin Exp Pharmacol Physiol. 2018; 45(1): 84-93. <https://doi.org/10.1111/1440-1681.12848>
52. Catanzaro M, Corsini E, Rosini M, Racchi M, Lanni C. Immunomodulators Inspired by Nature: A Review on Curcumin and Echinacea. Molecules. 2018;23(11):2778. <https://doi.org/10.3390/molecules23112778>
53. Yue GG, Chan BC, Hon PM, et al. Evaluation of in vitro anti-proliferative and immunomodulatory activities of compounds isolated from *Curcuma longa*. Food Chem Toxicol. 2010;48(8-9):2011-20. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2010.04.039>

54. Dutta K, Ghosh D, Basu A. Curcumin protects neuronal cells from Japanese encephalitis virus-mediated cell death and also inhibits infective viral particle formation by dysregulation of ubiquitin-proteasome system. *J Neuroimmune Pharmacol.* 2009; 4(3):328-37. <https://doi.org/10.1007/s11481-009-9158-2>
55. Kim K, Kim KH, Kim HY, Cho HK, Sakamoto N, Cheong J. Curcumin inhibits hepatitis C virus replication via suppressing the Akt-SREBP-1 pathway. *FEBS Lett.* 2010; 584(4):707-12. <https://doi.org/10.1016/j.febslet.2009.12.019>
56. Wei ZQ, Zhang YH, Ke CZ, et al. Curcumin inhibits hepatitis B virus infection by down-regulating cccDNA-bound histone acetylation. *World Journal of Gastroenterology.* 2017;23(34): 6252. <https://doi.org/10.3748/wjg.v23.i34.6252>
57. Chen DY, Shien JH, Tiley L, Chiou SS, Wang SY, Chang TJ, Hsu WL. Curcumin inhibits influenza virus infection and haemagglutination activity. *Food Chemistry.* 2010;119(4):1346-51. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2009.09.011>
58. Chen L, Hu C, Hood M, Zhang X, Zhang L, Kan J, Du J. A Novel Combination of Vitamin C, Curcumin and Glycyrrhizic Acid Potentially Regulates Immune and Inflammatory Response Associated with Coronavirus Infections: A Perspective from System Biology Analysis. *Nutrients.* 2020;12(4):1193. <https://doi.org/10.3390/nu12041193>
59. Wen CC, Kuo YH, Jan JT, Liang PH, Wang SY, Liu HG, et al. Specific plant terpenoids and lignoids possess potent antiviral activities against severe acute respiratory syndrome coronavirus. *J Med Chem.* 2007;50(17):4087-95. <https://doi.org/10.1021/jm070295s>
60. Shah BH, Nawaz Z, Pertani SA. Efecto inhibidor de la curcumina, una especia alimenticia de la cúrcuma, sobre la agregación plaquetaria mediada por el factor activador de plaquetas y el ácido araquidónico a través de la inhibición de la formación de tromboxano y la señalización de Ca²⁺. *Biochem Pharmacol.* 1999;58:1167-72. [https://doi.org/10.1016/S0006-2952\(99\)00206-3](https://doi.org/10.1016/S0006-2952(99)00206-3)
61. Shaygannia E, Bahmani M, Zamanzad B, Rafieian-Kopaei M. A Review Study on *Punica granatum* L. *J Evid Based Complementary Altern Med.* 2016;21(3):221-7. <https://doi.org/10.1177/2156587215598039>
62. Wu S, Tian L. Diverse Phytochemicals and Bioactivities in the Ancient Fruit and Modern Functional Food Pomegranate (*Punica granatum*). *Molecules.* 2017;22(10):1606. <https://doi.org/10.3390/molecules22101606>
63. Shukla M, Gupta K, Rasheed Z, Khan KA, Haqqi TM. Consumption of hydrolyzable tannins-rich pomegranate extract suppresses inflammation and joint damage in rheumatoid arthritis. *Nutrition.* 2008; 24(7-8):733-43. <https://doi.org/10.1016/j.nut.2008.03.013>
64. Shuang G, Yiyang Z, Xin Y, Wanlu L, Bing H, Jing L. Ellagic acid protects against LPS-induced acute lung injury through inhibition of nuclear factor kappa B, proinflammatory cytokines and enhancement of interleukin-10. *Food Agric Immunol.* 2017;28 (6):1347-61. <https://doi.org/10.1080/09540105.2017.1339670>
65. Rahimi VB, Ghadiri M, Ramezani M, Askari VR. Antiinflammatory and anti-cancer activities of pomegranate and its constituent, ellagic acid: Evidence from cellular, animal, and clinical studies. *Phyther Res.* 2020;34(4):685-720. <https://doi.org/10.1002/ptr.6565>
66. Gavlighi HA, Tabarsa M, You S, Surayot U, Ghaderi-Ghahfarokhi M. Extraction, characterization and immunomodulatory property of pectic polysaccharide from

- pomegranate peels: Enzymatic vs conventional approach. *Int J Biol Macromol.* 2018;116:698-706. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2018.05.083>
67. Wu Y, Zhu CP, Zhang Y, Li Y, Sun JR. Immunomodulatory and antioxidant effects of pomegranate peel polysaccharides on immunosuppressed mice. *Int J Biol Macromol.* 2019;137:504-11. <https://doi.org/10.1016/j.ijbiomac.2019.06.139>
 68. Ciavarella C, Motta I, Valente S, Pasquinelli G. Pharmacological (or Synthetic) and Nutritional Agonists of PPAR- γ as Candidates for Cytokine Storm Modulation in COVID-19 Disease. *Molecules.* 2020;25(9):E2076. <https://doi.org/10.3390/molecules25092076>
 69. Moraldi MT, Karimi A, Shahrani M, Hashemi L, Ghaffari-Goosheh MS. Anti-Influenza Virus Activity and Phenolic Content of Pomegranate (*Punica granatum* L.) Peel Extract and Fractions. *Avivenna J Med. Biotechnol.* 2019;11(4):285-91. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6925405>
 70. Moradi MT, Karimi A, Rafieian-Kopaei M, Rabiei-Faradonbeh M, Momtaz H. Pomegranate peel extract inhibits internalization and replication of the influenza virus: An *in vitro* study. *Avicenna J Phytomed.* 2020;10(2):143-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7103433/>
 71. Sundararajan A, Ganapathy R, Huan L, Dunlap JR, Webby RJ, Kotwa GJ, et al. Influenza virus variation in susceptibility to inactivation by pomegranate polyphenols is determined by envelope glycoproteins. *Antiviral Res.* 2010;88(1):1-9. <https://doi.org/10.1016/j.antiviral.2010.06.014>
 72. Haidari M, Ali M, Ward Casscells S 3rd, Madjid M. Pomegranate (*Punica granatum*) purified polyphenol extract inhibits influenza virus and has a synergistic effect with oseltamivir. *Phytomedicine.* 2009;16(12):1127-36. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.06.002>
 73. Veberic R, Jakopic J, Stampar F, Schmitzer V. European elderberry (*Sambucus nigra* L.) rich in sugars, organic acids, anthocyanins and selected polyphenols. *Food Chemistry.* 2009;114(2):511-5. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2008.09.080>
 74. Zielińska-Wasielica J, Olejnik A, Kowalska K, Olkowicz M, Dembczyński R. Elderberry (*Sambucus nigra* L.) Fruit Extract Alleviates Oxidative Stress, Insulin Resistance, and Inflammation in Hypertrophied 3T3-L1 Adipocytes and Activated RAW 264.7 Macrophages. *Foods.* 2019;8(8):326. <https://doi.org/10.3390/foods8080326>
 75. Thanh G, Wangensteen H, Barseff H. Elderberry and Elderflower Extracts, Phenolic Compounds, and Metabolites and Their Effect on Complement, RAW 264.7 Macrophages and Dendritic Cells. *Int. J. Mol. Sci.* 2017;18(3):584. <https://doi.org/10.3390/ijms18030584>
 76. Torabian G, Valtchev P, Adil Q, Dehghan F. Anti-influenza activity of elderberry (*Sambucus nigra*). *J Funct Foods.* 2019;54(1):353-60. <https://doi.org/10.1016/j.jff.2019.01.031>
 77. Badescu M, Badulescu O, Badescu L, Ciocoiu M. Effects of *Sambucus nigra* and *Aronia melanocarpa* extracts on immune system disorders within diabetes mellitus. *Pharm Biol.* 2015;53(4):533-9. <https://doi.org/10.3109/13880209.2014.931441>
 78. Karimi S, Mohammadi A, Dadras H. The effect of *Echinacea purpurea* and *Sambucus nigra* L. on H9N2 avian influenza virus in infected chicken embryo.

Veterinarski Arhiv. 2014;84(2):153-65. Disponible en:
<http://intranet.vef.hr/vetarhiv/papers/2014-84-2-5.pdf>

79. Roschek B, Fink R, McMichael M, Li D, Alberte R. Elderberry flavonoids bind to and prevent H1N1 infection in vitro. *Phytochemistry*. 2009;70(10):1255-61. <https://doi.org/10.1016/j.phytochem.2009.06.003>
80. Chen C, Zuckerman DM, Brantley S, et al. Sambucus nigra extracts inhibit infectious bronchitis virus at an early point during replication. *BMC Vet Res*. 2014;10(24). <https://doi.org/10.1186/1746-6148-10-24>
81. Weng JR, Lin CS, Lai HC, Lin YP, Wang CY, Tsai YC, et al. Antiviral activity of Sambucus Formosana Nakai ethanol extract and related phenolic acid constituents against human coronavirus NL63. *Virus Res*. 2019;273:197767. <https://doi.org/10.1016/j.virusres.2019.197767>
82. Ali K, Maltés F, Choi Y, Verpoorte R. Metabolic constituents of grapevine metabólicos de la vid y productos derivados de la uva. *Phytochem Rev*. 2010;9(3):357-8. <https://doi.org/10.1007/s11101-009-9158-0>
83. Riviere C, Pawlus AD, Merillon JM. Natural stilbenoids: distribution in the plant kingdom and chemotaxonomic interest in Vitaceae. *Nat Prod Rep*. 2012;29(11):1317–33. <https://doi.org/10.1039/c2np20049j>
84. Kim SJ, Lee JW, Eun YG, Lee KH, Yeo SG, Kim SW. Pretreatment with a grape seed proanthocyanidin extract downregulates proinflammatory cytokine expression in airway epithelial cells infected with respiratory syncytial virus. *Mol Med Rep*. 2019;19(4):3330-6. <https://doi.org/10.3892/mmr.2019.9967>
85. Campagna M, Rivas C. Antiviral activity of resveratrol. *Biochem Soc Trans*. 2010;38:50-3. <https://doi.org/10.1042/BST0380050>
86. Zhao X, Tong W, Song X, et al. Antiviral effect of resveratrol in piglets infected with virulent pseudorabies virus. *Viruses*. 2018;10(9):457-67. <https://doi.org/10.3390/v10090457>
87. Lin S-C, Ho C-T, Chuo W-H, Li S, Wang TT, Lin C-C. Effective inhibition of MERS-CoV infection by resveratrol. *BMC Infect Dis*. 2017;17(1):144. <https://doi.org/10.1186/s12879-017-2253-8>
88. Nair N, Mahajan S, et al. Grape seed extract activates Th1 cells in vitro. *Clin Diagn Lab Immunol*. 2002;9(2):470-6. <https://doi.org/10.1128/CDLI.9.2.470-476.2002>
89. Chen WC, Tseng CK, Chen BH, Lin CK, Lee JC. Grape Seed Extract Attenuates Hepatitis C Virus Replication and Virus-Induced Inflammation. *Front Pharmacol*. 2016; 7:490. <https://doi.org/10.3389/fphar.2016.00490>
90. Tong H, Song X, Sun X, Sun G, Du F. Immunomodulatory and Antitumor Activities of Grape Seed Proanthocyanidins . *J Agric Food Chem*. 2011;59(21):11543-7. <https://doi.org/10.1021/jf203170k>
91. Ezzat SM, Ezzat MI, Okba MM, Menze ET, Abdel-Naim AB. The hidden mechanism beyond ginger (*Zingiber officinale* Rosc.) potent in vivo and in vitro anti-inflammatory activity. *J Ethnopharmacol*. 2018;214:113-23. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.12.019>
92. Feng T, Su J, Ding ZH, et al. Chemical constituents and their bioactivities of "Tongling White Ginger" (*Zingiber officinale*). *J Agric Food Chem*. 2011;59(21):11690-95. <https://doi.org/10.1021/jf202544w>
93. Fahmi A, Hassanen N, Abdur-Rahman M, Shams-Eldin E. Phytochemicals, antioxidant activity and hepatoprotective effect of ginger (*Zingiber officinale*) on

diethylnitrosamine toxicity in rats. *Biomarkers*. 2019;24(5):436-47.

<https://doi.org/10.1080/1354750X.2019.1606280>

94. Kawamoto Y, Ueno Y, Nakahashi E, et al. Prevention of allergic rhinitis by ginger and the molecular basis of immunosuppression by 6-gingerol through T cell inactivation. *J Nutr Biochem*. 2016;27:112-22.
<https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.08.025>
95. Chang JS, Wang KC, Yeh CF, Shieh DE, Chiang LC. Fresh ginger (*Zingiber officinale*) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *J Ethnopharmacol*. 2013;145(1):146-51.
<https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.10.043>
96. Jayasundar R, Ghatak S, Makhdoomi MA, Luthra K, Singh A, Velpandian T. Challenges in integrating component level technology and system level information from Ayurveda: Insights from NMR phytometabolomics and anti-HIV potential of select Ayurvedic medicinal plants. *J Ayurveda Integr Med*. 2019;10(2):94-101.
<https://doi.org/10.1016/j.jaim.2017.06.002>
97. Sivaraman D, Pradeep PS. Scope of phytotherapeutics in targeting ACE2 mediated Host-Viral Interface of SARS-CoV2 that causes COVID-19. *Chem Rxiv*. 2020. <https://doi.org/10.26434/chemrxiv.12089730>
98. Mozaffari-Khosravi H, Naderi Z, Dehghan A, Nadjarzadeh A, Fallah Huseini H. Effect of Ginger Supplementation on Proinflammatory Cytokines in Older Patients with Osteoarthritis: Outcomes of a Randomized Controlled Clinical Trial. *J Nutr Gerontol Geriatr*. 2016;35(3):209-18.
<https://doi.org/10.1080/21551197.2016.1206762>
99. Vahdat Shariatpanahi Z, Mokhtari M, Taleban FA, et al. Effect of enteral feeding with ginger extract in acute respiratory distress syndrome. *J Crit Care*. 2013;28(2):217. <https://doi.org/10.1016/j.jcrc.2012.04.017>