

COVID-19 – apiphytotherapeutic opportunities for prevention and treatment

COVID-19 – apiphytotherapeutic opportunities for prevention and treatment

Dr. Cristina MUNTEANU

Departamentul Pediatrie, Universitatea de Medicină și Farmacie „Victor Babeș”, Timișoara

ABSTRACT

In December 2019, the COVID-19 epidemic broke out in Wuhan (China), which soon spread worldwide, generating a pandemic that put the medical world in difficulty. In the absence of an etiological treatment and an effective vaccine, the researchers also turned their attention to alternative treatments, a series of plant molecules being analyzed by computer simulations regarding the inhibitory potential on the main proteins of SARS-CoV-2. A number of clinical trials based on traditional herbal formulas have also been initiated, especially by countries with a focus on alternative medicine.

Keywords: SARS-CoV-2, COVID-19, molecular docking, alternative medicine, phytotherapy, phytocompounds, quercetin, flavonoids, propolis, mushrooms, micronutrients

REZUMAT

În decembrie 2019, a izbucnit în Wuhan (China) epidemia de COVID-19, care s-a extins în scurt timp la nivelul întregului glob, generând pandemia ce a pus lumea medicală în dificultate. În absența unui tratament etiologic și a unui vaccin eficient, cercetătorii și-au îndreptat atenția și spre tratamentele alternative, o serie de molecule vegetale fiind analizate prin simulări computerizate în ceea ce privește potențialul inhibitor asupra proteinelor principale ale SARS-CoV-2. De asemenea, s-au inițiat o serie de studii clinice bazate pe formule tradiționale din plante medicinale, în special de către țări în care există o orientare spre medicina alternativă.

Cuvinte cheie: SARS-CoV-2, COVID-19, andocare moleculară, medicină alternativă, fitoterapie, fitocompuși, quercetină, flavonoizi, propolis, ciuperci, micronutrienți

INTRODUCERE

Începând cu finele anului 2019 și continuând până în prezent, întreaga omenire a fost pusă în fața gestionării unei probleme de proporții – pandemia generată de noul coronavirus – SARS-CoV-2. Apărut în Wuhan (China) în luna decembrie 2019, virusul SARS-CoV-2, înrudit cu virusurile SARS-CoV și MERS-CoV (1), provoacă boala COVID-19. Cu un impact medical, social, economic, mass-media și psiho-emoțional de mare însemnă-

tate, noul coronavirus prezintă o contagiozitate ridicată (2) și un polimorfism al simptomatologiei ce include de la forme asimptomatice la forme cu simptome grave, potențial letale. Simptomele pot fi respiratorii (3), dermatologice (4,5), digestive (6,7), renale (8), neurologice (9), psihiatrice (10) etc.

Cu o fiziopatologie complexă, principalele mecanisme implicate în infecția cu virusul SARS-CoV-2 sunt cele imunologice și hematologice, în formele severe de boală generându-se acea producție exagerată de interleukine

Autor de corespondență:

Dr. Cristina Munteanu
E-mail: munteanucri@gmail.com

supranumită furtună de citokine (11,12); ceea ce urmează este un răspuns inflamator grav și serioase probleme de coagulare prin activarea cascadei coagulării (13).

Deși populația pediatrică și adulții tineri fac forme predominant asimptomatice sau ușoare, acest lucru nu constituie o regulă, existând cazuri care au evoluat cu sindrom acut de detresă respiratorie (ARDS) sau disfuncție multiplă de organ (MODS) (14,15).

La aproape un an de la apariția declarată oficial a primelor cazuri de infecție cu noul coronavirus în Wuhan, China, lumea medicală nu deține încă un tratament eficient și etiologic. Se utilizează tratament suportiv și simptomatic. Opțiunile actuale de tratament sunt medicamente cu efect antiviral precum antimalaricele de tipul hidroxiclorochinei (16), inhibitorii de protează utilizați în tratamentul infecției HIV de tipul combinației lopinavir-ritonavir (Kaletra), alte antivirale de tipul remdesivir, favipiravir (17) ș.a. Opțiunile mai noi de tratament includ tratament cu plasmă de la persoane convalescente (18), anticorpi monoclonali anti-receptor IL-6 (sarilumab, tocilizumab), anticorpi monoclonali anti-IL-6 (siltuximab) sau antagoniști de receptori de IL-1 (Anakinra) (19,20). Vaccinul încă se află în stadiul studiilor clinice (21). De asemenea, o serie de micronutrienți precum vitamina C, vitamina D, vitamina A, vitamina E, zincul, seleniul, acizii grași Omega-3 ș.a. au fost sau sunt evaluați în ceea ce privește beneficiul adus în infecția cu virusul SARS-CoV-2 (22,23).

În absența unui tratament etiologic și a multiplelor efecte adverse ale tratamentelor încercate până acum (24-29), preocupările cercetătorilor s-au orientat și spre tratamentele alternative în încercarea de a găsi un tratament eficient împotriva infecției cu virusul SARS-CoV-2. Preocupările pentru un tratament alternativ pe bază de plante sunt realizate îndeosebi de țări care au o orientare spre medicina alternativă precum China și alte state orientale sau statele africane. Astfel, în luna septembrie 2020, experții OMS au aprobat un protocol pentru testarea unor medicamente bazate pe plante în tratamentul COVID-19 în cadrul unor studii clinice care se vor derula în Africa (30).

OBIECTIVE

Obiectivul acestui studiu a fost identificarea unor metode alternative de prevenție și tratament în COVID-19.

MATERIAL ȘI METODĂ

Am căutat articole și studii științifice care să identifice plante și fitocompuși cu acțiune antivirală în infecția cu virusul SARS-CoV-2 în bazele electronice de date

PubMed, ScienceDirect și Google Academic în perioada 1 ianuarie 2020 - 30 octombrie 2020. Am identificat astfel numeroase studii, *in silico* și *in vitro*, mai puțin studii clinice, care au avut ca subiect de cercetare plante sau compuși activi din plante cu acțiune antivirală în infecția cu virusul SARS-CoV-2. De asemenea, am identificat studii care au avut ca subiect de cercetare acțiunea antivirală a propolisului, studii pe care le-am inclus în cercetarea noastră, apiterapia constituind, alături de fitoterapie, una dintre principalele metode tradiționale de tratament. Nu am inclus în cercetarea noastră materialele care făceau referire la microbiota intestinală și la nutriție în prevenția infecției cu SARS-CoV-2 și ameliorarea simptomatologiei COVID-19. De asemenea, nu am inclus materialele la care se specifică faptul că nu au trecut prin procedura de peer review.

REZULTATE ȘI DISCUȚII

Țintele farmacologice în tratamentul infecției cu virusul SARS-CoV-2 sunt anumite proteine implicate în procedeul de replicare al virusului, precum: 3CLpro (Mpro), PLpro, helicaza, RdRp (ARN polimeraza ARN-dependentă), proteina S (29) ș.a. De asemenea, deoarece virusul pătrunde în celulele gazde utilizând enzima 2 de conversie a angiotensinei, a fost investigată și relația cu angiotensin convertaza 2 (ACE2).

Cercetările bazate pe plante și pe compușii lor bioactivi au selectat în primă instanță plante medicinale cu recunoscute proprietăți antivirale pe virusuri precum Influenza A și B, herpes virusuri (herpes simplex tip 1 și 2, virusul varicelo-zosterian, citomegalvirus, Epstein-Barr), virusuri hepatitice, MERS-CoV, SARS-CoV (31-38) etc. Ulterior, cercetările au fost aprofundate prin testarea *in silico* a aceluiași ținte farmacologice vizate și în tratamentele clasice.

Screening-ul pe scară largă al plantelor medicinale în vederea identificării compușilor antivirali activi datează încă din anul 1952 (39). Dintre plantele cu recunoscute proprietăți antivirale, menționăm coacăzul negru (40-42), echinacea (43-45), salvia (46), ceaiul verde (47,48), cuișoarele (49,50), busuiocul (51), cătina (52), usturoiul (53), ceapa (54,55), ghimbirul (49,56,57), turmericul (58), pătlagina (59), aloea (60), pelinul dulce/pelinița (61), extractul din semințe de struguri (62), frunzele de măslin (63), lemnul dulce (64), ciupercile de tipul Maitake (65), Shiitake (66), dar și alte specii (67,34), o serie de alge (68), plante chinezești (69), plante indiene (70,71), lista rămânând deschisă. Dintre produsele apicole, propolisul este documentat a avea acțiune antivirală (72,73).

Deoarece cercetările efectuate pe plantele medicinale au descoperit în componența acestora compuși activi de ordinul zecilor și sutelor (74), oamenii de știință au încercat să izoleze acei fitocompuși cu potențiale

acțiuni farmacologice și efecte adverse minime. Dintre compușii activi din plante cu acțiuni antivirale, se remarcă astfel quercetina (75,76), andrografolida (77), acidul glicirizic (78), baicalina (79,80), luteolina (81,82), resveratrolul (83,84), curcumina (85-87), eugenolul (88), artemisinina (89), galatul de epigallocatechină (90) hesperitina (91), antocianina (92) și multe altele.

Au fost realizate screening-uri computerizate pe numeroase plante, mai precis pe fitocompușii activi din acestea, pentru a prezice interacțiunile dintre diferite substanțe (fitocompuși sau medicamente) și proteinele SARS-CoV-2. Astfel, a putut fi determinată afinitatea de legare a diferitelor substanțe față de țintele moleculare ce prezintă interes în contextul noii pandemii și au putut fi subliniate proprietățile antivirale ale compușilor activi din diverse plante.

O serie de medicamente pe bază de plante chinezești și fitocompuși cu acțiune antivirală, cu potențial de a inhiba virusul SARS-CoV-2, au fost evaluate (93) vizând proteine precum proteina S (Spike), 3CLpro, PLpro, RdRp și angiotensin convertaza 2 (ACE2). Fitocompușii analizați în studiul la care facem referință sunt: quercetina, andrografolida, acidul glicirizic, baicalina, luteolina și extractul alcoolic de paciuli. Studiul a prezis afinitățile de legare dintre acești compuși și țintele farmacologice care vizează virusul SARS-CoV-2. Astfel, în urma testelor efectuate, s-a dovedit *in silico* faptul că quercetina, andrografolida (izolată din *Andrographis paniculata*), glicirizina (izolată din lemnul dulce/*Glycyrrhiza glabra*), baicalina (izolată din *Scutellaria baicalensis*), extractul alcoolic de paciuli și luteolina inhibă 3CLpro în special, dar și celelalte proteine: PLpro, RdRp, proteina S, având potențial terapeutic în infecția cu virusul SARS-CoV-2.

Următorul studiu (94) reprezintă o revizie de literatură sistematică și metaanaliză, care a evaluat studii controlate randomizate ce au determinat eficacitatea în COVID-19 a medicinei chinezești bazate pe plante. 18 studii s-au încadrat în criteriile de includere, 5 studii multicentrice și 13 monocentrice – studii realizate în anul 2020 în China și publicate în limba chineză (cu excepția unuia singur, publicat în limba engleză). 31 de medicamente chinezești bazate pe plante au fost utilizate în această revizuire. Cel mai des utilizate plante sunt: rădăcina de lemn dulce (Gancao, *Radix Glycyrrhizae*) (48,39%), rădăcina de *Scutellaria* (Huangqin, *Radix Scutellariae baicalensis*) (35,48%), rizomul de *Pinellia* (Banxia, *Rhizoma Pinelliae tematae*) (35,48%), fructul de *Forsythia* (Lianqiao, *Fructus Forsythiae suspensae*) (32,26%) și semințele de caise amare (Kuxingren, *Semen Armeniacae amarum*) (32,26%). Ca modalitate de prezentare a remediilor, se remarcă: decoctul (54,84%), urmat de granule (22,58%), forma injectabilă (12,90%), lichid pentru administrare orală (6,45%), capsulă (6,45%) și tabletă (3,23%). Eficacitatea tratamente-

lor a fost evaluată într-o metaanaliză prin îmbunătățirea semnificativă a imaginilor CT-ului pulmonar (13 studii, n = 1402; RR = 1,23; IC 95%: 1,15-1,32; I² = 31%, P < 0,00001). De asemenea, rata de vindecare a înregistrat o îmbunătățire semnificativă la cei tratați cu remediile pe bază de plante chinezești (7 studii, n = 1523; RR = 1,18; IC 95%: 1,13-1,24; I² = 24%, P < 0,00001) și s-a remarcat o reducere semnificativă a duratei de spitalizare (2 studii, n = 119; WMD: -1,99; IC 95%: -3,28 până la -0,70; I² = 0%, P = 0,002), a simptomelor clinice (febră, tuse, oboseală) și a markerilor inflamatori.

O formulă – Qing Fei Pai Du Tang (QFPDT) – utilizată în medicina chineză, care include 21 de plante, a fost raportată (95) a fi eficientă în COVID-19 în 10 provincii din China continentală. În acest studiu au fost analizate plante precum *Ephedra sinica*, *Bupleurum chinense*, *Pogostemon cablin*, *Cinnamomum cassia*, *Scutellaria baicalensis*, cu acțiune antivirală și imunomodulatoare, implicate în prevenirea furtunii de citokine și reglarea ACE2.

Două flavone și o triterpenă au fost analizate (96) ca fiind eficiente împotriva SARS-CoV-2, prezentând în simularea computerizată efectuată o energie de andocare mai mică comparativ cu medicamentul antiviral Indinavir. Acești trei fitocompuși propuși pentru cercetări suplimentare sunt: sodwanona B obținută din speciile sud-africane ale buretelui marin *Axinella sp.*, kemferol (regăsit în alimente precum varză, broccoli, roșii, fasole, struguri sau în plante medicinale precum *Ginkgo biloba*, *Tilia spp.*, *Acacia nilotica*) și ciclomulberrina din *Morus alba L.*

Medicina tradițională chineză apare din nou în interesul cercetătorilor (97) cu un remediu utilizat în tratarea infecțiilor acute ale tractului respirator superior și inferior – capsulele Shufeng Jiedu (SFJDC). Cele opt plante din compoziția remediei – *rhizoma Polygoni cuspidati*, *fructus Forsythiae*, *radix Isatidis*, *radix Bupleuri*, *herba Patriniae*, *herba Verbenae*, *rhizoma Phragmitis* și *radix Glycyrrhizae* – au demonstrat efecte imunomodulatoare și antiinflamatorii prin mecanisme multiple, constituind un remediu cu potențial antiviral în infecția COVID-19.

Un studiu retrospectiv (98) a analizat efectul granulelor Jinhua Qinggan asupra pneumoniei cu noul coronavirus la 80 de pacienți cu vârste cuprinse între 15 și 86 de ani, diagnosticați în perioada 24 ianuarie-17 februarie 2020 în Beijing YouAn Hospital. Dintre aceștia, grupul experimental (44 de pacienți) a primit granule Jinhua Qinggan în termen de 24 de ore de la internare, în timp ce grupul de control (36 de pacienți) fie nu a primit granule Jinhua Qinggan, fie a luat granulele pentru mai puțin de 2 zile. Studiul a comparat durata detectării acidului nucleic viral în cele două grupuri și timpul de recuperare pulmonară prin modificarea imaginilor la CT toracic, ambele mai mici în grupul experi-

mental – ceea ce demonstrează eficiența utilizării acestui remediu la pacienții cu infecție COVID-19.

Un alt studiu retrospectiv (99) a analizat evoluția unui număr de 36 pacienți internați în perioada 17 ianuarie 2020 - 28 ianuarie 2020 în The Fifth Affiliated Hospital of Sun Yat-sen University din Zhuhai, Guangdong, China. Studiul a urmărit eficacitatea remediilor bazate pe plante (NMH), astfel încât din cei 36 au fost selectați 22 pacienți și au fost create două grupuri, grupul experimental NMH (11 pacienți), care a beneficiat de tratament combinat NHM cu tratament medical occidental standard, și grupul de control (11 pacienți), care a beneficiat doar de tratamentul medical standard. Durata febrei a fost mai mică în grupul NMH, numărul cazurilor cu diaree mai mic și îmbunătățirea imaginii CT toracic a fost constatată într-o perioadă mai scurtă în grupul experimental comparativ cu cel de control. Studiul concluzionează faptul că remediile bazate pe plante pot îmbunătăți simptomele clinice ale pacienților cu COVID-19 și ar putea fi eficiente în tratarea COVID-19, fiind necesară efectuarea unui studiu clinic mai larg, controlat randomizat prospectiv.

Proprietățile plantei indiene *Tinospora cordifolia*, utilizată frecvent în medicina ayurvedică, au fost investigate prin screening computerizat (100). Mai exact, au fost evaluați fitocompușii berberină, β -sitosterol, colină, tetrahidropalmatină și octacosanol privind proprietățile lor de inhibare asupra 3CLpro. Berberina a prezentat cel mai bun potențial de inhibare al 3CLpro, urmată de β -sitosterol, octacosanol, tetrahidropalmatină, colină.

Tinospora cordifolia (Guduchi/Giloy) a constituit subiectul unor cercetări (101) și alături de alte plante indiene precum busuiocul (*Ocimum sanctum*/Tulsi) și *Withania somnifera* (Ashwagandha). Studiul de andocare moleculară la care ne referim a arătat șase inhibitori probabili împotriva Mpro, extrași din aceste plante medicinale: doi din *Withania somnifera* (withanosida V și somniferina), unul din *Tinospora cordifolia* (tinocordisida) și trei din *Ocimum sanctum* (vicenina, isorientin 4'-O-glucozid 2''-O-p-hidroxibenzoat și acidul ursolic).

Fitocompușii din Ashwagandha și propolis au fost analizați într-un studiu (102) care a examinat potențialul de legare la proteina Mpro a SARS-CoV-2 al withaferrinei-A, withanonei (withanolide active din Ashwagandha și esterulului fenetic al acidului cafeic (CAPE – ingredient bioactiv al propolisului). Prezentul studiu a prezis o bună afinitate de legare a acestor compuși naturali și potențialul inhibitor al withanonei și CAPE pentru proteaza Mpro a SARS-CoV-2.

Potențialul unor flavonoide prezente în propolis de a se lega de receptorii ACE2 a fost investigat *in silico* (103), cuantificând constantele de legare ale acestora. Flavonoidele analizate au fost: acidul cafeic, esterul fenetic al acidului cafeic, crisina, galangina, miricetina, rutina, hesperitina, pinocembrina, luteolina și querce-

tina. Studiul concluzionează că aceste substanțe prezintă afinitate de legare bună și reprezintă un potențial terapeutic în tratamentul COVID-19.

Propolisul și Ashwagandha au constituit subiectul unui alt studiu (104), care a demonstrat potențialul inhibitor asupra proteazei Mpro al fitocompușilor withaferină A, withanonă și al esterului fenetic al acidului cafeic.

32 de condimente și plante naturale au fost examinate (105), folosind procedeul de andocare moleculară, ca inhibitori pentru Mpro. Acidul salvianolic A (din *Salvia officinalis*) și curcumina (din *Curcuma longa*) au prezentat afinități de legare mai bune împotriva Mpro față de lopinavir. Acidul salvianolic A a demonstrat o stabilitate complexă mai mare decât curcumina sau lopinavirul.

Planta indiană *Azadirachta indica* (Neem) a fost investigată într-un studiu (106) care a evaluat 19 compuși extrași din frunze (quercetina, nimbosterol/ β -sitosterol, nimbolid), flori (acid palmitic, acid oleic, linoleic acid), scoarță (margocin, nimbidiol, nimbiona) și semințe (azadiradiona, fraxinellona, salannina, salannol, vepin, azadirona, gedunina, azadirachtina H, nimbina, desacetilgedunina); aceștia au fost testați prin simulare computerizată și au demonstrat acțiunea asupra PLpro. Dintre cei 19 enumerați anterior, desacetilgedunina (DCG) a prezentat cea mai mare afinitate de legare față de PLpro. În acest studiu, desacetilgedunina a prezentat o afinitate de legare mai mare decât toate medicamentele cunoscute și active utilizate: clorochina, hidroxiclorochina, remdesivirul, ribavirina (tribavirină), favipiravirul (avigan), ritonavirul, nitazoxanida.

Un alt studiu pivitor la Neem (107) a utilizat metode de andocare și simulare computerizată pentru a identifica inhibitori ai proteinei membranare (M) și de înveliș (E) din SARS-CoV-2. Dintre cei 70 de fitocompuși ai plantei medicinale *Azadirachta indica* (Neem) analizați prin procedee de andocare moleculară, nimocina și nimbolina A au demonstrat capacitatea de a inhiba activitatea proteinelor de înveliș (perturbând activitatea canalelor ionice) și membranare ale SARS-CoV-2.

Rolul canalelor ionice ale proteinei E de înveliș a fost studiat și în alte materiale (108), studiile efectuate până acum sugerând că activitatea acestor canale ionice este necesară pentru propagarea virusului. Fitomolecule precum belachinal, bacaflavanona E și vibsanol B au fost documentate (109) ca având rol în restricționarea canalelor ionice ale proteinei E de înveliș a SARS-CoV-2, reducând mișcarea de îndoire a membranei și diminuând astfel patogeneza virusului.

Planta indiană *Justicia adhatoda* a constituit subiectul unei alte cercetări (110), care a identificat în frunzele acesteia șase alcaloizi (vasicolină, vasicolinonă, vasicinonă, vasicină, adatodină și anizotină) care interacționează cu proteina Mpro a SARS CoV-2. Dintre

aceștia, anizotina este compusul care a interacționat cel mai puternic, complexul Mpro-anizotină fiind mai stabil decât complexul Mpro-darunavir/lopinavir. Din aceste motive, anizotina a fost propusă pentru a inhiba activitatea proteolitică a proteazei Mpro.

Zece plante indiene au fost investigate (111) în ceea ce privește acțiunea fitocompușilor lor asupra Mpro și a proteinei S a noului coronavirus, precum și a receptorului ACE2. S-au remarcat cucurbitacina E, orientina, bis-andrografolida, cucurbitacina B, isocucurbitacina B, vitexina, berberina, acidul brionolic, piperina și magnoflorina cu proprietăți inhibitoare virale.

Broussonetia papyrifera (dud japonez) a fost analizată într-un studiu *in silico* (112), care a identificat în componența sa polifenoli cu rol inhibitor pentru proteaza Mpro/3CLpro a SARS-CoV-2. Studiul a plecat de la raportările deja existente ale eficienței polifenolilor din *Broussonetia papyrifera* în interacțiunea cu proteazele SARS-CoV și MERS-CoV (113). Simulările dinamicii moleculare au arătat că toate complexe Mpro-polifenol analizate au prezentat o afinitate de legare mai mare și, în concluzie, sunt mai stabile decât complexul Mpro-darunavir/lopinavir.

Opt diterpene (18-hidroxiferruginol, hinokiol, ferruginol, 18-oxoferruginol, O-acetil-18-hidroxiferruginol, metil dehidroabietat, acid izopimaric, kayadiol) și patru biflavonoide (amentoflavonă, bilobetină, ginkgetin, sciadopitysină) din frunzele plantei *Torreya nucifera* au fost evaluate (114) ca potențiali inhibitori ai proteazei Mpro a SARS CoV-2. Studiul a relevat faptul că trei biflavonoide ale *T. nucifera* (amentoflavona, bilobetina și ginkgetinul) au o afinitate de legare mai puternică decât inhibitorul N3 și lopinavir față de Mpro și pot acționa astfel ca inhibitori pentru SARS-CoV-2.

Proprietatea unor fitoestrogeni de a inhiba virusul SARS-CoV-2 a fost investigată (115) prin testarea moleculelor din plante în relația cu proteina de șoc termic A5 de la suprafața celulelor (HSPA5). Rezultatele cercetării arată o afinitate de legare ridicată pentru fitoestrogeni (diadiazina, genisteina, formonteina și biocianina A din *Cicer arietinum* – năut), acid clorogenic (găsit în cafea), acid linolenic (extras din uleiurile vegetale precum canola, soia, semințe de in, măslina și unele nuci), acid palmitic, acid cafeic (găsit în multe surse, inclusiv fructe de pădure, ierburi, ciuperci și boabe de cafea), hidroxitirozol (găsit în uleiul de măslina extravirgin), acid cis-p-cumaric (găsit în ciuperci, alune, roșii și usturoi), cinamaldehydă (găsită în *Cinnamomum verum*), timochinonă (semințe de *Nigella sativa*).

Planta de ceai (*Camellia sinensis* L.) a constituit obiectul unui studiu (116) ce a selectat moleculele bioactive din componența sa cu acțiune inhibitoare asupra proteazei Mpro a SARS-CoV-2. Fitomoleculele oolonghomobisflavan-A, teasinensin-D și teaflavin-3-O-gallat au prezentat în simularea computerizată realizată sco-

ruri de andocare mai mari decât medicamentele atazanavir, darunavir și lopinavir.

De asemenea, opt polifenoli din ceaiul verde au fost investigați (117) într-un studiu *in silico* ca potențiali inhibitori ai proteazei Mpro. Dintre aceștia, trei – și anume epigallocatechin gallat (EGCG), epicatechin gallat (ECG) și galocatechin-3-gallat (GCG) – au prezentat o afinitate de legare mai mare decât inhibitorul de protează N3.

Flavonoidele din ceaiul verde (*Camellia sinensis*) au fost selectate într-un alt studiu (118), care a urmărit testarea rolului acestora în procesul de legare al glicoproteinelor SARS-CoV-2 de receptorul celulei gazdă ACE2. Dintre moleculele selectate, epigallocatechin gallat (EGCG), teaflavin digallat (TFDG) și teaflavin monogallat (TFMG) au demonstrat o afinitate mult mai mare față de proteina virală S în comparație cu hidroxiclorochina.

Câteva metaboliți naturali secundari, între care delphinidin 3,5-diglucozid, scutellarein 7-glucozid, avicularina și acidul 3,5-di-O-galloylshikimic, au fost analizați *in silico* (119) în ceea ce privește afinitatea de legare față de proteaza Mpro a noului coronavirus și receptorul ACE2 al celulei gazdă. Fitocompușii au prezentat afinitate de legare bună, însă cercetarea subliniază o biodisponibilitate orală slabă a acestora, sugerând necesitatea încorporării acestora în nano/microparticule enterorezistente.

Plantele medicinale africane au ridicat și ele interesul cercetătorilor într-un studiu (120) care a analizat 62 alcaloizi și 100 terpeni ca potențiali inhibitori ai 3CLpro. Dintre aceștia, șapte (10-hidroxiusambarensină, criptoquindolină, 6-oxoisoiguesterină, 22-hidroxihopan-3-onă, criptospirolepină, izoiguesterină, acid 20-epi brionolic) au prezentat afinitatea de legare cea mai bună pentru 3CLpro în procedeele de simulare computerizată.

Câteva plante marocane au fost analizate (121) ca inhibitori împotriva proteazei principale a SARS-CoV-2. Dintre cele 67 de molecule naturale analizate, trei – crocina (*Crocus Sativus* L.), digitoxigenina (*Nerium Oleander*) și β -eudesmol (*Lauris Nobilis* L.) – au fost propuse ca inhibitori ai noului coronavirus, cu o afinitate de legare bună față de proteaza principală a SARS-CoV-2.

Studiul următor (122) a selectat 40 de fitocompuși cu acțiune antivirală, urmărind să demonstreze prin procedee de andocare moleculară interacțiunea acestora cu proteaza principală a SARS-CoV-2. Din numărul inițial de compuși s-au remarcat hipericina, cianidina 3-glucozida, baicalina, glabridina și α -cetoamida-11r, care ar putea fi utilizate ca inhibitori pentru 3CLpro.

O serie de fitocompuși din plante și condimente indiene, precum și un preparat ayurvedic Anupana, au fost urmăriți într-un studiu *in silico* (123) ca potențiali

inhibitori ai proteinelor SARS-CoV-2 și ai angiotensin convertazei 2. Rezultatele de andocare și simulare computerizată au indicat faptul că epicatechina, embelina, hesperidina, cafestolul, murrayanina și murrayaquinona-A prezintă o eficacitate mai mare a inhibării proteinelor noului coronavirus decât hidroxiclorochina, remdesivirul și ribavirina. Preparatul Anupana a fost inclus în studiu datorită faptului că are în componență epicatechină, hesperidină și mangiferină. Cei cinci inhibitori enumerați anterior se regăsesc în plante și condimente precum: mentă, ceai, frunze de curry, cacao, citrice, struguri, piper negru fals (*Embelia ribes*).

Un alt material (124), de data aceasta un studiu *in vitro*, ne demonstrează efectul antiviral al remdesivirului, lopinavirului, homoringtoninei și emetinei împotriva virusului SARS-CoV-2. Remdesivirul inhibă replicarea SARS-CoV-2 în celulele Vero-E6 cu EC 50 la 23,15 μM. Lopinavirul inhibă replicarea SARS-CoV-2 cu EC 50 la 26,63 μM. Homoharringtonina și emetina inhibă replicarea SARS-CoV-2 cu EC 50 la 2,55 și respectiv 0,46 μM. În acest studiu, s-a observat *in vitro* o acțiune sinergică a combinației remdesivir – emetină, cu obținerea unei inhibări de 64,9% a randamentului viral.

100 de polifenoli naturali au fost selectați pentru a evalua (125) prin andocare moleculară potențialul lor de a acționa ca inhibitori ai RdRp a SARS-CoV-2. Dintre polifenolii selectați, teaflavina, teaflavin-3'-O-galat, teaflavin-3'-gallat, teaflavin 3,3'-digalat, hesperidina, EGCG, miricetina și quercetagina au prezentat o afinitate bună de legare față de RdRp. În plus, EGCG (polifenol din ceaiul verde), teaflavin-3'-O-galat, teaflavin-3'-galat și teaflavin 3,3'-digalat posedă o afinitate de legare mai bună decât remdesivirul față de RdRp.

Lemnul dulce este planta care a trezit atenția a numeroși cercetători, fapt care se reflectă în studiile rezultate (126-137). Acidul glicirizic izolat din o varietate chinezească a lemnului dulce (*Glycyrrhiza uralensis Fisch.*) a prezentat un scor de andocare bun în simulările computerizate efectuate (126) și a influențat interacțiunea dintre proteina S și ACE2, sugerând astfel o activitate antivirală față de SARS-CoV-2.

20 de molecule active din lemnul dulce au fost investigate (127) privind interacțiunea cu proteina țintă a SARS-CoV-2. Dintre aceștia, șase fitocompuși – acid glicirizic, izolicviritin-apiozidă, glasperină A, lichiritină, 1-metoxifazolidină și hedisarimcumestan B – au prezentat o bună afinitate față de proteina virală Mpro, recomandându-le astfel ca o alternativă în terapia împotriva COVID-19.

Un alt material (128) descrie simulările computerizate efectuate pe molecule active din lemnul dulce împotriva diferitelor ținte proteice ale noului coronavirus precum proteina S și Nsp15. Conform acestui studiu, acidul glicirizic, dehidroglasperina C, licviritina, glyasperina A, izolicviritin-apiozida și licocalcona D au pre-

zentat cele mai bune energii de legare, majoritatea mai bune decât ribavirina și lopinavirul. În plus, acidul glicirizic a perturbat conexiunea virusului cu receptorul ACE-2 la pătrunderea în celula gazdă, în timp ce glasperina A a inhibat procesul de replicare a virusului după intrarea acestuia în celulă – ceea ce le recomandă a fi soluții utile împotriva COVID-19. Acidul glicirizic a demonstrat proprietăți inhibitoare împotriva proteinei S a SARS-CoV-2 și într-un alt studiu (129), fiind recomandat a fi utilizat în tratarea COVID-19.

Un studiu clinic randomizat (130), de această dată, a investigat efectele extractului din rădăcina de lemn dulce (*Glycyrrhiza glabra L.*), comparativ cu regimul terapeutic obișnuit abordat la pacienții cu COVID-19 confirmat, cu simptome moderate. Studiul s-a desfășurat la Spitalul Shahid Mohammadi, Bandar Abbas, Iran, și a inclus un total de 60 de participanți. Recrutarea a început pe 30 iulie 2020 și se preconiza că va fi finalizată până pe 30 octombrie a.c. La data întocmirii cercetării noastre, încă nu a fost publicat rezultatul acestui studiu, pe care îl așteptăm cu interes.

Un alt material (131), care a acordat atenție glicirizinei din lemnul dulce, menționează două studii clinice înregistrate pe site-ul Chinese Clinical Trial Registry. Primul (132) este un studiu clinic intervențional (ChiCTR2000029768), care a inclus 60 pacienți cu pneumonie în cadrul COVID-19, cu vârste cuprinse între 18 și 75 ani, cărora li s-au administrat *per os* 3 capsule enterice de 150 mg glicirizină (glicirizinat de amoniu)/zi în combinație cu 1 tabletă de 500 mg vitamina C/zi. Al doilea studiu (133) a inclus 100 pacienți (ChiCTR2000030490) cărora li s-au administrat *per os* capsule enterice de glicirizină (nu se precizează doza) și apă hidrogenată.

154 limonoide și triterpene din neem, tulsii, citrice, lemn dulce și măslina au fost analizate (134) prin simulare computerizată ca potențiali inhibitori ai proteinelor țintă ale SARS-CoV-2: 3CLpro, PLpro, SGp-RBD (domeniul de legare la receptorul glicoproteinei), RdRp și ACE2. Rezultatele au demonstrat faptul că fitocompuși precum acidul glicirizic, limonina, 7-deacetyl-7-benzoylgedunina, acidul maslinic, acidul corosolic, obacunona și acidul ursolic s-au dovedit a fi eficienți împotriva proteinelor țintă ale SARS-CoV-2.

Un alt studiu (135) a investigat acțiunea antivirală a derivaților de resveratrol împotriva activității PLpro și RdRp, concluzionând că toți derivații au scoruri de andocare bună și proprietăți inhibitoare virale, ce îi recomandă ca remedii în infecția COVID-19.

Glicirizina, triptantrina, reina și berberina au fost investigate într-un alt material (136) prin metode de simulare computerizată, cercetarea dovedind faptul că aceste fitomolecule prezintă un grad mare de interacțiune cu proteaza virală Mpro, ceea ce le recomandă ca potențiali inhibitori ai proteazei principale a noului coronavirus.

Nu în ultimul rând, merită să amintim cercetările (137) efectuate pentru crearea unor măști din materiale biodegradabile în prevenirea răspândirii noului coronavirus. Prezentul studiu a urmărit proiectarea și fabricarea unei măști antivirale din trei straturi, folosind extract din rădăcină de lemn dulce; lemnul dulce conține acid glicirretinic și glicirizină, cu proprietăți antivirale. Studiul a demonstrat proprietățile de captare și inhibare ale rădăcinii de lemn dulce asupra coronavirusului. Dimensiunea porilor de 75 nm este mai mică decât dimensiunea SARS-CoV-2, fapt care o recomandă în prevenirea răspândirii virusului.

Nouă flavone și o saponină, izolate din planta africană *Cleome amblyocarpa*, au fost studiate într-o altă cercetare (138), prezentând afinitate de legare bună față de proteaza principală a virusului și moduri de legare mai bune decât inhibitorul N3.

Următorul studiu (139) analizează fillirina (KD-1), un ingredient extras din planta *Forsythia suspensa*, cu dovedite proprietăți antiinflamatoare. Studiul a evaluat *in vitro* eficiența antivirală și antiinflamatoare a KD-1 împotriva unui izolat clinic de SARS-CoV-2 și a coronavirusului uman 229E (HCoV-229E) pentru a explica mecanismele de tratament ale inflamației induse de virus. Rezultatele au demonstrat că KD-1 a exercitat un efect antiviral asupra SARS-CoV-2 și HCoV-229E, inhibând replicarea într-o manieră dependentă de doză. De asemenea, KD-1 a inhibat puternic expresia citokinelor proinflamatorii *in vitro* și a scăzut semnificativ expresia proteinelor cheie legate de calea de semnalizare NF-κB.

37 de compuși vegetali, izolați din remediile ayurvedice Kabasura Kudineer Chooranam și JACOM, au fost analizați *in silico* (140), rezultatul studiului concluzionând că nouă dintre acești compuși (magnoflorină, 5-hidroxi-7,8-dimetoxiflavanonă, tinospononă, cirsimaritină, crisoeriol, 6-metoxigenkwanină, vasicinonă, quercetină și luteolină) au cea mai mare afinitate de legare cu proteina S a SARS-CoV-2. Pe baza acestor cercetări, șase plante medicinale (*Sida acuta*, *Adhatoda vasica*, *Andrographis paniculata*, *Tinospora cordifolia*, *Costus speciosus*, *Plectranthus ambonicus*) care conțin acești nouă compuși au fost propuse pentru un preparat numit „SNACK-V” cu proprietăți inhibitoare în lupta cu noul coronavirus.

Biscoclaurina, norreticulina, amentoflavona, licoricidina și miricetina au constituit obiectul cercetării într-un alt studiu *in silico* (141), dintre acestea remarcându-se în special biscoclaurina și norreticulina, biscoclaurina demonstrând o afinitate de legare mai mare pentru țintele 3CLpro și PLpro, în timp ce norreticulina pentru PLpro și proteina S.

Nigella sativa (chimen negru), *Trigonella foenum-graecum* (schinduf) și *Anona muricata* (graviola), plante medicinale cu proprietăți antivirale dovedite, au fost examinate într-un studiu (142) care a analizat 38 mole-

cule active. Dintre acestea, opt – apigenină, kemferol, luteolină, ditimochinonă, naringenină, nornuciferină, quercetină și nigelidină – au dovedit o bună activitate inhibitoare față de 3CLpro.

Nigella sativa a trezit atenția cercetătorilor într-un studiu clinic (143), care a investigat eficacitatea suplimentării cu ulei de chimen negru la pacienții cu boală coronariană ușoară în cadrul COVID-19. Au fost selectați pentru prezentul studiu pacienți cu COVID-19 formă ușoară (cu simptome de infecție a tractului respirator superior în absența semnelor clinice sau radiologice ale pneumoniei). Recrutarea a fost începută pe 21 mai 2020, iar data de finalizare preconizată este 31 decembrie 2020.

Un studiu efectuat pe plante medicinale arabe (144) relevă faptul că acidul betulinic, silibinina, acidul oleonolic și epigallocatechin-3-galat au demonstrat prin procedee de simulare virtuală afinitate mai mare față de proteaza Mpro decât inhibitorul N3, clorochina și hidroxiclorochina. De asemenea, atropina, apigenina, quercetina și shogaolul au prezentat o energie de legare mai mică decât clorochina și hidroxiclorochina, dar mai mare decât N3.

Embelina din *Lysimachia punctata* și *Embelia ribes* a fost evaluată (145) în ceea ce privește capacitatea de inhibare asupra proteazei 3CLpro, demonstrând proprietăți antivirale pe SARS-CoV-2.

65 de compuși din plante medicinale africane cu proprietăți antivirale au fost selectate (146) pentru a fi investigate *in silico* în ceea ce privește potențialul lor terapeutic în contextul pandemiei actuale. 3-galoilcatechina, proantocianidina B1 și luteolina 7-galactozida – regăsite în migdale (*Terminalia catappa*), struguri (*Vitis vinifera*) și verbenă comună (*Verbena officinalis*) – se remarcă în acest studiu ca potențiali inhibitori ai SARS-CoV-2.

Un alt studiu (147) a investigat *in silico* fitocompușii din *Asparagus racemosus*, demonstrând că asparosida-C, shatavarina-I, asparosida-D, ahatavarina-X și racemosida-A prezintă cele mai scăzute energii libere de legare la receptorul proteinei S a SARS-CoV-2, în timp ce asparosida-C, asparosida-F, rutina, asparosida-D, racemosida-A – cu Nsp15. Studiul de andocare sugerează că asparosida-C prezintă interacțiuni de legare favorabile și scoruri bune de andocare în comparație cu medicamentul de referință remdesivir.

Sute de fitocompuși din zece plante medicinale (*Rheum emodi*, *Thymus serpyllum*, *Cymbopogon citratus*, *Moringa oleifera*, *Thalictrum foliolosum*, *Berberis aristata*, *Piper nigrum*, *Allium sativum*, *Myristica fragrans* și *Zanthoxylum armatum*) au fost investigați *in silico* (148) ca potențiali inhibitori ai fosfoproteinei nucleocapsidice a SARS-CoV-2. Dintre numeroșii compuși analizați, emodina, aloe-emodina, antrrarufina, alizarina și dantronul (*Rodium emodi*) au prezentat o bună

afinitate de legare la toate cele trei situsuri active diferite ale domeniului N-terminal al proteinei nucleocapsidei SARS-CoV-2 și pot preveni asamblarea particulelor virale, fapt care le indică drept molecule cu potențial antiviral în infecția cu SARS-CoV-2.

Mai mulți derivați de antocianină au fost analizați (149) ca potențiali agenți antivirali împotriva proteazei Mpro a SARS-CoV-2. Șase dintre numeroșii compuși analizați au prezentat rezultate de andocare bune și proprietăți inhibitoare asupra Mpro.

Într-un alt studiu (150), fitocompuși precum acidul asiatic, avicularina (quercetina-3-O- α -L-arabinofuranozida), guajaverina (quercetina 3-arabinopiranozidă) și withaferina au fost analizați privind activitatea împotriva proteazelor principale ale SARS-CoV-2, demonstrând energii minime de legare și scor de andocare bun.

Efectele ghimbirului au fost investigate într-un studiu clinic randomizat, dublu-orb, controlat cu placebo (151), care a urmărit efectele acestuia asupra manifestărilor clinice și a caracteristicilor paraclinice ale pacienților cu sindrom respirator acut sever datorat infecției COVID-19. Studiul s-a desfășurat la Spitalul Shahid Mohammadi, Bandar Abbas, Iran, pe un lot de 84 participanți împărțiți în două grupuri a câte 42 pacienți. Grupul experimental a beneficiat de tratamentul standard pentru COVID-19, împreună cu comprimatele pe bază de ghimbir în doză de 1000 mg de trei ori pe zi, pentru o perioadă de 14 zile (152). Grupul de control a primit tratamentul standard pentru COVID-19, împreună cu comprimatele placebo de trei ori pe zi pentru o perioadă de șapte zile. Recrutarea a început pe 21 iulie 2020 și se preconiza că va fi finalizată până la 30 octombrie 2020. La data întocmirii acestui material, încă nu au fost făcute publice rezultatele acestui studiu.

Planta *Aframomum melegueta* a fost analizată într-un studiu (153) ce a investigat proprietatea a o sută de metaboliți de a inhiba 3CLpro, Nsp16 și interfața de legare a glicoproteinei de suprafață cu receptorul ACE2. Dintre aceste molecule, diarilheptanoidul (Ietestiuanin A), fenilpropanoidul, flavonoidele (quercetină, apigenină și tectochrysină) au fost identificate ca fiind cu afinitate mare legare la țintele SARS-COV-2.

Un studiu *in silico* (154) a examinat potențialul uleiurilor esențiale în lupta cu noul coronavirus și a urmărit interacțiunea unor componente extrase din acestea cu proteinele cheie ale SARS-CoV-2: Mpro, Nsp15, ADRP, RdRp, rS și hACE2. Astfel, cele mai bune scoruri de andocare le-au demonstrat compuși sesquiterpenici precum α -farnesen, β -farnesen și farnesol. Studiul concluzionează, totuși, că aceste energii de andocare sunt mai slabe comparativ cu energiile de andocare față de alte proteine, ceea ce nu le-ar recomanda ca agenți chimioterapici viabili în infecția cu SARS-CoV-2. Cu toate acestea, componentele uleiurilor esențiale pot acționa

sinergic și uleiurile esențiale pot potența alți agenți antivirali sau pot oferi o diminuare a simptomelor COVID-19.

Plantele medicinale *Momordica charantia* L. și *Azadirachta indica* au fost investigate prin următorul screening virtual (155) în ceea ce privește potențialul lor inhibitor împotriva proteazei Mpro. Dintre cei 86 de fitocompuși, șase – momordicină, deacetylmininenă, margolononă, momordiciodă F2, nimbadiol, 17-hidroxiiazadiradionă – au fost examinați și comparați cu trei medicamente de referință în noul context epidemiologic (remdesivir, hidroxiclorochină și ribavirină), demonstrând interacțiuni puternice și stabile cu resturile de aminoacizi din situsul activ al Mpro. În acest studiu, doi dintre fitoliganzi, momordicina și momordicioda F2, au prezentat o energie liberă de legare mai mare în comparație cu ribavirina, remdesivirul și hidroxiclorochina.

Nicotina și cofeina au fost studiate *in silico* (156) în ceea ce privește interacțiunea proteinei S cu receptorul uman al enzimei de conversie a angiotensinei 2 (ACE2). Simulările computerizate au relevat blocarea eficientă a ACE2 împotriva SARS-CoV-2 de către cofeină și nicotină.

Următorul material (157) a investigat o potențială interacțiune între proteina S a SARS-CoV-2 și sistemul colinergic nicotinic (nAChRs). Sistemul colinergic nicotinic a fost identificat ca fiind un modulator important al răspunsului inflamator, iar acest studiu a precizat o interacțiune directă între SARS-CoV-2 și nAChRs, fapt ce poate perturba activitatea acestor receptori și întreruperea căii antiinflamatorii colinergice.

Un agent hemostatic (Ankaferd Blood Stopper, ABS) – aprobat și utilizat în managementul sângerărilor postchirurgicale sau dentare și pentru vindecarea rănilor inflamatorii ale mucoasei, precum și în mucozita orală severă indusă de chimio/radioterapie la pacienți pediatrici și adulți – a fost analizat într-un studiu (158) privind potențialul său terapeutic în mucozita asociată COVID-19. ABS este un agent hemostatic topic de origine vegetală ce are în compoziție un amestec standardizat de *T. vulgaris*, *G. glabra*, *V. vinifera*, *A. officinarum* și *U. dioica*. Pe baza proprietăților ABS, studiul emite ipoteza utilizării topice a unei soluții diluate pentru gargară în mucozita asociată COVID-19 și chiar utilizarea acesteia prin nebulizare sau administrare pe cale endobronșică în fazele incipiente ale infecției cu SARS-CoV-2 (experiență clinică în hemoragiile mucoasei pulmonare și hemoptizia severă rezistentă controlate prin administrarea endobronșică de ABS). Studii anterioare au demonstrat acțiunea ABS asupra receptorului proteinei C endoteliale (EPCR) și a inhibitorului activatorului plasminogen-1 (PAI-1) în celulele endoteliale ale venei ombilicale umane. Moleculele EPCR și PAI-1 sunt considerate ca asociații PAR (receptori activați cu proteinază) în mai multe condiții patologice. PAR-1 este principalul receptor funcțional al trombinei; el mediază agregarea

plachetară indusă de trombină, precum și interacțiunea dintre inflamație, coagulare și răspunsul fibrotic – aspecte semnificative regăsite în fiziopatologia infecției cu noul coronavirus. Studiul concluzionează că PAR-1 poate reprezenta o potențială țintă terapeutică în tratamentul COVID-19, în timp ce ABS ar putea fi un bun candidat pentru tratamentul COVID-19, datorită efectului său antagonist al PAR-1.

Nu în ultimul rând, următorul material (159) a investigat calea inhalatorie de administrare a unor substanțe volatile în afecțiunile pulmonare și potențialul său în complicațiile la acest nivel asociate COVID-19. Una dintre plantele frecvent utilizate în acest sens este eucaliptul, uleiul esențial de eucalipt fiind menționat în farmacopeile europene și fiind utilizat în mod tradițional ca mucolitic, antiseptic al căilor respiratorii, recomandat în tratamentul astmului, febrei, gripei, bronșitei și tusei convulsive. Eucaliptolul (1,8-cineolul) este principalul monoterpen al uleiului esențial de eucalipt, dovedit în studii *in vitro* cu proprietăți antivirale, bronhodilatatoare, îmbunătățirea clearance-lui mucociliar și inhibarea eliberării de citokine proinflamatorii. Materialul enumeră studii anterioare, *in vitro* și *in vivo*, care au relevat aceste proprietăți în urma administrării orale sau prin nebulizare a eucaliptolului, recomandând această moleculă pentru cercetarea în tratamentul afecției pulmonare din infecția COVID-19.

Au fost propuse soluții bazate pe plante inclusiv pentru fibroza pulmonară post infecție COVID-19, fiind analizate (160) mai multe tipuri de polizaharide cu proprietăți în acest sens. Producția în exces de TGF- β 1 (factorul de creștere și transformare β 1) a fost recunoscută ca fiind cel mai relevant element legat de progresul fibrozei pulmonare. Polizaharide din plante precum *Angelica sinensis*, *Panax ginseng*, *Dendrobium officinale*, *Radix astragalii* au demonstrat diminuarea expresiei TGF și a inflamației alveolare în studii anterioare. Studiul de față a analizat acțiunea unui număr de polizaharide din plante medicinale, din anumite alge și ciuperci și a demonstrat activitatea lor antifibrotică, recomandându-le astfel ca agenți alternativi pentru prevenirea sau tratarea fibrozei pulmonare la pacienții cu COVID-19.

Următorul studiu (161) a explorat posibilitatea producerii RBD al proteinei S și a anticorpului monoclonal anti-SARS-CoV (mAb) CR3022 în planta *Nicotiana benthamiana*. RBD produs de plante a demonstrat le-

garea specifică de ACE2. mAb CR3022 produs din plante a prezentat legare de proteina RBD a SARS-CoV-2, dar nu a reușit să neutralizeze virusul *in vitro*. Dată fiind capacitatea plantelor de a asambla anticorpi și antigeni funcționali, precum și viteza rapidă de producție a proteinelor funcționale, sistemul de exprimare al plantelor pentru producerea rapidă de RBD și mAb CR3022 ar putea fi aplicat în producerea unui vaccin – este concluzia acestei cercetări. Probabilitatea creării unui vaccin pe bază de fitomoleculă, în speță pe nicotină, extrasă din planta *Nicotiana benthamiana*, o rudă apropiată a tutunului, a fost deja lansată (162).

CONCLUZII

În acest material, am încercat să realizăm o prezentare a celor mai interesante și de actualitate studii și articole în ceea ce privește potențialul de acțiune antiviral pe SARS-CoV-2 al numeroși fitocompuși. Din studiile analizate, reiese faptul că fitoterapia poate constitui o metodă alternativă și complementară în prevenția și tratamentul COVID-19, în special la pacienții cu simptomatologie ușoară și moderată. Bibliografia cu siguranță este mult mai vastă, numeroase studii aflându-se încă în procedura de peer review sau în limbi ce nu sunt de circulație internațională. Sperăm ca această incursiune să fi trezit interesul și înclinația cercetătorilor și pentru fitoterapie, ca aliat în lupta comună împotriva noului coronavirus. Studiile *in silico* au contribuit la proiectarea medicamentelor asistate de computer și reprezintă un instrument valoros și în cercetările pe fitomoleculă, mai puțin costisitoare și de orientare pentru viitoarele studii *in vitro* sau *in vivo*. Extinderea proprietăților antivirale deja recunoscute ale unor plante medicinale asupra SARS-CoV-2 este utilă, dar nu suficientă. Studiile *in silico* prezentate în această revizie de literatură efectuată ne etalează numeroase plante și fitocompuși cu un potențial antiviral semnificativ în ceea ce privește noul coronavirus. De asemenea, există studii clinice în desfășurare și unele ce tocmai s-au încheiat, ale căror rezultate le așteptăm cu deosebit interes. Puținele studii clinice efectuate deja ne demonstrează efectul pozitiv al tratamentelor bazate pe plante în diminuarea simptomatologiei, scurtarea perioadei de convalescență și îmbunătățirea parametrilor biologici și imagistici. Este însă nevoie de continuarea cercetărilor prin studii clinice mai ample, cu criterii și standarde bine definite.

BIBLIOGRAFIE

- Ahmad T, Khan M, Haroon et al. COVID-19: Zoonotic aspects. *Travel Med Infect Dis.* 2020; 36:101607.
- Walsh KA, Spillane S, Comber L et al. The duration of infectiousness of individuals infected with SARS-CoV-2. *J Infect.* 2020 Oct 10;S0163-4453(20)30651-4.
- Wang H, Wang L, Lee EH et al. Decoding COVID-19 pneumonia: comparison of deep learning and radiomics CT image signatures. *Eur J Nucl Med Mol Imaging.* 2020 Oct 23;1-9.
- Giavedoni P, Podlipnik S, Pericàs JM et al. Skin Manifestations in COVID-19:

- Prevalence and Relationship with Disease Severity. *J Clin Med*. 2020 Oct 12; 9(10):E3261.
5. Leru PM, Neguleț IE, Anton VF et al. Manifestări cutanate în COVID-19 – forme clinice și diagnostic diferențial. *Ro J Med Pract*. 2020;15(3):292-296.
 6. Wang JG, Cui HR, Tang HB et al. Gastrointestinal symptoms and fecal nucleic acid testing of children with 2019 coronavirus disease: a systematic review and meta-analysis. *Sci Rep*. 2020 Oct 20;10(1):17846.
 7. Luo X, Zhou GZ, Zhang Y et al. Coronaviruses and gastrointestinal diseases. *Mil Med Res*. 2020 Oct 14;7(1):49.
 8. Kunutsor SK, Laukkanen JA. Renal complications in COVID-19: a systematic review and meta-analysis. *Ann Med*. 2020 Nov;52(7):345-353.
 9. Favas TT, Dev P, Chaurasia RN et al. Neurological manifestations of COVID-19: a systematic review and meta-analysis of proportions. *Neurol Sci*. 2020 Oct 21;1-34.
 10. Parra A, Juanes A, Losada CP et al. Psychotic symptoms in COVID-19 patients. A retrospective descriptive study. *Psychiatry Res*. 2020 Sep;291:113254.
 11. Khadke S, Ahmed N, Ahmed N et al. Harnessing the immune system to overcome cytokine storm and reduce viral load in COVID-19: a review of the phases of illness and therapeutic agents. *Virology*. 2020 Oct 15;17(1):154.
 12. Ikwaki N, Rao KS, Archibald AD et al. Coagulopathy associated with COVID-19 - Perspectives & Preventive strategies using a biological response modifier Glucan. *Thromb J*. 2020 Oct 16;18:27.
 13. Ji HL, Zhao R, Matalon S et al. Elevated Plasmin(ogen) as a Common Risk Factor for COVID-19 Susceptibility. *Physiol Rev*. 2020; 100(3):1065-1075.
 14. Singhal T. A Review of Coronavirus Disease-2019 (COVID-19). *The Indian Journal of Pediatrics*. 2020;87(4):281-286.
 15. Kosmeri C, Koumpis E, Tsaouri S et al. Hematological manifestations of SARS-CoV-2 in children. *Pediatr Blood Cancer*. 2020 dec;67(12):e28745.
 16. Babayeva M, Loewy Z. Repurposing Drugs for COVID-19: Pharmacokinetics and Pharmacogenomics of Chloroquine and Hydroxychloroquine. *Pharmgenomics Pers Med*. 2020 Oct 23;13:531-542.
 17. Edwards JK, Cole SR, Adimora AA. Remdesivir and COVID-19. *Lancet*. 2020 Oct 3;396(10256):953.
 18. Chai KL, Valk SJ, Piechotta V et al. Convalescent plasma or hyperimmune immunoglobulin for people with COVID-19: a living systematic review. *Cochrane Database Syst Rev*. 2020 Oct 12;10:CD013600.
 19. Chilimuri S, Sun H, Alemam A et al. Tocilizumab use in patients with moderate to severe COVID-19: A retrospective cohort study. *J Clin Pharm Ther*. 2020 Oct 24.
 20. Ucciferri C, Vecchiet J, Falasca K. Role of monoclonal antibody drugs in the treatment of COVID-19. *World J Clin Cases*. 2020 Oct 6;8(19):4280-4285.
 21. Kostoff RN, Kanduc D, Porter AL et al. Vaccine - and natural infection-induced mechanisms that could modulate vaccine safety. *Toxicol Rep*. 2020 Oct 22.
 22. Pecora F, Persico F, Argentiero A et al. The Role of Micronutrients in Support of the Immune Response against Viral Infections. *Nutrients*. 2020 Oct 20;12(10):3198.
 23. Junaid K, Ejaz H, Abdalla AE et al. Effective Immune Functions of Micronutrients against SARS-CoV-2. *Nutrients*. 2020 Sep 29;12(10):E2992.
 24. Honore PM, Gutierrez LB, Kugener L et al. SARS-CoV-2 infection as a risk factor for herpesviridae reactivation: consider the potential influence of corticosteroid therapy. *Crit Care*. 2020 Oct 22;24(1):623.
 25. Bansal P, Goyal A, Cusick A et al. Hydroxychloroquine: A comprehensive review and its controversial role in coronavirus disease 2019. *Ann Med*. 2020 Oct 23:1-35.
 26. Garcia P, Revet A, Yrondi A et al. Psychiatric Disorders and Hydroxychloroquine for Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A *VigiBase Study*. *Drug Saf*. 2020 Oct 19:1-8.
 27. Audrey F, Delphine V, Serena R et al. Spontaneous reported cardiotoxicity induced by lopinavir/ritonavir in COVID-19. An alleged past-resolved problem. *Int J Cardiol*. 2020 Oct 16;S0167-5273(20)33981-4.
 28. Takahashi T, Luzum JA, Nicol MR et al. Pharmacogenomics of COVID-19 therapies. *NPJ Genom Med*. 2020 Aug 18;5:35.
 29. Pujari R, Thommana MV, Ruiz Mercedes B et al. Therapeutic Options for COVID-19: A Review. *Cureus*. 2020 Sep 16;12(9):e10480.
 30. <https://www.afro.who.int/news/expert-panel-endorses-protocol-covid-19-herbal-medicine-clinical-trials?fbclid=IwAR29bADYsmqfEFkjFg97RyUTuJbpntG-fpH2RSzQ5G-iaAXp308wkMtpCA>.
 31. Lau JTF, Leun PC et al. The Use of an Herbal Formula by Hospital Care Workers During the Severe Acute Respiratory Syndrome Epidemic in Hong Kong to Prevent Severe Acute Respiratory Syndrome Transmission, Relieve Influenza-Related Symptoms, and Improve Quality of Life: A Prospective Cohort Study. *The Journal of Alternative and Complementary Medicine* Feb 2005;49-55.
 32. Bhuiyan FR, Howlader S, Raihan T et al. Plants Metabolites: Possibility of Natural Therapeutics Against the COVID-19 Pandemic. Review article. *Front. Med*. 2020 August 07.
 33. Jahan I, Onay A. Potentials of plant-based substance to inhabit and probable cure for the COVID-19. *Turk J Biol*. 2020 Jun 21;44(3):228-241.
 34. Shahzad F, Anderson D, Najafzadeh M. The Antiviral, Anti-Inflammatory Effects of Natural Medicinal Herbs and Mushrooms and SARS-CoV-2 Infection. *Nutrients*. 2020;12(9):2573.
 35. Shahrajabian HM, Sun W, Shen H et al. Chinese herbal medicine for SARS and SARS-CoV-2 treatment and prevention, encouraging using herbal medicine for COVID-19 outbreak. *Acta Agriculturae Scandinavica, Section B - Soil & Plant Science* 2020;70(5):437-443.
 36. Yang Y, Islam MS, Wang J et al. Traditional Chinese Medicine in the Treatment of Patients Infected with 2019-New Coronavirus (SARS-CoV-2): A Review and Perspective. *Int J Biol Sci*. 2020;16(10):1708/1717.
 37. Gurung AB, Ali MA, Lee J et al. Unravelling lead antiviral phytochemicals for the inhibition of SARS-CoV-2 Mpro enzyme through in silico approach. *Life Sci*. 2020 Aug 15;255:117831.
 38. He J, Hu L, Huang X et al. Potential of coronavirus 3C-like protease inhibitors for the development of new anti-SARS-CoV-2 drugs: Insights from structures of protease and inhibitors. *International Journal of Antimicrobial Agents*. 2020;56(2):106055.
 39. Sharma N, Muthamilarasan M, Prasad A et al. Genomics approaches to synthesize plant-based biomolecules for therapeutic applications to combat SARS-CoV-2. 4322-4331.
 40. Suzutani T, Ogasawara M, Yoshida I et al. Anti-herpesvirus activity of an extract of *Ribes nigrum* L. *Phytother Res*. 2003 Jun;17(6):609-13.
 41. Knox YM, Suzutani T, Yosida I et al. Anti-influenza virus activity of crude extract of *Ribes nigrum* L. *Phytother Res*. 2003 Feb;17(2):120-2.
 42. Knox YM, Hayashi K, Suzutani T et al. Activity of anthocyanins from fruit extract of *Ribes nigrum* L. against influenza A and B viruses. *Acta Virol*. 2001; 45(4):209-15.
 43. Schneider S, Reichling J, Stintzing FC et al. Anti-herpetic properties of hydroalcoholic extracts and pressed juice from *Echinacea pallida*. *Planta Med*. 2010 Feb;76(3):265-72.
 44. Binns SE, Hudson J, Merali S et al. Antiviral activity of characterized extracts from *echinacea* spp. (Heliantheae: Asteraceae) against herpes simplex virus (HSV-1). *Planta Med*. 2002 Sep; 68(9):780-3.
 45. Gabriele J, Kembuan et al. Potential usage of immune-modulating supplements of the *Echinacea* genus for COVID-19 infection. *International Journal of Medical Reviews and Case Reports*. 2020;4(9):11-15.

46. Schnitzler P, Nolkemper S, Stintzing FC et al. Comparative in vitro study on the anti-herpetic effect of phytochemically characterized aqueous and ethanolic extracts of *Salvia officinalis* grown at two different locations. *Phytomedicine*. 2008 Jan;15(1-2):62-70.
47. Wang ZY, Li YQ, Guo ZW et al. ERK1/2-HNF4 α axis is involved in epigallocatechin-3-gallate inhibition of HBV replication. *Acta Pharmacol Sin*. 2020 Feb;41(2):278-285.
48. Falcó I, Randazzo W, Rodríguez-Díaz J et al. Antiviral activity of aged green tea extract in model food systems and under gastric conditions. *Int J Food Microbiol*. 2019 Mar 2;292:101-106.
49. Tragoolpua Y, Jatisatiern A. Anti-herpes simplex virus activities of *Eugenia caryophyllus* (Spreng.) Bullock & S. G. Harrison and essential oil, eugenol. *Phytother Res*. 2007 Dec;21(12):1153-8.
50. Aboubakr HA, Nauertz A, Luong NT et al. In Vitro Antiviral Activity of Clove and Ginger Aqueous Extracts against Feline Calicivirus, a Surrogate for Human Norovirus. *J Food Prot*. 2016 Jun; 79(6):1001-12.
51. Chiang LC, Ng LT, Cheng PW et al. Antiviral activities of extracts and selected pure constituents of *Ocimum basilicum*. *Clin Exp Pharmacol Physiol*. 2005 Oct; 32(10):811-6.
52. Torelli A, Gianchecchi E, Piccirella S et al. Sea buckthorn bud extract displays activity against cell-cultured Influenza virus. *J Prev Med Hyg*. 2015 Aug 5;56(2):E51-6.
53. Rouf R, Uddin SJ, Sarker DK et al. Antiviral potential of garlic (*Allium sativum*) and its organosulfur compounds: A systematic update of pre-clinical and clinical data. *Trends Food Sci Technol*. 2020 Oct;104:219-234.
54. Dorsch W, Ring J. Anti-inflammatory substances from onions could be an option for treatment of COVID-19-a hypothesis. *Allergo J Int*. 2020 Oct 20:1-2.
55. Lee JB, Miyake S, Umetsu et al. Anti-influenza A virus effects of fructan from Welsh onion (*Allium fistulosum* L.). *Food Chem*. 2012 Oct 15;134(4):2164-8.
56. Camero M, Lanave G, Catella C et al. Virucidal activity of ginger essential oil against caprine alphaherpesvirus-1. *Vet Microbiol*. 2019 Mar;230:150-155.
57. Chang JS, Wang KC, Yeh CF et al. Fresh ginger (*Zingiber officinale*) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *J Ethnopharmacol*. 2013 Jan 9;145(1):146-51.
58. Verma RK, Kumari P, Maurya RK et al. Medicinal properties of turmeric (*Curcuma longa* L.): A review. *International Journal of Chemical Studies* 2018;6(4):1354-1357.
59. Chiang LC, Chiang W, Chang MY et al. Antiviral activity of *Plantago major* extracts and related compounds in vitro. *Antiviral Res*. 2002 Jul;55(1):53-62.
60. Glatthaar-Saalmüller B, Fal AM, Schönknecht K et al. Antiviral activity of an aqueous extract derived from *Aloe arborescens* Mill. against a broad panel of viruses causing infections of the upper respiratory tract. *Phytomedicine*. 2015 Sep 15;22(10):911-20.
61. Feng X, Cao S, Qiu F et al. Traditional application and modern pharmacological research of *Artemisia annua* L. *Pharmacol Ther*. 2020 Aug 3:107650.
62. Joshi SS, Su X, D'Souza DH. Antiviral effects of grape seed extract against feline calicivirus, murine norovirus, and hepatitis A virus in model food systems and under gastric conditions. *Food Microbiol*. 2015 Dec;52:1-10. doi: 10.1016/j.fm.2015.05.011
63. Micol V, Caturla N, Pérez-Fons L et al. The olive leaf extract exhibits antiviral activity against viral haemorrhagic septicaemia rhabdovirus (VHSV). *Antiviral Res*. 2005 Jun;66(2-3):129-36.
64. Pastorino G, Cornara L, Soares S et al. Liquorice (*Glycyrrhiza glabra*): A phytochemical and pharmacological review. *Phytother Res*. 2018 Dec; 32(12):2323-2339.
65. Zhao C, Gao L, Wang C et al. Structural characterization and antiviral activity of a novel heteropolysaccharide isolated from *Grifola frondosa* against enterovirus 71. *Carbohydr Polym*. 2016 Jun 25; 144:382-9.
66. Ren G, Xu L, Lu T et al. Structural characterization and antiviral activity of lentinan from *Lentinus edodes* mycelia against infectious hematopoietic necrosis virus. *Int J Biol Macromol*. 2018 Aug; 115:1202-1210.
67. Shahzad F, Anderson D, Najafzadeh M. The Antiviral, Anti-Inflammatory Effects of Natural Medicinal Herbs and Mushrooms and SARS-CoV-2 Infection. *Nutrients*. 2020 Aug 25;12(9):2573.
68. Castillo E, Duarte LF, Corrales N et al. Anti-herpetic Activity of *Macrocystis pyrifera* and *Durvillaea antarctica* Algae Extracts Against HSV-1 and HSV-2. *Front Microbiol*. 2020 Sep 11;11:2006.
69. Liang H, Ruan H, Ouyang Q et al. Herb-target interaction network analysis helps to disclose molecular mechanism of traditional Chinese medicine. *Sci Rep*. 2016 Nov 11;6:36767.
70. Sarkar L, Putchala RK, Safiriyu AA et al. *Azadirachta indica* A. Juss Ameliorates Mouse Hepatitis Virus-Induced Neuroinflammatory Demyelination by Modulating Cell-to-Cell Fusion in an Experimental Animal Model of Multiple Sclerosis. *Front Cell Neurosci*. 2020 May 12;14:116.
71. Roy S, Bhattacharyya P. Possible role of traditional medicinal plant *Neem* (*Azadirachta indica*) for the management of COVID-19 infection. *International Journal of Research in Pharmaceutical Sciences*. 2020: 11(SPL1), 122-125.
72. Nolkemper S, Reichling J, Sensch KH et al. Mechanism of herpes simplex virus type 2 suppression by propolis extracts. *Phytomedicine*. 2010 Feb;17(2):132-8.
73. Bachevski D, Damevska K, Simeonovski V, Dimova M. Back to the basics: Propolis and COVID-19. *Dermatol Ther*. 2020 Jul;33(4):e13780.
74. Badjakov I, Nikolova M, Gevrenova V et al. Bioactive compounds in small Fruits and their Influence on Human Health. *Biotechnology & Biotechnological Equipment* 2008;22(1):581-587.
75. Gansukh E, Nile A, Kim DH et al. New insights into antiviral and cytotoxic potential of quercetin and its derivatives - A biochemical perspective. *Food Chem*. 2021 Jan 1;334:127508.
76. Derosa G, Maffioli P, D'Angelo A et al. A role for quercetin in coronavirus disease 2019 (COVID-19). *Phytother Res*. 2020 Oct 9.
77. Latif R, Wang CY. Andrographolide as a potent and promising antiviral agent. *Chin J Nat Med*. 2020 Oct;18(10):760-769.
78. Sun ZG, Zhao TT, Lu N et al. Research Progress of Glycyrrhizic Acid on Antiviral Activity. *Mini Rev Med Chem*. 2019;19(10):826-832.
79. Yang F, Feng C, Yao et al. Antiviral effect of baicalin on Marek's disease virus in CEF cells. *BMC Vet Res*. 2020 Oct 2;16(1):371.
80. Geng P, Zhu H, Zhou W et al. Baicalin Inhibits Influenza A Virus Infection via Promotion of M1 Macrophage Polarization. *Front Pharmacol*. 2020 Oct 6;11:01298.
81. Yan H, Ma L, Wang H et al. Luteolin decreases the yield of influenza A virus in vitro by interfering with the coat protein I complex expression. *J Nat Med*. 2019 Jun;73(3):487-496.
82. Theoharides TC. COVID-19, pulmonary mast cells, cytokine storms, and beneficial actions of luteolin. *Biofactors*. 2020 May;46(3):306-308.
83. Abba Y, Hassim H, Hamzah H et al. Antiviral Activity of Resveratrol against Human and Animal Viruses. *Adv Virol*. 2015;2015:184241.
84. Marinella MA. Indomethacin and resveratrol as potential treatment adjuncts for SARS-CoV-2/COVID-19. *Int J Clin Pract*. 2020 Sep;74(9):e13535.
85. Yang XX, Li CM, Huang CZ. Curcumin modified silver nanoparticles for highly efficient inhibition of respiratory syncytial virus infection. *Nanoscale*. 2016 Feb 7;8(5):3040-8.
86. Jennings MR, Parks RJ. Antiviral Effects of Curcumin on Adenovirus Replication. *Microorganisms*. 2020 Oct 4;8(10):E1524.
87. Hesari A, Ghasemi F, Salarinia R et al. Effects of curcumin on NF- κ B, AP-1, and Wnt/ β -catenin signaling pathway in

- hepatitis B virus infection. *J Cell Biochem.* 2018 Nov;119(10):7898-7904.
88. Lane T, Anantpadma M, Freundlich JS et al. The Natural Product Eugenol Is an Inhibitor of the Ebola Virus In Vitro. *Pharm Res.* 2019 May 17;36(7):104.
89. Romero MR, Serrano MA, Vallejo M et al. Antiviral effect of artemisinin from *Artemisia annua* against a model member of the Flaviviridae family, the bovine viral diarrhoea virus (BVDV). *Planta Med.* 2006 Oct;72(13):1169-74.
90. Kaihatsu K, Yamabe M, Ebara Y. Antiviral Mechanism of Action of Epigallocatechin-3-O-gallate and Its Fatty Acid Esters. *Molecules.* 2018 Sep 27;23(10):2475.
91. Oo A, Hassandarvish P, Chin SP et al. In silico study on anti-Chikungunya virus activity of hesperetin. *PeerJ.* 2016 Oct 26;4:e2602.
92. Knox YM, Hayashi K, Suzutani T et al. Activity of anthocyanins from fruit extract of *Ribes nigrum* L. against influenza A and B viruses. *Acta Virologica.* 2001; 45(4):209-215.
93. Huang F, Li Y, Lai-Han Leung E et al. A review of therapeutic agents and Chinese herbal medicines against SARS-COV-2 (COVID-19). *Pharmacol Res.* 2020 Aug;158:104929.
94. Xiong X, Wang P, Su K et al. Chinese herbal medicine for coronavirus disease 2019: A systematic review and meta-analysis. *Pharmacol Res.* 2020 Oct;160:105056.
95. Zhong LLD, Lam WC, Yang W et al. Potential Targets for Treatment of Coronavirus Disease 2019 (COVID-19): A Review of Qing-Fei-Pai-Du-Tang and Its Major Herbs. *Am J Chin Med.* 2020; 48(5):1051-1071.
96. Tao Z, Zhang L, Friedemann T et al. Systematic analyses on the potential immune and anti-inflammatory mechanisms of Shufeng Jiedu Capsule against Severe Acute Respiratory Syndrome Coronavirus 2 (SARS-CoV-2)-caused pneumonia. *Journal of Functional Foods.* 2020;75:104243.
97. Dowlati Beirami A, Hatamabadi D, Iranpanah S et al. In Silico Identification of Potentially Effective Herbal Inhibitors of SARS-Cov-2 Main Protease by Virtual Screening Method: Potential Anti-COVID-19 Molecules. *Sch Med Stud J.* 2020 Sep.7;2(3):2-6.
98. Liu Z, Li X, Gou C et al. Effect of Jinhua Qinggan granules on novel coronavirus pneumonia in patients. *J Tradit Chin Med.* 2020 Jun;40(3):467-472.
99. Zhang HT, Huang MX, Liu X et al. Evaluation of the Adjuvant Efficacy of Natural Herbal Medicine on COVID-19: A Retrospective Matched Case-Control Study. *Am J Chin Med.* 2020; 48(4):779-792.
100. Chowdhury P. In silico investigation of phytoconstituents from Indian medicinal herb 'Tinospora cordifolia (giloy)' against SARS-CoV-2 (COVID-19) by molecular dynamics approach. *J Biomol Struct Dyn.* 2020:1-18.
101. et al. Targeting COVID-19 (SARS-CoV-2) main protease through active phytochemicals of ayurvedic medicinal plants – *Withania somnifera* (Ashwagandha), *Tinospora cordifolia* (Giloy) and *Ocimum sanctum* (Tulsi) – a molecular docking study. *J Biomol Struct Dyn.* 2020:1-14.
102. Kumar V, Dhanjal JK, Kaul SC et al. Withanone and caffeic acid phenethyl ester are predicted to interact with main protease (Mpro) of SARS-CoV-2 and inhibit its activity. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2020.
103. Güler HI, Tatar G, Yildiz O et al. Investigation of potential inhibitor properties of ethanolic propolis extracts against ACE-II receptors for COVID-19 treatment by Molecular Docking Study. Abstract.
104. Vipul Kumar, Jaspreet Kaur Dhanjal, Sunil C. Kaul, Renu Wadhwa, Durai Sundar. Withanone and caffeic acid phenethyl ester are predicted to interact with main protease (Mpro) of SARS-CoV-2 and inhibit its activity. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics* 2020.
105. Ibrahim MAA, Abdelrahman AHM, Hussien TA et al. In silico drug discovery of major metabolites from spices as SARS-CoV-2 main protease inhibitors. *Computers in Biology and Medicine.* 2020 Nov;126: 104046.
106. Baildya N, Khan AA, Ghosh NN et al. Screening of potential drug from *Azadirachta Indica* (Neem) extracts for SARS-CoV-2: An insight from molecular docking and MD-simulation studies. *J Mol Struct.* 2020 Oct 3:129390. doi: 10.1016/j.molstruc.2020.129390
107. Borkotoky S, Banerjee M. A computational prediction of SARS-CoV-2 structural protein inhibitors from *Azadirachta indica* (Neem). *J Biomol Struct Dyn.* 2020 May 28:1-17.
108. Dey D, Borkotoky S, Banerjee M. In silico identification of Tretinoin as a SARS-CoV-2 envelope (E) protein ion channel inhibitor. *Comput Biol Med.* 2020 Oct 20;127:104063.
109. Gupta MK, Vemula S, Donde R et al. In-silico approaches to detect inhibitors of the human severe acute respiratory syndrome coronavirus envelope protein ion channel. *J. Biomol. Struct. Dyn.* 2020.
110. Ghosh R, Chakraborty A, Biswas A et al. Identification of alkaloids from *Justicia adhatoda* as potent SARS CoV-2 main protease inhibitors: An in silico perspective. *J Mol Struct.* 2020 Oct 19:129489.
111. Lakshmi SA, Shafreen RMB, Priya A et al. Ethnomedicines of Indian origin for combating COVID-19 infection by hampering the viral replication: using structure-based drug discovery approach. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* 2020.
112. Ghosh R, Chakraborty A, Biswas A et al. Identification of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as SARS CoV-2 main protease inhibitors using in silico docking and molecular dynamics simulation approaches. *J Biomol Struct Dyn.* 2020 Aug 7:1-14.
113. Park J Y, Yuk HJ, Ryu HW et al. Evaluation of polyphenols from *Broussonetia papyrifera* as coronavirus protease inhibitors. *Journal of Enzyme Inhibition and Medicinal Chemistry.* 2017: 32 (1), 504–515.
114. Ghosh R, Chakraborty A, Biswas A et al. Computer aided identification of potential SARS CoV-2 main protease inhibitors from diterpenoids and biflavonoids of *Torreya nucifera* leaves. *J Biomol Struct Dyn.* 2020 Nov 3:1-16.
115. Elfiky AA. Natural products may interfere with SARS-CoV-2 attachment to the host cell. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* 2020.
116. Bhardwaj VK, Singh R, Sharma J et al. Identification of bioactive molecules from tea plant as SARS-CoV-2 main protease inhibitors. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* 2020.
117. Ghosh R, Chakraborty A, Biswas A et al. Evaluation of green tea polyphenols as novel corona virus (SARS CoV-2) main protease (Mpro) inhibitors - an in silico docking and molecular dynamics simulation study. *J Biomol Struct Dyn.* 2020 Jun 22:1-13.
118. Maiti S, Banerjee A. Epigallocatechin gallate and theaflavin gallate interaction in SARS-CoV-2 spike-protein central channel with reference to the hydroxychloroquine interaction: Bioinformatics and molecular docking study. *Drug Dev Res.* 2020 Aug 7.
119. Sharma P, Shanavas A. Natural derivatives with dual binding potential against SARS-CoV-2 main protease and human ACE2 possess low oral bioavailability: a brief computational analysis. *J Biomol Struct Dyn.* 2020 Jul 21:1-12.
120. Gyebi GA, Ogunro OB, Adegbenro P. Adegunloye AP et al. Potential inhibitors of coronavirus 3-chymotrypsin-like protease (3CLpro): an in silico screening of alkaloids and terpenoids from African medicinal plants, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* 2020.
121. Aanouz I, Belhassan A, El-Khatibi K et al. Moroccan Medicinal plants as inhibitors against SARS-CoV-2 main protease: Computational investigations, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* 2020.
122. Islam R, Parves MR, Paul AS et al. A molecular modeling approach to identify effective antiviral phytochemicals against the main protease of SARS-CoV-2. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics.* 2020.

123. Gupta S, Singh V, Varadwaj PK et al. Secondary metabolites from spice and herbs as potential multitarget inhibitors of SARS-CoV-2 proteins. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 Oct 27:1-20.
124. Choy KT, Wong AYL, Kaewpreedee P et al. Remdesivir, lopinavir, emetine and homoharringtonine inhibit SARS-CoV-2 replication in vitro. *Antiviral Research*. 2020; 178:104786.
125. Singh S, Sk MF, Sonawane A et al. Plant-derived natural polyphenols as potential antiviral drugs against SARS-CoV-2 via RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibition: an in-silico analysis. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 Jul 28:1-16.
126. Yu S, Zhu Y, Xu J et al. Glycyrrhizic acid exerts inhibitory activity against the spike protein of SARS-CoV-2. *Phytomedicine*. 2020 Oct 2:153364.
127. Sinha SK, Prasad SK, Islam MA et al. Potential Leads from Licorice against SARS-CoV-2 Main Protease using Molecular Docking Simulation Studies. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2020 Aug 16.
128. Sinha SK, Prasad SK, Islam MA et al. Identification of bioactive compounds from *Glycyrrhiza glabra* as possible inhibitor of SARS-CoV-2 spike glycoprotein and non-structural protein-15: a pharmacoinformatics study. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 Jun 18:1-15.
129. Br B, Damle H, Ganju S et al. In silico screening of known small molecules to bind ACE2 specific RBD on Spike glycoprotein of SARS-CoV-2 for repurposing against COVID-19. *F1000Res*. 2020 Jul 1;9:663.
130. Safa O, Hassani-Azad M, Farashahinejad M et al. Effects of Licorice on clinical symptoms and laboratory signs in moderately ill patients with pneumonia from COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Sep 15;21(1):790.
131. Murck H. Symptomatic Protective Action of Glycyrrhizin (Licorice) in COVID-19 Infection? *Front Immunol*. 2020 May 28;11:1239.
132. <http://www.chictr.org.cn/showprojen.aspx?proj=49131>.
133. <http://www.chictr.org.cn/historyversionpuben.aspx?regno=ChiCTR2000030490>
134. Vardhan S, Sahoo SK. In silico ADMET and molecular docking study on searching potential inhibitors from limonoids and triterpenoids for COVID-19. *Comput Biol Med*. 2020 Sep;124:103936.
135. Ranjbar A, Jamshidi M, Torabi S. Molecular modelling of the antiviral action of Resveratrol derivatives against the activity of two novel SARS CoV-2 and 2019-nCoV receptors. *Eur Rev Med Pharmacol Sci*. 2020 Jul; 24(14):7834-7844.
136. Chowdhury MA, Shuvho MBA, Shahid MA et al. Prospect of biobased antiviral face mask to limit the coronavirus outbreak. *Environ Res*. 2020 Oct 3;192:110294.
137. Narkhede RR, Pise AV, Cheke RS et al. Recognition of Natural Products as Potential Inhibitors of COVID-19 Main Protease (Mpro): In-Silico Evidences. *Nat Prod Bioprospect*. 2020 Oct;10(5):297-306.
138. Zaki AA, Al-Karmalawy AA, El-Amier YA et al. Molecular docking reveals the potential of *Cleome amblyocarpa* isolated compounds to inhibit COVID-19 virus main protease. *New J Chem*. 2020; 44:16752-16758.
139. Ma Q, Li R, Pan W et al. Phyllirin (KD-1) exerts anti-viral and anti-inflammatory activities against novel coronavirus (SARS-CoV-2) and human coronavirus 229E (HCoV-229E) by suppressing the nuclear factor kappa B (NF- κ B) signaling pathway. *Phytomedicine*. 2020 Nov; 78:153296.
140. Kiran G, Karthik L, Shree Devi MS et al. In Silico computational screening of Kabasura Kudineer - Official Siddha Formulation and JACOM against SARS-CoV-2 spike protein. *J Ayurveda Integr Med*. 2020 May 25:S0975-9476(20)30024-3.
141. Shah A, Patel V, Parmar B. Discovery of Some Antiviral Natural products to fight against Novel Corona Virus (SARS-CoV-2) using In-silico approach. *Comb Chem High Throughput Screen*. 2020 Sep 2.
142. Taofeek O. Molecular Docking and Admet Analyses of Photochemicals from *Nigella sativa* (blackseed), *Trigonella foenum-graecum* (Fenugreek) and *Anona muricata* (Soursop) on SARS-CoV-2 Target. Abstract.
143. Koshak AE, Koshak EA, Mobeireek AF et al. *Nigella sativa* supplementation to treat symptomatic mild COVID-19: A structured summary of a protocol for a randomised, controlled, clinical trial. *Trials*. 2020 Aug 8;21(1):703.
144. Alsaffar DF. In Silico Molecular Docking Studies of Medicinal Arabic Plant-Based Bioactive Compounds as a Promising Drug Candidate against COVID-19. *International Journal of Innovative Science and Research Technology*. 2020 May;5(5):876-896.
145. Caruso F, Rossi M, Pedersen JZ et al. Computational studies reveal mechanism by which quinone derivatives can inhibit SARS-CoV-2. Study of embelin and two therapeutic compounds of interest, methyl prednisolone and dexamethasone. *Journal of Infection and Public Health*. 2020.
146. Iheagwam FN, Rotimi SO. Computer-Aided Analysis of Multiple SARS-CoV-2 Therapeutic Targets: Identification of Potent Molecules from African Medicinal Plants. *Scientifica*. 2020;1878410
147. Chikhale RV, Sinha SK, Patil RB et al. In-silico investigation of phytochemicals from *Asparagus racemosus* as plausible antiviral agent in COVID-19, *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020. DOI: 10.1080/07391102.2020.1784289
148. Rolta R, Yadav R, Salaria D et al. In silico screening of hundred phytochemicals of ten medicinal plants as potential inhibitors of nucleocapsid phosphoprotein of COVID-19: an approach to prevent virus assembly. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020.
149. Fakhar Z, Faramarzi B, Pacifico S et al. Anthocyanin derivatives as potent inhibitors of SARS-CoV-2 main protease: An in-silico perspective of therapeutic targets against COVID-19 pandemic. *Journal of Biomolecular Structure and Dynamics*. 2020.
150. Azim KF, Ahmed SR, Banik A et al. Screening and druggability analysis of some plant metabolites against SARS-CoV-2: An integrative computational approach. *Informatics in Medicine Unlocked*. 2020; 20; 100367.
151. Safa O, HassaniAzad M, Farashahinejad M et al. Effects of Ginger on clinical manifestations and paraclinical features of patients with Severe Acute Respiratory Syndrome due to COVID-19: A structured summary of a study protocol for a randomized controlled trial. *Trials*. 2020 Oct 9;21(1):841.
152. <https://www.irct.ir/trial/48114>.
153. Omotuyi IO, Nash O, Ajiboye BO et al. *Aframomum melegueta* secondary metabolites exhibit polypharmacology against SARS-CoV-2 drug targets: in vitro validation of furin inhibition. *Phytother Res*. 2020 Sep 22. Abstract.
154. Da Silva JKR, Figueiredo PLB, Byler KG et al. Essential Oils as Antiviral Agents. Potential of Essential Oils to Treat SARS-CoV-2 Infection: An In-Silico Investigation. *Int J Mol Sci*. 2020;21:3426.
155. Ogidigo JO, Iwuchukwu EA, Ibeji CU et al. Natural phyto, compounds as possible noncovalent inhibitors against SARS-CoV2 protease: computational approach. *J Biomol Struct Dyn*. 2020 Oct 25:1-18.
156. Mohammadi S, Heidarizadeh M, Entesari M et al. In silico Investigation on the Inhibiting Role of Nicotine/Caffeine by Blocking the S Protein of SARS-CoV-2 Versus ACE2 Receptor. *Microorganisms*. 2020 Oct 17;8(10):1600.
157. Farsalinos K, Eliopoulos E, Leonidas DD et al. Nicotinic Cholinergic System and COVID-19: In Silico Identification of an Interaction between SARS-CoV-2 and Nicotinic Receptors with Potential Therapeutic Targeting Implications. *Int J Mol Sci*. 2020 Aug 13;21(16):5807.
158. Beyazit F, Beyazit Y, Tanoglu A et al. Ankaferd hemostat (ABS) as a potential mucosal topical agent for the management of COVID-19 syndrome based on its PAR-1 inhibitory effect and

- oestrogen content. *Med Hypotheses*. 2020 Oct;143:110150.
159. Colalto C. Volatile molecules for COVID-19: A possible pharmacological strategy? *Drug Dev Res*. 2020 Jul 19;10.1002/ddr.21716.
160. Chen RR, Li YJ, Chen JJ et al. A review for natural polysaccharides with anti-pulmonary fibrosis properties, which may benefit to patients infected by 2019-nCoV. *Carbohydrate Polymers*. 2020; 247, 116740.
161. Rattanapisit K, Shanmugaraj B, Manopwisedjaroen S et al. Rapid production of SARS-CoV-2 receptor binding domain (RBD) and spike specific monoclonal antibody CR3022 in *Nicotiana benthamiana*. *Sci Rep*. 2020 Oct 19;10(1):17698.
162. Garcia S. Pandemics and Traditional Plant-Based Remedies. A Historical-Botanical Review in the Era of COVID19. *Front Plant Sci*. 2020 Aug 28;11:571042.