

CONTINUA....

TRADUZIONE...

Indagine computazionale sulle sostanze fitochimiche di *Andrographis paniculata* per valutare la loro potenza contro la SARS-CoV-2 in confronto ai composti antivirali noti nelle sperimentazioni farmacologiche

Natarajan Arul Murugana, Chitra Jeyaraj Pandianb e Jeyaraman Jeyakanthanc

aDipartimento di chimica teorica e biologia, Scuola di scienze ingegneristiche in chimica, biotecnologia e salute, KTH Royal Institute of Technology, Stoccolma, Svezia; bDipartimento di biotecnologia, Dr. Umayal Ramanathan College for Women, Karaikudi, India; cDipartimento di bioinformatica, Alagappa University, Karaikudi, Tamilnadu, India

Comunicato da Ramaswamy H. Sarma

ABSTRACT

L'epidemia dovuta alla SARS-CoV-2 (o Covid-19) si sta diffondendo in modo allarmante e il numero di decessi dovuti all'infezione aumenta aggressivamente ogni giorno. A causa della rapida trasmissione da uomo a uomo del Covid-19, abbiamo bisogno di trovare un farmaco potente al più presto, escludendo il tradizionale approccio di sviluppo dei farmaci che richiede molto tempo. Questo è possibile solo se usiamo approcci computazionali affidabili per lo screening dei composti dallo spazio chimico o tramite il repurposing dei farmaci o trovando le sostanze fitochimiche e nutraceutiche dalle piante in quanto possono essere immediatamente utilizzate senza la necessità di effettuare prove di droga per testare la sicurezza e l'efficacia. Un certo numero di prodotti vegetali sono stati abitualmente suggeriti come farmaci nella medicina tradizionale indiana e cinese. Qui, usando un approccio di docking molecolare e un approccio combinato di dinamica molecolare e calcoli di energia libera basati su MM-GBSA, studiamo la potenza delle quattro sostanze fitochimiche selezionate, cioè andrographolide (AGP1), 14-deossi 11,12-dideidro andrographolide (AGP2), neoandrographolide (AGP3) e 14-deossi andrographolide (AGP4) da *A. paniculata* contro i quattro obiettivi chiave che comprendono tre proteine non strutturali (3 L proteasi principale (3CLpro), proteinasi simile alla papaina (PLpro) e RNA polimerasi diretta all'RNA (RdRp)) e una proteina strutturale (proteina spike (S)) del virus che sono responsabili della replicazione, trascrizione e riconoscimento della cellula ospite. Il potenziale terapeutico delle sostanze fitochimiche selezionate contro il Covid-19 è stato valutato anche in confronto con alcuni farmaci disponibili in commercio. I dati sull'energia libera di legame suggeriscono che AGP3 potrebbe essere usato come un analogo del farmaco a basso costo per il trattamento dell'infezione da Covid-19 nei paesi in via di sviluppo.

MELISSA

Contents lists available at [ScienceDirect](https://www.sciencedirect.com)

Asian Pacific Journal of Tropical Disease journal homepage: www.elsevier.com/locate/apjtd

Melissa officinalis efficacy against human influenza A virus (New H1N1) in comparison with oseltamivir

Parvane Jalali¹, Afagh Moattari², Ali Mohammadi¹, Nima Ghazanfari³, Gholamhosein Pourghanbari^{4*}

¹ Division of Virology, Department of Pathobiology, School of Veterinary Medicine, Shiraz University, Shiraz, Iran

² Department of Bacteriology and Virology, School of Medicine, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran

³ Department of Pharmacology, School of Pharmacy, Shiraz University of Medical Sciences, Shiraz, Iran ⁴ Department of Clinical Science, School of Veterinary Medicine, Ardakan University, Ardakan, Yazd, Iran

ARTICLE INFO

Article history:

Received 23 Jun 2016

Received in revised form 17 Jul, 2nd revised form 8 Aug 2016

Accepted 12 Aug 2016

Available online 15 Aug 2016

Keywords: *Melissa officinalis* New H1N1 Antiviral
Cell culture

ABSTRACT

Objective: To evaluate the antiviral activity of *Melissa officinalis* (MO) extract against the influenza virus H1N1 *in vitro*.

Methods: The cytotoxicity of MO extract was identified on Madin-Darby canine kidney (MDCK) cell culture by MTT assay. The virus was inoculated to the cells (multiplicity of infection = 0.1) in two protocols. In protocol 1, the MO extracts at concentrations of 0.005, 0.050, 0.100, 0.100 and 0.500 mg/mL were incubated with the virus for one hour pre- inoculation. In protocol 2, the mentioned concentrations of MO extracts were added to the cells one-hour post infection. Furthermore, the antiviral effect of oseltamivir with different concentrations was tested as the positive controls. The 50% tissue culture infective dose, neutralizing index and hemagglutination titer were determined.

Results: The medicine oseltamivir and MO extracts were not toxic for MDCK at concentrations less than 1 mg/mL. All utilized concentrations of MO extracts were vigorously efficient to decrease the viral yield in both experiments. The 50% tissue culture infective dose of the groups containing up to 0.100 mg/mL of MO extracts in the first experiment in compare with 0.050 mg/mL in the second experiment reduced to 0. Although hemagglutination tests showed little titers, the viral quantity significantly decreased in both experiments. By the way, the medicine oseltamivir could completely suppress viral replication in MDCK.

Conclusions: The present study suggests that MO extracts have a potent anti-influenza effect in cell

culture.

TRADUZIONE

Elenchi dei contenuti disponibili su ScienceDirect

Asian Pacific Journal of Tropical Disease journal homepage:
www.elsevier.com/locate/apjtd

Ricerca sulle malattie infettive doi: 10.1016/S2222-1808(16)61115-5 ©2016 dell'Asian Pacific Journal of Tropical Disease. Tutti i diritti riservati.

Melissa di cinalis ef cacy contro il virus dell'influenza umana (New H1N1) in confronto con oseltamivir

Parvane Jalali¹, Afagh Moattari², Ali Mohammadi¹, Nima Ghazanfari³, Gholamhosein Pourghanbari^{4*}

¹Divisione di Virologia, Dipartimento di Patobiologia, Scuola di Medicina Veterinaria, Università di Shiraz, Shiraz, Iran

²Dipartimento di Batteriologia e Virologia, Scuola di Medicina, Università di Scienze Mediche di Shiraz, Shiraz, Iran

³Dipartimento di Farmacologia, Scuola di Farmacia, Università di Scienze Mediche di Shiraz, Shiraz, Iran

⁴Dipartimento di Scienze Cliniche, Scuola di Medicina Veterinaria, Università di Ardakan, Ardakan, Yazd, Iran

INFO ARTICOLO

Storia dell'articolo:

Ricevuto 23 giugno 2016

Ricevuto in forma rivista 17 Jul, 2a forma rivista 8 Aug 2016

Accettato il 12 agosto 2016

Disponibile online 15 agosto 2016

Parole chiave: Melissa officinalis Nuovo H1N1 Antivirale

Coltura cellulare

ABSTRACT

Obiettivi: Valutare l'attività antivirale dell'estratto di Melissa officinalis (MO) contro il virus dell'influenza H1N1 in vitro.

Metodi: La citotossicità dell'estratto di MO è stata identificata su colture cellulari Madin-Darby canine kidney (MDCK) tramite il test MTT. Il virus è stato inoculato nelle cellule (molteplicità di infezione = 0,1) in due protocolli. Nel protocollo 1, gli estratti MO alle concentrazioni di 0,005, 0,050, 0,010, 0,100 e 0,500 mg/mL sono stati incubati con il virus per un'ora prima dell'inoculazione. Nel protocollo 2, le concentrazioni menzionate di estratti MO sono state aggiunte alle cellule un'ora dopo l'infezione. Inoltre, l'effetto antivirale dell'oseltamivir con diverse concentrazioni è stato testato come controllo positivo. Sono stati determinati la dose infettiva del 50% della coltura del tessuto, l'indice di neutralizzazione e il titolo di emoagglutinazione.

Risultati: Il farmaco oseltamivir e gli estratti MO non erano

tossici per MDCK a concentrazioni inferiori a 1 mg/mL. Tutte le concentrazioni utilizzate di estratti MO erano vigorosamente efficienti per diminuire la resa virale in entrambi gli esperimenti. La dose infettiva del 50% di coltura di tessuti dei gruppi contenenti fino a 0,100 mg/mL di estratti MO nel primo esperimento in confronto con 0,050 mg/mL nel secondo esperimento si è ridotta a 0. Anche se i test di emoagglutinazione hanno mostrato pochi titoli, la quantità virale è diminuita significativamente in entrambi gli esperimenti. A proposito, il farmaco oseltamivir potrebbe sopprimere completamente la replicazione virale in MDCK.

Conclusioni: Il presente studio suggerisce che gli estratti MO hanno un potente effetto anti-influenzale nella cultura cellulare....

SCUTELLARIA

SCIENTIFIC REPORT

Received: 06 October 2016; Accepted: 06 October 2016; Published: 1 October 2016

Baicalin from *Scutellaria baicalensis* blocks respiratory syncytial virus (RSV) infection

and reduces inflammatory cell infiltration and lung injury in mice

Hengfei Shi^{1,2,*}, Ke Ren^{1,2,*}, Baojie Lv^{1,3}, Wei Zhang⁴, Ying Zhao¹, Ren Xiang Tan^{1,3,4} & Erguang Li^{1,2}

The roots of *Scutellaria baicalensis* has been used as a remedy for inflammatory and infective diseases for thousands of years. We evaluated the antiviral activity against respiratory syncytial virus (RSV) infection, the leading cause of childhood infection and hospitalization. By fractionation and chromatographic analysis, we determined that baicalin was responsible for the antiviral activity of *S. baicalensis* against RSV infection. The concentration for 50% inhibition (IC₅₀) of RSV infection was determined at $19.9 \pm 1.8 \mu\text{M}$, while the 50% cytotoxic concentration (CC₅₀) was measured at $370 \pm 10 \mu\text{M}$. We then used a mouse model of RSV infection to further demonstrate baicalin antiviral effect. RSV infection caused significant lung injury and proinflammatory response, including CD4 and CD8 T lymphocyte infiltration. Baicalin treatment resulted in reduction of T lymphocyte infiltration and gene expression of proinflammatory factors, while the treatment moderately reduced RSV titers recovered from the lung tissues. T lymphocyte infiltration and cytotoxic T lymphocyte modulated tissue damage has been identified critical factors of RSV disease. The study therefore demonstrates that baicalin subjugates RSV disease through antiviral and anti-inflammatory effect.

The human respiratory syncytial virus (RSV) infection is a leading cause of acute respiratory tract infections in early childhood¹. The infection causes flu-like symptoms and is frequently associated with bronchiolitis and pneumonia. It was estimated by the World Health Organization that RSV is responsible for over 33 million new episodes of acute lower respiratory infection in children younger than 5 years². RSV infection is the leading cause of hospitalization of young children with respiratory infections³⁻⁵. It has also become a significant burden in the elderly among the industrialized countries^{3,4,6}.

RSV is a negative sense, single stranded RNA virus of the *Paramyxoviridae* family that also includes measles, mumps and an assortment of pathogens that cause respiratory tract infections. The transmission of RSV is difficult to prevent since it is easily transmitted by close contact and by unprotected coughing and sneezing. Although virtually all children will have had an infection by the age of two⁷, recurrent infection is very common since the virus has developed an arsenal of strategies to skew host immune response and antiviral immunity^{8,9}. The virus has the ability to modulate cytokine and chemokine signaling networks, interfere with immune cell function, and antibody response, which possesses an

insurmountable challenge to vaccine development. e treatment for RSV infection is limited to treatment of its symptoms since routine use of bronchodilators or antiviral ribavirin has proven to be of no significant benefit, while specific inhibitors are yet to be available¹⁰⁻¹².

Baicalin is a major component isolated from the radices of *Scutellaria baicalensis* Georgi, an herbal remedy that has been used for over two thousand years in traditional Chinese Medicine for conditions such as viral

¹Medical School and State Key Laboratory of Pharmaceutical Biotechnology, Nanjing University, Nanjing, China. Jiangsu Laboratory of Molecular Medicine, Medical School, Nanjing University, Nanjing, China. ³College of Life Sciences, Nanjing University, Nanjing, China. Nanjing University of Chinese Medicine, Nanjing, China. * These authors contributed equally to this work. Correspondence and requests for materials should be addressed to R.X.T. (email: rxtan@nju.edu.cn) or E.L. (email: erguang@nju.edu.cn)

TRADUZIONE

SCUTELLARIA

RAPPORTO SCIENTIFICO

Ricevuto: 06 u 016 accettato: 06 ottobre 016 Pubblicato: 1 ottobre 016

La baicalina della *Scutellaria baicalensis* blocca l'infezione da virus respiratorio sinciziale (RSV) e riduce l'inamovibilità delle cellule e le lesioni polmonari nei topi

Hengfei Shi^{1,2,*}, Ke Ren^{1,2,*}, Baojie Lv^{1,3}, Wei Zhang⁴, Ying Zhao¹, Ren Xiang Tan^{1,3,4} & Erguang Li^{1,2}

Le radici di *Scutellaria baicalensis* sono state usate come rimedio per le malattie infettive e ammalanti per migliaia di anni. Abbiamo valutato l'attività antivirale contro l'infezione

da virus respiratorio sinciziale (RSV), la principale causa di infezione e ospedalizzazione infantile. Attraverso il frazionamento e l'analisi cromatografica, abbiamo determinato che la baicalina era responsabile dell'attività antivirale di *S. baicalensis* contro l'infezione da RSV. La concentrazione per l'inibizione del 50% (IC50) dell'infezione da RSV è stata determinata a $19,9 \pm 1,8 \mu\text{M}$, mentre la concentrazione citotossica del 50% (CC50) è stata misurata a $370 \pm 10 \mu\text{M}$. Abbiamo poi utilizzato un modello murino di infezione da RSV per dimostrare ulteriormente l'effetto antivirale della baicalina. L'infezione da RSV ha causato un significativo danno polmonare e una risposta proinfiammatoria, compresa l'infiltrazione dei linfociti T CD4 e CD8. Il trattamento con Baicalin ha portato alla riduzione dell'infiltrazione dei linfociti T e dell'espressione genica dei fattori proinfiammatori, mentre il trattamento ha moderatamente ridotto i titoli di RSV recuperati dai tessuti polmonari. L'infiltrazione dei linfociti T e il danno tissutale modulato dai linfociti T citotossici sono stati identificati come fattori critici della malattia da RSV. Lo studio dimostra quindi che la baicalina soppriore la malattia da RSV attraverso un effetto antivirale e antinfiammatorio.

L'infezione da virus respiratorio sinciziale umano (RSV) è una delle principali cause di infezioni acute del tratto respiratorio nella prima infanzia¹. È stato stimato dall'Organizzazione mondiale della sanità che RSV è responsabile di oltre 33 milioni di nuovi episodi di infezione

respiratoria acuta inferiore nei bambini di età inferiore ai 5 anni². L'infezione da RSV è la principale causa di ospedalizzazione dei bambini piccoli con infezioni respiratorie³⁻⁵. È anche diventato un onere signi cant negli anziani tra i paesi industrializzati^{3,4,6}.

L'RSV è un virus RNA a senso negativo, a singolo filamento, della famiglia Paramyxoviridae che comprende anche il morbillo, la parotite e un assortimento di patogeni che causano infezioni del tratto respiratorio. la trasmissione dell'RSV è difficile da prevenire poiché si trasmette facilmente per contatto stretto e con tosse e starnuti non protetti. Anche se praticamente tutti i bambini avranno avuto un'infezione entro l'età di due anni⁷, l'infezione ricorrente è molto comune poiché il virus ha sviluppato un arsenale di strategie per alterare la risposta immunitaria dell'ospite e l'immunità antivirale^{8,9}. Il virus ha la capacità di modulare le reti di segnalazione di citochine e chemochine, di interferire con la funzione delle cellule immunitarie e la risposta anticorpale, che possiede una sfida insormontabile per lo sviluppo del vaccino. Il trattamento per l'infezione da RSV è limitato al trattamento dei suoi sintomi poiché l'uso di routine di broncodilatatori o ribavirina antivirale ha dimostrato di essere di nessun beneficio significativo, mentre gli inibitori specifici devono ancora essere disponibili¹⁰⁻¹².

La baicalina è un componente principale isolato dal radice della *Scutellaria baicalensis* Georgi, un rimedio erboristico



che è stato usato per più di duemila anni nella medicina tradizionale cinese per condizioni come l'infezione virale.

1Scuola Medica e Laboratorio Chiave di Stato di Biotecnologia Farmaceutica, Università di Nanchino, Nanchino, Cina. 2. Jiangsu Laboratory of Molecular Medicine, Medical School, Nanjing University, Nanjing, Cina. 3College of Life Sciences, Università di Nanchino, Nanchino, Cina. Università di Medicina Cinese di Nanchino, Nanchino, Cina. *Questi autori hanno contribuito equamente a questo lavoro. La corrispondenza e le richieste di materiale devono essere indirizzate a R.X.T. (email: rxtan@nju.edu.cn) o E.L. (email: erguang@nju.edu.cn)

ASTRAGALO

Research Article

Astragalus Membranaceus Treatment Protects Raw264.7 Cells from Influenza Virus by Regulating G1 Phase and the TLR3-Mediated Signaling Pathway

Yuxi Liang ¹, Qiuyan Zhang,¹ Linjing Zhang,¹ Rufeng Wang ¹, Xiaoying Xu,²

¹ School of Life Sciences, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China

² School of Traditional Chinese Medicine, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing, China

Correspondence should be addressed to Xiuhua Hu; xiuhuahu@126.com

Academic Editor: Michał Tomczyk

Copyright © 2019 Yuxi Liang et al. This is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

Influenza is an acute respiratory infection disease caused by the influenza virus. At present, due to the high mutation rate of influenza virus, it is difficult for the existing antiviral drugs to play an effective antiviral effect continually, so it is urgent to develop a new anti-influenza drug. Recently, more and more studies have been conducted on the antiviral activity of *Astragalus membranaceus*, but the specific antiviral mechanism of this traditional Chinese medicine is not clear. In this study, the results proved that the *Astragalus membranaceus* injection showed obvious anti-influenza virus activity. It could improve the survival rate of Raw264.7 cells which were infected with influenza virus, while it improved the blocking effect of influenza virus on cell cycle after infection, increased the SOD activity, and reduced the MDA content. At the same time, the innate immunity was affected by regulating the expression of TLR3, TAK1, TBK1, IRF3, and IFN- β in the TLR3-mediated signaling pathway, thus exerting its antiviral effect in vitro.

TRADUZIONE

Articolo di ricerca

Il trattamento con *Astragalus Membranaceus* protegge le cellule Raw264.7 dal virus dell'influenza regolando la fase G1 e il percorso di segnalazione mediato da TLR3

Yuxi Liang ¹, Qiuyan Zhang,¹ Linjing Zhang,¹ Rufeng Wang ¹, Xiaoying Xu,²

1

¹ Scuola di Scienze della Vita, Università di Medicina Cinese di Pechino, Pechino, Cina

² Scuola di Medicina Tradizionale Cinese, Università di

Medicina Cinese di Pechino, Pechino, Cina

La corrispondenza deve essere indirizzata a Xiuhua Hu;
xiuhuahu@126.com

Editore accademico: Michał Tomczyk

Copyright © 2019 Yuxi Liang et al. è un articolo ad accesso aperto distribuito sotto la Creative Commons Attribution License, che consente l'uso illimitato, la distribuzione e la riproduzione con qualsiasi mezzo, a condizione che il lavoro originale sia adeguatamente citato.

L'influenza è una malattia da infezione respiratoria acuta causata dal virus dell'influenza. Attualmente, a causa dell'alto tasso di mutazione del virus dell'influenza, è difficile per i farmaci antivirali esistenti svolgere continuamente un'azione antivirale efficace, quindi è urgente sviluppare un nuovo farmaco anti-influenza. Recentemente, sempre più studi sono stati condotti sull'attività antivirale di *Astragalus membranaceus*, ma il meccanismo antivirale specifico di questa medicina tradizionale cinese non è chiaro. In questo studio, i risultati hanno dimostrato che l'iniezione di *Astragalus membranaceus* ha mostrato un'evidente attività antivirale. Potrebbe migliorare il tasso di sopravvivenza delle cellule Raw264.7 che sono state infettate con il virus dell'influenza, mentre ha migliorato l'effetto di blocco del virus dell'influenza sul ciclo cellulare dopo l'infezione, ha aumentato l'attività SOD e ridotto il contenuto di MDA. Allo stesso

tempo, l'immunità innata è stata influenzata regolando l'espressione di TLR3, TAK1, TBK1, IRF3 e IFN- β nella via di segnalazione mediata da TLR3, esercitando così il suo effetto antivirale in vitro.

GINKGO BILOBA

www.nature.com/scientificreports

Corrected: Author Correction

OPEN

Ginkgolic acid inhibits fusion of enveloped viruses

Ronen Borenstein^{1,2*}, Barbara A. Hanson¹, Ruben M. Markosyan³, Elisa S. Gallo⁴, Srinivas D. Narasipura⁵, Maimoona Bhutta², Oren Shechter², Nell S. Lurain⁵, Fredric S. Cohen³, Lena Al-Harhi⁵ & Daniel A. Nicholson^{1*}

Ginkgolic acids (GA) are alkylphenol constituents of the leaves and fruits of *Ginkgo biloba*. GA has shown pleiotropic effects in vitro, including: antitumor effects through inhibition of lipogenesis; decreased expression of invasion associated proteins through AMPK activation; and potential rescue of amyloid- β (A β) induced synaptic impairment. GA was also reported to have activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*. Several mechanisms for this activity have been suggested including: SUMOylation inhibition;

blocking formation of the E1-SUMO intermediate; inhibition of fatty acid synthase; non-specific SIRT inhibition; and activation of protein phosphatase type-2C. Here we report that GA inhibits Herpes simplex virus type 1 (HSV-1) by inhibition of both fusion and viral protein synthesis.

Additionally, we report that GA inhibits human cytomegalovirus (HCMV) genome replication and Zika virus (ZIKV) infection of normal human astrocytes (NHA). We show a broad spectrum of fusion inhibition by GA of all three classes of fusion proteins including HIV, Ebola virus (EBOV), influenza A virus (IAV) and Epstein Barr virus (EBV). In addition, we show inhibition of a non-enveloped adenovirus. Our experiments suggest that GA inhibits virion entry by blocking the initial fusion event. Data showing inhibition of HSV-1 and CMV replication, when GA is administered post-infection, suggest a possible secondary mechanism targeting protein and DNA synthesis. Thus, in light of the strong effect of GA on viral infection, even after the infection begins, it may potentially be used to treat acute infections (e.g. Coronavirus, EBOV, ZIKV, IAV and measles), and also topically for the successful treatment of active lesions (e.g. HSV-1, HSV-2 and varicella-zoster virus (VZV)).

Ginkgolic acids are alkylphenol constituents of the leaves and fruits of *Ginkgo biloba*. *Ginkgo biloba* extracts (GBE) have been used as herbal supplements since at least the 16th century and remain widely in use¹. Major constituents of

GBE include terpine trilactones (ginkgolide A, B, C, J, and bilobalide), flavonoid glycosides (quercetin and rutin), as well as Ginkgolic acids². Ginkgolic acids are a mixture of several 2-hydroxy-6-alkylbenzoic acids in which the most common alkyl chains contain 13, 15, or 17 carbons. The 15 and 17 carbon chains are unsaturated at positions 8 and 10, respectively. The 3 Ginkgolic acid (GA) structures are, therefore, designated C13:0, C15:1, and C17:1 (Table S1)³.

GA has shown pleiotropic effects in vitro, including: antitumor effects through inhibition of lipogenesis; decreased expression of invasion associated proteins through AMPK activation; potential rescue of amyloid- β (A β) induced synaptic impairment; and inhibition of HIV protease activity as well as HIV viral replication^{4–7}. GA was also reported to have activity against *Escherichia coli* and *Staphylococcus aureus*⁸. Several ways in which GA works have been suggested including by SUMOylation inhibition activity; blocking formation of the E1-SUMO intermediate⁹; inhibition of fatty acid synthase¹⁰; non-specific SIRT inhibition¹¹; and activation of protein phosphatase type-2C¹².

Here we report that GA shows antiviral activity against Herpes simplex virus 1 (HSV-1), Human cytomegalovirus (HCMV), and Zika virus (ZIKV) primarily through viral fusion inhibition. In addition, we show inhibition of entry of a replication-defective non-enveloped adenovirus. The antiviral effects were observed below the cytotoxic threshold. We

believe that broad spectrum antiviral activity is achieved through the inhibition of viral entry and that this effect could be therapeutically utilized systemically in the context of severe acute viral disease,

1Department of Neurological Sciences, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA. 2Department of Microbiology and Molecular Cell Biology, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA. 3Department of Physiology and Biophysics, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA. 4Independent researcher, Chicago, IL, USA. 5Department of Microbial Pathogens and Immunity, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA. *email: BorensR@evms.edu; daniel_nicholson@rush.edu

TRADUZIONE

www.nature.com/scientificreports

Corretto: Correzione dell'autore

APRIRE

L'acido ginkgolico inibisce la fusione dei virus avvolti
Ronen Borenstein^{1,2*}, Barbara A. Hanson¹, Ruben M. Markosyan³, Elisa S. Gallo⁴, Srinivas D. Narasipura⁵, Maimoona Bhutta², Oren Shechter², Nell S. Lurain⁵, Fredric S. Cohen³, Lena Al-Harthi⁵ & Daniel A. Nicholson^{1*}

Gli acidi ginkgolici (GA) sono costituenti alchilfenolo delle foglie e frutti di Ginkgo biloba. I GA hanno mostrato effetti pleiotropici in vitro, tra cui: effetti antitumorali attraverso

l'inibizione della lipogenesi; diminuzione dell'espressione delle proteine associate all'invasione attraverso l'attivazione di AMPK; e potenziale salvataggio del deterioramento sinaptico indotto dall'amiloide- β ($A\beta$). È stato anche riportato che il GA ha un'attività contro *Escherichia coli* e *Staphylococcus aureus*. Sono stati suggeriti diversi meccanismi per questa attività, tra cui: Inibizione della SUMOilazione; blocco della formazione dell'intermedio E1-SUMO; inibizione della sintasi degli acidi grassi; inibizione non specifica del SIRT; e attivazione della fosfatasi proteica di tipo 2C. Qui riportiamo che GA inibisce il virus Herpes simplex di tipo 1 (HSV-1) attraverso l'inibizione della fusione e della sintesi delle proteine virali. Inoltre, riportiamo che GA inibisce la replicazione del genoma del citomegalovirus umano (HCMV) e l'infezione del virus Zika (ZIKV) degli astrociti umani normali (NHA). Mostriamo un ampio spettro di inibizione fusione da GA di tutte e tre le classi di proteine di fusione tra cui HIV, virus Ebola (EBOV), in uenza A virus (IAV) e Epstein Barr virus (EBV). Inoltre, mostriamo l'inibizione di un adenovirus non sviluppato. I nostri esperimenti suggeriscono che GA inibisce l'ingresso del virione bloccando l'evento di fusione iniziale. I dati che mostrano l'inibizione della replicazione di HSV-1 e CMV, quando GA viene somministrato post-infezione, suggeriscono un possibile meccanismo secondario che mira alla sintesi delle proteine e del DNA. Così, alla luce del forte ect di GA sull'infezione virale, anche dopo l'inizio

dell'infezione, può potenzialmente essere usato per trattare le infezioni acute (ad esempio Coronavirus, EBOV, ZIKV, IAV e morbillo), e anche topicamente per il trattamento efficace delle lesioni attive (ad esempio HSV-1, HSV-2 e virus varicella-zoster (VZV)).

Gli acidi ginkgolici sono costituenti alchilfenoli delle foglie e dei frutti del Ginkgo biloba. Gli estratti di Ginkgo biloba (GBE) sono stati utilizzati come integratori a base di erbe almeno dal XVI secolo e rimangono ampiamente in uso¹. I principali costituenti di GBE includono trilattoni terpenici (ginkgolide A, B, C, J, e bilobalide), glicosidi avonoidi (quercetina e rutina), così come gli acidi ginkgolici². Gli acidi ginkgolici sono una miscela di diversi acidi 2-idrossi-6-alchilbenzoici in cui le catene alchiliche più comuni contengono 13, 15, o 17 carboni. e 15 e 17 catene di carbonio sono insature alle posizioni 8 e 10, rispettivamente. e 3 strutture dell'acido ginkgolico (GA) sono, quindi, designate C13:0, C15:1, e C17:1 (Tabella S1)³.

GA ha mostrato effetti pleiotropici in vitro, tra cui: effetti antitumorali attraverso l'inibizione della lipogenesi; espressione diminuita delle proteine associate all'invasione attraverso l'attivazione AMPK; salvataggio potenziale di amiloide- β ($A\beta$) indotta compromissione sinaptica; e inibizione dell'attività della proteasi HIV così come la replicazione virale HIV⁴⁻⁷. GA è stato anche segnalato per avere attività contro Escherichia coli e Staphylococcus aureus⁸. Diversi modi in cui funziona GA sono stati

suggeriti tra cui da attività di inibizione SUMOylation; bloccando la formazione del E1-SUMO intermedio⁹; inibizione della sintasi degli acidi grassi¹⁰; non specifica inibizione c SIRT1¹¹; e l'attivazione della proteina fosfatasi tipo-2C¹².

Qui riportiamo che GA mostra attività antivirale contro Herpes simplex virus 1 (HSV-1), citomegalovirus umano (HCMV) e Zika virus (ZIKV) principalmente attraverso l'inibizione di fusione virale. Inoltre, mostriamo l'inibizione dell'ingresso di un adenovirus non sviluppato con difetto di replicazione. Gli effetti antivirali sono stati osservati sotto la soglia citotossica. Crediamo che l'attività antivirale ad ampio spettro sia ottenuta attraverso l'inibizione dell'ingresso virale e che questo ect potrebbe essere utilizzato terapeuticamente in modo sistematico nel contesto della grave malattia virale acuta,

¹Dipartimento di Scienze Neurologiche, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA. ²Dipartimento di microbiologia e biologia cellulare molecolare, Eastern Virginia Medical School, Norfolk, VA, USA. ³Dipartimento di fisiologia e biofisica, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA. ⁴Ricercatore indipendente, Chicago, IL, USA. ⁵Dipartimento di patogeni microbici e immunità, Rush University Medical Center, Chicago, IL, USA. *email: BorensR@evms.edu; daniel_nicholson@rush.edu

GERANIO DEL SUD AFRICA

PELARGONIUM SIDOIDES

Review

Antimicrobial, Antiviral and Immunomodulatory Activity Studies of *Pelargonium sidoides* (EPs[®] 7630) in the Context of Health Promotion

Herbert Kolodziej

Institute of Pharmacy, Pharmaceutical Biology, Freie Universität Berlin, Koenigin-Luise-Str. 2+4, Berlin 14195, Germany; E-Mail: kolpharm@zedat.fu-berlin.de; Tel.: +49-30-838-53731; Fax: +49-30-838-53729

Received: 30 August 2011; in revised form: 20 September 2011 / Accepted: 29 September 2011 / Published: 10 October 2011

Abstract: *Pelargonium* species contribute significantly to the health care of a large population in the Southern African region, as part of a long-standing medical system intimately linked to traditional healing practices. Most notably, extracts of the roots of *P. sidoides* have commonly been applied for the treatment of dysentery and diarrhoea but only occasionally for respiratory complaints. Clinical trials have shown that a modern aqueous-ethanolic formulation of *P. sidoides* extracts (EPs[®] 7630) is an efficacious treatment for disorders of the respiratory tract, for example bronchitis and sinusitis. It should be noted that EPs[®] 7630 is the most widely investigated extract and therefore is the focus of this review. In order to provide a rationale for its therapeutic activity extracts have been evaluated for antibacterial activity and for their effects on non-specific immune functions. Only moderate direct antibacterial capabilities against a spectrum of bacteria, including *Mycobacteria* strains, have been noted. In contrast, a large body of *in vitro*

studies has provided convincing evidence for an anti-infective principle associated with activation of the non-specific immune system. Interestingly, significant inhibition of interaction between bacteria and host cells, a key to the pathogenesis of respiratory tract infections, has emerged from recent studies. In addition, antiviral effects have been demonstrated, including inhibition of the replication of respiratory viruses and the enzymes haemagglutinin and neuraminidase. Besides, an increase of ciliary beat frequency of respiratory cells may contribute to the beneficial effects of *P. sidoides* extracts. This example provides a compelling argument for continuing the exploration of Nature and traditional medical systems as a source of therapeutically useful herbal medicines.

TRADUZIONE
GERANIO DEL SUD AFRICA PELARGONIUM
SIDOIDES

Prodotti farmaceutici 2011, 4, 1295-1314; doi:10.3390/
ph4101295

Recensione

Studi sull'attività antimicrobica, antivirale e
immunomodulante del Pelargonium sidoides (EPs®
7630) nel contesto della promozione della salute

Herbert Kolodziej

Istituto di Farmacia, Biologia Farmaceutica, Freie
Universität Berlin, Koenigin-Luise-Str. 2+4, Berlino 14195,
Germania; E-Mail: kolpharm@zedat.fu-berlin.de; Tel:
+49-30-838-53731;

Fax: +49-30-838-53729

Ricevuto: 30 agosto 2011; in forma rivista: 20 settembre
2011 / Accettato: 29 settembre 2011 / Pubblicato: 10
ottobre 2011

Abstract: Le specie di *Pelargonium* contribuiscono significativamente all'assistenza sanitaria di una vasta popolazione nella regione dell'Africa meridionale, come parte di un sistema medico di lunga data intimamente legato alle pratiche di guarigione tradizionali. In particolare, gli estratti delle radici di *P. sidoides* sono stati comunemente applicati per il trattamento della dissenteria e della diarrea, ma solo occasionalmente per i disturbi respiratori. Studi clinici hanno dimostrato che una moderna formulazione acquosa-etanolica di estratti di *P. sidoides* (EPs® 7630) è un trattamento efficace per i disturbi delle vie respiratorie, per esempio bronchite e sinusite. Va notato che EPs® 7630 è l'estratto più studiato e quindi è al centro di questa revisione. Al fine di fornire un razionale per la sua attività terapeutica gli estratti sono stati valutati per l'attività antibatterica e per i loro effetti sulle funzioni immunitarie non specifiche. Sono state notate solo moderate capacità antibatteriche dirette contro uno spettro di batteri, compresi i ceppi di micobatteri. Al contrario, un ampio corpo di studi in vitro ha fornito prove convincenti di un principio antinfettivo associato all'attivazione del sistema immunitario non specifico. È interessante notare che da studi recenti è emersa una significativa inibizione dell'interazione tra batteri e cellule ospiti, una chiave della patogenesi delle infezioni del tratto respiratorio. Inoltre, sono stati dimostrati effetti antivirali, compresa l'inibizione della replicazione dei virus respiratori e degli enzimi

emagglutinina e neuraminidasi. Inoltre, un aumento della frequenza del battito ciliario delle cellule respiratorie può contribuire agli effetti benefici degli estratti di *P. sidoides*. Questo esempio fornisce un argomento convincente per continuare l'esplorazione della natura e dei sistemi medici tradizionali come fonte di farmaci a base di erbe terapeuticamente utili.

SAMBUCO

Antiviral properties of Elderberry

Domina Petric, MD

ABSTRACT: Sambucus nigra products (Sambucol) have antiviral properties against different strains of influenza virus. Sambucol Elderberry Extract and its formulations activate the healthy immune system by increasing inflammatory cytokine production. Standardized elderberry liquid extract possesses antimicrobial activity against both Gram-positive bacteria of Streptococcus pyogenes and group C and G Streptococci, and the Gram-negative bacterium Branhamella catarrhalis in liquid cultures. Sambucus Formosana Nakai stem ethanol extract displayed the strong anti-HCoV-NL63 (human coronavirus NL63) potential.

Sambucus nigra L. products (Sambucol) are based on a standardized black elderberry extract. They are natural remedies with antiviral properties, especially against

different strains of influenza virus. Sambucol was shown to be effective in vitro against 10 strains of influenza virus. In a double-blind, placebo-controlled, randomized study conducted by Barak and coworkers (2001), Sambucol reduced the duration of flu symptoms to 3-4 days. Convalescent phase serum showed a higher antibody level to influenza virus in the Sambucol group, than in the control group. The production of inflammatory cytokines was tested using blood-derived monocytes from 12 healthy human donors. Adherent monocytes were separated from PBL and incubated with different Sambucol preparations i.e., Sambucol Elderberry Extract, Sambucol Black Elderberry Syrup, Sambucol Immune System and Sambucol for Kids. Production of inflammatory cytokines (IL-1 beta, TNF-alpha, IL-6, and IL-8) was significantly increased, mostly by the Sambucol Black Elderberry Extract (2-45 fold), as compared to LPS, a known monocyte activator (3.6-10.7 fold). The most striking increase was noted in TNF-alpha production (44.9 fold). Authors concluded from this study that, in addition to its antiviral properties, Sambucol Elderberry Extract and its formulations activate the healthy immune system by increasing inflammatory cytokine production¹. Conducted by Professor Fariba Deghani, Dr Golnoosh Torabian and Dr Peter Valtchev as part of the ARC Training Centre for the Australian Food Processing

as MRSA, HIV , Mycoplasmae, IBV coronavirus (infectious bronchitis virus, a pathogenic chicken coronavirus), and influenza (and its bacterial super- infections). These effects may be stronger in vivo than in vitro. Elderberry is also shown to have potential as an ingredient in a hospital disinfectant for which in vitro trials are sufficient. The author of the systematic review, Wermig-Morgan Julia proposed that elderberry should also be tested on SARS and other novel coronaviruses such as COVID-19.

Industry, the study showed that compounds from elderberries can directly inhibit the influenza virus's entry and replication in human cells, and can help strengthen a person's immune response to the virus.

The phytochemicals from the elderberry juice were shown to be effective at stopping the virus infecting the cells, but they were even more effective at inhibiting viral propagation at later stages of the influenza cycle when the cells had already been infected with the virus. The team also found that the elderberry's antiviral activity can be attributed to its anthocyanidin compounds, phytonutrients responsible for giving the fruit its vivid purple colouring².

In the study conducted by Krawitz and coworkers (2011) it was shown that a standardized elderberry liquid extract possesses antimicrobial activity against both Gram-positive bacteria of Streptococcus pyogenes and group C and G Streptococci, and the Gram-negative bacterium

Branhamella catarrhalis in liquid cultures. The liquid extract also displays an inhibitory effect on the propagation of human pathogenic influenza viruses³. Elderberry extract from fruit and flowers appears to show some inhibitory effect

against many microorganisms including those found as nosocomial pathogens such

Human coronavirus NL63

one of the main circulating HCoVs worldwide, causes respiratory tract illnesses like runny nose, cough, bronchiolitis and pneumonia. *Sambucus Formosana* Nakai, a species of elderberry, is a traditional medicinal herb with anti-inflammatory and antiviral potential. The study conducted by Weng and coworkers (2019) investigated the antiviral activity of *Sambucus Formosana* Nakai stem ethanol extract and some phenolic acid constituents against HCoV- NL63. The extract was less cytotoxic and concentration-dependently increased anti-HCoV -NL63 activities, including cytopathicity, sub-G1 fraction, virus yield (IC₅₀ = 1.17 µg/ml), plaque formation (IC₅₀ = 4.67 µg/ml) and virus attachment (IC₅₀ = 15.75 µg/ml). Among the phenolic

2

(HCoV-NL63), acid constituents in *Sambucus Formosana* Nakai extract, caffeic acid, chlorogenic acid and gallic acid sustained the anti-HCoV -NL63 activity that was ranked in the following order of virus yield reduction: caffeic acid (IC₅₀ = 3.54

μM) > chlorogenic acid ($\text{IC}_{50} = 43.45 \mu\text{M}$) > coumaric acid ($\text{IC}_{50} = 71.48 \mu\text{M}$). Caffeic acid significantly inhibited the replication of HCoV-NL63 in a cell-type independent manner, and specifically blocked virus attachment ($\text{IC}_{50} = 8.1 \mu\text{M}$). The results revealed that Sambucus Formosana Nakai stem ethanol extract displayed the strong anti-HCoV-NL63 potential. Caffeic acid could be the vital component with anti- HCoV-NL63 activity⁵.

Results of the study conducted by Chen and coworkers demonstrated that *S. nigra* extract can inhibit IBV (infectious bronchitis virus, a pathogenic chicken coronavirus) at an early point in infection, probably by rendering the virus non-infectious. Authors also suggest that future studies using *S. nigra* extract to treat or prevent IBV or other coronaviruses are warranted⁶.

CONCLUSION

Sambucus nigra products (Sambucol) have antiviral properties against different strains of influenza virus. Sambucol Elderberry Extract and its formulations activate the healthy immune system by increasing inflammatory cytokine production. Standardized elderberry liquid extract possesses antimicrobial activity against both Gram-positive bacteria of *Streptococcus pyogenes* and group C and G *Streptococci*, and the Gram-negative bacterium *Branhamella catarrhalis* in liquid cultures. *Sambucus Formosana Nakai* stem ethanol extract displayed the strong anti-HCoV -NL63 (human coronavirus NL63) potential.

TRADUTTORE

Proprietà antivirali del sambuco

Domina Petric, MD

ABSTRACT: I prodotti di *Sambucus nigra* (Sambucol) hanno proprietà antivirali contro diversi ceppi di virus dell'influenza. L'estratto di sambuco Sambucol e le sue formulazioni attivano il sistema immunitario sano aumentando la produzione di citochine infiammatorie. L'estratto liquido standardizzato di sambuco possiede un'attività antimicrobica sia contro i batteri Gram-positivi dello *Streptococcus pyogenes* e degli Streptococchi di gruppo C e G, sia contro il batterio Gram-negativo *Branhamella catarrhalis* in colture liquide. L'estratto etanologico del gambo di *Sambucus Formosana* Nakai ha mostrato un forte potenziale anti-HCoV-NL63 (coronavirus umano NL63).

I prodotti *Sambucus nigra* L. (Sambucol) sono basati su un estratto standardizzato di sambuco nero. Sono rimedi naturali con proprietà antivirali, specialmente contro diversi ceppi di virus dell'influenza. Sambucol ha dimostrato di essere efficace in vitro contro 10 ceppi di virus dell'influenza.

In uno studio in doppio cieco, controllato con placebo e randomizzato condotto da Barak e collaboratori (2001), il Sambucol ha ridotto la durata dei sintomi dell'influenza a 3-4 giorni. Il siero della fase di convalescenza ha mostrato un livello di anticorpi al virus dell'influenza più alto nel

gruppo Sambucol, che nel gruppo di controllo. La produzione di citochine infiammatorie è stata testata utilizzando monociti derivati dal sangue di 12 donatori umani sani. I monociti aderenti sono stati separati dal PBL e incubati con diverse preparazioni di Sambucol, cioè Sambucol Elderberry Sambucol, Sambucol Black Elderberry Syrup, Sambucol Immune System e Sambucol for Kids. La produzione di citochine infiammatorie (IL-1 beta, TNF-alfa, IL-6 e IL-8) è stata significativamente aumentata, soprattutto dall'estratto di sambuco nero Sambucol (2-45 volte), rispetto al LPS, un noto attivatore di monociti (3,6-10,7 volte).

L'aumento più sorprendente è stato notato nella produzione di TNF-alfa (44,9 volte).

Gli autori hanno concluso da questo studio che, oltre alle sue proprietà antivirali, l'estratto di sambuco Sambucol e le sue formulazioni attivano il sistema immunitario sano aumentando la produzione di citochine infiammatorie¹.

Condotta dal professor Fariba Deghani, dal dottor Golnoosh Torabian e dal dottor Peter Valtchev come parte del centro di formazione ARC per l'Australian Food Processing

1

come MRSA, HIV , Mycoplasmae, IBV coronavirus (virus della bronchite infettiva, un coronavirus patogeno dei polli), e l'influenza (e le sue super infezioni batteriche). Questi effetti possono essere

più forti in vivo che in vitro. Il sambuco ha anche dimostrato di avere un potenziale come ingrediente di un disinfettante ospedaliero per il quale sono sufficienti prove in vitro. L'autore della revisione sistematica, Wermig-Morgan Julia ha proposto che il sambuco dovrebbe essere testato anche sulla SARS e altri nuovi coronavirus come il COVID-19.

Nel settore, lo studio ha dimostrato che i composti delle bacche di sambuco possono inibire direttamente l'ingresso e la replicazione del virus dell'influenza nelle cellule umane, e possono contribuire a rafforzare la risposta immunitaria di una persona al virus.

Le sostanze fitochimiche del succo di sambuco hanno dimostrato di essere efficaci nell'impedire al virus di infettare le cellule, ma erano ancora più efficaci nell'inibire la propagazione virale nelle fasi successive del ciclo dell'influenza, quando le cellule erano già state infettate dal virus. Il team ha anche scoperto che l'attività antivirale del sambuco può essere attribuita ai suoi composti antocianidinici, fitonutrienti responsabili di dare al frutto la sua vivida colorazione viola.

Nello studio condotto da Krawitz e collaboratori (2011) è stato dimostrato che un estratto liquido standardizzato di sambuco possiede un'attività antimicrobica sia contro i batteri Gram-positivi dello *Streptococcus pyogenes* e degli *Streptococchi* di gruppo C e G, sia contro il batterio Gram-negativo *Branhamella catarrhalis* in colture liquide.

L'estratto liquido mostra anche un effetto inibitorio sulla propagazione dei virus patogeni dell'influenza umana³. L'estratto di sambuco dalla frutta e dai fiori sembra mostrare un certo effetto inibitorio contro molti microrganismi tra cui quelli che si trovano come patogeni nosocomiali come Coronavirus umano NL63 uno dei principali HCoV circolanti in tutto il mondo, causa malattie del tratto respiratorio come naso che cola, tosse, bronchiolite e polmonite. Il Sambucus Formosana Nakai, una specie di sambuco, è un'erba medicinale tradizionale con un potenziale antinfiammatorio e antivirale. Lo studio condotto da Weng e collaboratori (2019) ha indagato l'attività antivirale dell'estratto etanologico del gambo di Sambucus Formosana Nakai e alcuni costituenti dell'acido fenolico contro HCoV- NL63. L'estratto è risultato meno citotossico e ha aumentato in modo concentrazione-dipendente le attività anti- HCoV -NL63, tra cui la citopaticità, la frazione sub-G1, la resa del virus (IC₅₀ = 1,17 µg/ml), la formazione di placche (IC₅₀ = 4,67 µg/ml) e l'attacco del virus (IC₅₀ = 15,75 µg/ml). Tra i fenolici (HCoV-NL63),

2

costituenti acidi nell'estratto di Sambucus Formosana Nakai, l'acido caffeico, l'acido clorogenico e l'acido gallico hanno sostenuto l'attività anti-HCoV -NL63 che è stata classificata nel seguente ordine di riduzione della resa del virus: acido caffeico

LIQUIRIZIA

REVIEW

Chinese Pharmaceutical Association
Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences

Acta Pharmaceutica Sinica B

www.elsevier.com/locate/apsb www.sciencedirect.com

The antiviral and antimicrobial activities of licorice, a widely-used Chinese herb

Liqiang Wang, Rui Yang, Bochuan Yuan, Ying Liuⁿ, Chunsheng

Liu^{nm} School of Chinese Pharmacy, Beijing University of Chinese Medicine, Beijing 100102, China

Received 3 December 2014; revised in revised form 2 February 2015; accepted 5 February 2015

KEY WORDS

Licorice;
Antiviral; Antimicrobial; Glycyrrhizin; Glycyrrhetic acid; Chalcone

Abstract Licorice is a common herb which has been used in traditional Chinese medicine for centuries. More than 20 triterpenoids and nearly 300 flavonoids have been isolated from licorice. Recent studies have shown that these metabolites possess many pharmacological activities, such as antiviral, antimicrobial, anti-inflammatory, antitumor and other activities. This paper provides a summary of the antiviral and antimicrobial activities of licorice. The active components and the possible mechanisms for these activities are summarized in detail. This review will be helpful for the further studies of licorice for its potential therapeutic effects as an antiviral or an antimicrobial agent.

© 2015 Chinese Pharmaceutical Association and Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences. Production and hosting by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Abbreviations: CCEC, cerebral capillary vessel endothelial; CCL5, chemokine (C-C motif) ligand 5; CVA16, coxsackievirus A16; CVB3, coxsackievirus B3; CXCL10, chemokine, (C-X-C motif) ligand 10; DGC, dehydroglyasperin C; DHV, duck hepatitis virus; EV71, enterovirus 71; GA, 18 β -glycyrrhetic acid; GATS, glycyrrhizic acid trisodium salt; GL, glycyrrhizin; GLD, glabridin; HBV, hepatitis B virus; HCV, hepatitis C virus; HIV, human immunodeficiency virus; HMGB1, high-mobility-group box 1; HRSV, human respiratory syncytial virus;

HSV, herpes simplex virus; HSV1, herpes simplex virus type 1; IFN, interferon; IL-6, interleukin-6; LCA, licochalcone A; LCE, licochalcone E; ISL, isoliquiritigenin; LTG, liquiritigenin; MgIG, magnesium isoglycyrrhizinate; MRSA, methicillin-resistant Staphylococcus aureus; MSSA, methicillin-sensitive Staphylococcus aureus; PMN, polymorph nuclear; PrV, pseudorabies virus; TCM, traditional Chinese medicine

ⁿ Corresponding author. Tel.: þ86 10 84738646; fax: þ86 10 84738611. ^m Corresponding author. Tel.: þ86 10 84738624.

E-mail addresses: liuyliwd@sina.com (Ying Liu), maxliucs@263.net (Chunsheng Liu).

Peer review under responsibility of Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences and Chinese Pharmaceutical Association.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2015.05.005>

2211-3835 & 2015 Chinese Pharmaceutical Association and Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences. Production and hosting by Elsevier B.V. This is an open access article under the CC BY-NC-ND license (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

The antiviral and antimicrobial activities of licorice

311

REVISIONE

Associazione Farmaceutica Cinese

Istituto di Materia Medica, Accademia Cinese delle Scienze
Mediche

Acta Pharmaceutica Sinica B

www.elsevier.com/locate/apsb www.sciencedirect.com

Le attività antivirali e antimicrobiche della liquirizia,
un'erba cinese molto usata

Liqiang Wang, Rui Yang, Bochuan Yuan, Ying Liun,
Chunsheng Liun Scuola di Farmacia Cinese, Università di
Medicina Cinese di Pechino, Beijing 100102, Cina

Ricevuto 3 dicembre 2014; rivisto in forma rivista 2
febbraio 2015; accettato 5 febbraio 2015

Liquirizia;

Antivirale; Antimicrobico; Glicirrizina; Acido glicirretinico;
Calcone

Abstract La liquirizia è un'erba comune che è stata usata nella medicina tradizionale cinese per secoli. Più di 20 triterpenoidi e quasi 300 flavonoidi sono stati isolati dalla liquirizia. Studi recenti hanno dimostrato che questi metaboliti possiedono molte attività farmacologiche, come le attività antivirali, antimicrobiche, antinfiammatorie, antitumorali e altre. Questo articolo fornisce una sintesi delle attività antivirali e antimicrobiche della liquirizia. I componenti attivi e i possibili meccanismi di queste attività sono riassunti in dettaglio. Questa rassegna sarà utile per gli ulteriori studi sulla liquirizia per i suoi potenziali effetti terapeutici come agente antivirale o antimicrobico.

& 2015 Associazione farmaceutica cinese e Istituto di Materia Medica, Accademia cinese delle scienze mediche. Produzione e hosting a cura di Elsevier B.V. Questo è un articolo ad accesso aperto sotto la licenza CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).
Abbreviazioni: CCEC, vaso capillare cerebrale endoteliale; CCL5, chemochina (motivo C-C) ligando 5; CVA16, coxsackievirus A16; CVB3, coxsackievirus B3; CXCL10, chemochina, (motivo C-X-C) ligando 10; DGC, dehydroglyasperin C; DHV, duck hepatitis virus; EV71, enterovirus 71; GA, acido 18 β -glicirretinico; GATS, sale trisodico dell'acido glicirrizico; GL, glicirrizina; GLD, glabridina; HBV, virus dell'epatite B; HCV, virus dell'epatite C; HIV, virus dell'immunodeficienza umana; HMGB1, highmobility-group box1; HRSV, virus respiratorio

sinciziale umano; HSV, virus herpes simplex; HSV1, virus herpes simplex tipo 1; IFN, interferone; IL-6, interleuchina-6; LCA, licochalcone A; LCE, licochalcone E; ISL, isoliquiritigenina; LTG, liquiritigenina; MgIG, isoglicirrinato di magnesio; MRSA, Staphylococcus aureus resistente alla meticillina; MSSA, Staphylococcus aureus sensibile alla meticillina; PMN, polimorfo nucleare; PrV, virus della pseudorabbia; TCM, medicina tradizionale cinese

Autore corrispondente. Tel.: +86 10 84738646; fax: +86 10 84738611. Autore corrispondente. Tel.: +86 10 84738624.

Indirizzi e-mail: liuyliwd@sina.com (Ying Liu), maxliucs@263.net (Chunsheng Liu).

Peer review sotto la responsabilità dell'Istituto di Materia Medica, Accademia Cinese di Scienze Mediche e Associazione Farmaceutica Cinese.

<http://dx.doi.org/10.1016/j.apsb.2015.05.005>

2211-3835 & 2015 Chinese Pharmaceutical Association e Institute of Materia Medica, Chinese Academy of Medical Sciences. Produzione e hosting a cura di Elsevier B.V.







Questo è un articolo ad accesso aperto sotto la licenza CC BY-NC-ND (<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>).

Le attività antivirali e antimicrobiche della liquirizia

UNCARIA TORMENTOSA

Research Article

Investigating Potential Inhibitory Effect of *Uncaria tomentosa* (Cat's Claw) against the Main Protease 3CL^{pro} of SARS-CoV-2 by Molecular Modeling

Andres F. Yepes-Pérez ¹, Oscar Herrera-Calderon ², José-Emilio Sánchez-Aparicio ³, Laura Tiessler-Sala ³, Jean-Didier Marechal ³, and Wilson Cardona-G ¹

¹ Chemistry of Colombian Plants, Institute of Chemistry, Faculty of Exact and Natural Sciences, University of Antioquia-UdeA, Calle 70 No. 52-21, A.A 1226, Medellin, Colombia

²

Academic Department of Pharmacology, Bromatology and Toxicology, Faculty of Pharmacy and Biochemistry, Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Jr Puno 1002, Lima 15001, Peru

³

Insilichem, Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona, Edifici C.n., 08193 Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Spain

Correspondence should be addressed to Andres F. Yepes-Pérez; andresf.yepes@udea.edu.co, Oscar Herrera-Calderon; oherreracalderon@gmail.com, and Jean-Didier Marechal; jeandidier.marechal@uab.cat

Guest Editor: Zheng Fei Ma

Copyright © 2020 Andres F. Yepes-Pérez et al. is is an open access article distributed under the Creative Commons Attribution License, which permits unrestricted use, distribution, and reproduction in any medium, provided the original work is properly cited.

COVID-19 is a disease caused by severe acute respiratory syndrome coronavirus 2. Presently, there is no effective treatment for COVID-19. As part of the worldwide efforts to find efficient therapies and preventions, it has been reported the crystalline structure of the SARS-CoV-2 main protease M^{pro} (also called 3CL^{pro}) bound to a synthetic inhibitor, which represents a major druggable target. The druggability of M^{pro} could be used for discovering drugs to treat COVID-19. A multilevel computational study was carried out to evaluate the potential antiviral properties of the components of the medicinal herb *Uncaria tomentosa* (Cat's claw), focusing on the inhibition of M^{pro}. The *in silico* approach starts with

protein-ligand docking of 26 Cat's claw key components, followed by ligand pathway calculations, molecular dynamics simulations, and MM-GBSA calculation of the free energy of binding for the best docked candidates. e structural bioinformatics approaches led to identification of three bioactive compounds of *Uncaria tomentosa* (speciophylline, cadambine, and proanthocyanidin B2) with potential therapeutic effects by strong interaction with 3CL^{pro}. Additionally, *in silico* drug-likeness indices for these components were calculated and showed good predicted therapeutic profiles of these phytochemicals. Our findings suggest the potential effectiveness of Cat's claw as complementary and/or alternative medicine for COVID-19 treatment.

TRADUZIONE

Articolo di ricerca

Indagine sul potenziale effetto inibitorio dell'*Uncaria tomentosa* (artiglio di gatto) contro la principale proteasi 3CL^{pro} della SARS-CoV-2 mediante modellazione molecolare

Andres F. Yepes-Pérez ¹, Oscar Herrera-Calderon ², José-Emilio Sánchez-Aparicio ³, Laura Tiessler-Sala ³, Jean-Didier Marechal ³ e Wilson Cardona-G ¹

¹Chemistry of Colombian Plants, Istituto di Chimica, Facoltà di Scienze Esatte e Naturali, Università di Antioquia-UdeA, ²Calle 70 No. 52-21, A.A 1226, Medellin, Colombia

Dipartimento accademico di Farmacologia, Bromatologia e Tossicologia, Facoltà di Farmacia e Biochimica, ³Universidad Nacional Mayor de San Marcos, Jr Puno 1002, Lima 15001, Perù

Insilichem, Departament de Química, Universitat Autònoma de Barcelona, Edifici C.n., 08193 Cerdanyola del Vallès, Barcelona, Spagna

La corrispondenza deve essere indirizzata a Andres F. Yepes-Pérez; andresf.yepes@udea.edu.co, Oscar Herrera-Calderon; oherreracalderon@gmail.com, e Jean-Didier Marechal; jeandidier.marechal@uab.cat

Editore ospite: Zheng Feei Ma

Copyright © 2020 Andres F. Yepes-Pérez et al. è un articolo ad accesso aperto distribuito sotto la Creative Commons Attribution License, che consente l'uso illimitato, la distribuzione e la riproduzione con qualsiasi mezzo, a condizione che il lavoro originale sia adeguatamente citato.

COVID-19 è una malattia causata dal coronavirus 2 della sindrome respiratoria acuta grave. Attualmente non esiste un trattamento efficace per la COVID-19. Come parte degli sforzi mondiali per trovare terapie e prevenzioni efficaci, è stata riportata la struttura cristallina della proteasi principale M^{pro} della SARS-CoV-2 (chiamata anche 3CL^{pro}) legata a un inibitore sintetico, che rappresenta un importante obiettivo drogabile. Uno studio computazionale multilivello è stato condotto per valutare le potenziali proprietà antivirali dei componenti dell'erba medicinale *Uncaria tomentosa* (artiglio di gatto), concentrandosi sull'inibizione di M^{pro}. e approccio *in silico* inizia con docking proteina-ligando di 26 componenti chiave dell'artiglio di gatto, seguito da calcoli del percorso del ligando, simulazioni di dinamica molecolare e calcolo MM-GBSA dell'energia libera di legame per i migliori candidati docked.

Gli approcci bioinformatici strutturali hanno portato all'identificazione di tre composti bioattivi di *Uncaria tomentosa* (speciofillina, cadambina e proantocianidina B2) con potenziali effetti terapeutici grazie alla forte interazione con 3CLpro. Inoltre, in silico sono stati calcolati gli indici di somiglianza con la droga per questi componenti e hanno mostrato una buona previsione di proiezioni terapeutiche di queste sostanze fitochimiche. I nostri risultati suggeriscono la potenziale efficacia dell'artiglio di gatto come medicina complementare e/o alternativa per il trattamento della COVID-19.

PFAFFIA PANICULATA (*Pfaffia Paniculata*)

Poco presente nei testi di fitofarmacia in lingua Italiana, è da diverso tempo studiata a livello internazionale per le molteplici virtù terapeutiche dei suoi componenti.

Planta de la familia Amaranthaceae, Suma es una viña rastrera con un sistema de raíces largo e intrincado, indígena de la cuenca amazónica y otras partes de Brasil, Ecuador, Panamá, Paraguay, Perú y Venezuela. Desde su primera descripción botánica en 1826, ha recibido diversos nombres botánicos, que incluyen *Pfaffia paniculata*, *Hebanthe paniculata* y *Gomphrena paniculata*. El género *Pfaffia* es bien conocido en Centro y Sudamérica con más de 50 especies de *Pfaffia* que crecen en las regiones más tibias del área. En Suramérica, se le conoce como Ginseng brasilero, aunque no pertenece a la familia *Panax*, debido a sus múltiples acciones terapéuticas y es utilizada ampliamente como un adaptógeno similar al Ginseng asiático para diversas condiciones.

Principios activos:

De la raíz de la planta se han aislado diversos principios activos, entre los que destacan: • Beta-ecdisona y tres glicósidos ecdisteroides. • Seis diferentes ácidos pfáfficos. • Dos fitoesteroles: sitosterol y stigmasterol.

- Contiene hasta 11% de Saponinas (glicósidos de nortriterpenos), derivados que han recibido dos patentes en Japón como compuestos antineoplásicos.

- Contiene 19 diferentes aminoácidos, un gran número de electrolitos y oligoelementos, incluyendo Germanio, Hierro, Magnesio, Cobalto, Sílice, Zinc y las Vitaminas A, B-1, B-2, E, K y ácido pantoténico.

Propiedades terapéuticas:

1. Efecto adaptogénico:

- Energizante: Actúa aumentando la oxigenación a nivel celular. Ha sido utilizada para elevar los niveles de energía en casos de enfermedades crónicas debilitantes, Síndrome de Fatiga Crónica, impotencia y frigidez.
- Aumenta la resistencia inespecífica a los cambios térmicos ambientales y otros impactos estresores.
- Regulador hormonal: Sus fitoesteroles han demostrado efectividad en el manejo del síndrome premenstrual, dismenorrea, infertilidad, hemorragias uterinas disfuncionales, disminuir los efectos de anticonceptivos orales, osteoporosis y menopausia.
- Hipoglicemiante: algunos de sus ácidos pfaíficos disminuyen los niveles sanguíneos de glucosa.
- Evita la falciformación en

pacientes con anemia drepanocítica

2. Efecto cardioprotector:

- La Beta-ecdisona y los ecdisteroides tienen actividad anabólica a nivel muscular y cardiaco y mejoran la contractilidad miocárdica.
- Disminuyen las arritmias, estabilizando las membranas de las células cardiacas.
- Reducen la necrosis miocárdica durante el infarto experimental y promueven efectos de separación de la zona necrótica.
- Disminuye la tensión arterial
- Sus fitoesteroles reducen los niveles elevados de colesterol.

3. Efecto inmunoestimulante y antineoplásico:

- Cinco de los seis diferentes ácidos pfaíficos que contiene inhiben los cultivos celulares de melanomas.
- Efectos supresores sobre la leucemia en ratones, por aumento de las repuestas humorales y celulares inespecíficas in vivo.
- Contiene cantidades especialmente altas de Germanio, necesario para muchas de las funciones del sistema inmunológico.
- Suma ha sido utilizada en el tratamiento de las infecciones por virus Epstein-Barr y en casos de Artritis

Medicina Sistémica y PFAFFIA PANICULATA

Seguridad:

Basándose en años de experimentación clínica y farmacológica, se considera que Suma es una planta segura y efectiva, incluso cuando se utiliza por períodos prolongados. Se ha reportado que sus beneficios persisten hasta 24 días luego de suspender el tratamiento.

Los atletas que desean aumentar su masa muscular y capacidad de trabajo han utilizado dosis de 500 mg por cada 20 kilos de peso, sin que se reportaran efectos adversos secundarios.

TRADUZIONE

PFAFFIA PANICULATA (Pfaffia Paniculata)

Poco presente nei testi di fitofarmacia italiani, è stato a lungo studiato a livello internazionale per le numerose virtù terapeutiche dei suoi componenti.

Una pianta della famiglia delle Amaranthaceae, la Suma è una vite strisciante con un sistema di radici lungo e intricato, indigena del bacino amazzonico e di altre parti del Brasile, Ecuador, Panama, Paraguay, Perù e Venezuela. Dalla sua prima descrizione botanica nel 1826, le sono stati dati vari nomi botanici, tra cui Pfaffia paniculata, Hebanthe paniculata e Gomphrena paniculata. Il genere Pfaffia è ben noto in America centrale e meridionale con più di 50 specie di Pfaffia che crescono nelle regioni

più calde della zona. In Sud America è conosciuto come Ginseng brasiliano, anche se non appartiene alla famiglia Panax, per le sue molteplici azioni terapeutiche ed è ampiamente utilizzato come adattogeno simile al Ginseng asiatico per varie condizioni.

Principi attivi:

Dalla radice della pianta sono stati isolati vari principi attivi, tra cui: - Beta-ecdysone e tre glicosidi ecdysteroidi. - Sei diversi acidi pfaffici. - Due fitosteroli: sitosterolo e stigmaterolo.

- Contiene fino all'11% di saponine (glicosidi nortriterpenici), derivati che hanno ricevuto due brevetti in Giappone come composti antineoplastici.

- Contiene 19 diversi aminoacidi, un gran numero di elettroliti e oligoelementi, tra cui germanio, ferro, magnesio, cobalto, silice, zinco e vitamine A, B-1, B-2, E, K e acido pantotenico.

Proprietà terapeutiche:

1. Effetto adattogeno:

- Energizzante: agisce aumentando l'ossigenazione a livello cellulare. È stato usato per aumentare i livelli di energia in casi di malattie croniche debilitanti, sindrome da fatica cronica, impotenza e frigidità. - Aumenta la resistenza non specifica ai cambiamenti termici ambientali e ad altri impatti stressanti. - Regolatore ormonale: I suoi fitosteroli hanno dimostrato di essere efficaci nella gestione della sindrome premestruale, dismenorrea, infertilità, sanguinamento uterino disfunzionale, riduzione degli effetti dei contraccettivi orali, osteoporosi e menopausa. - Ipoglicemizzante: alcuni dei suoi acidi pfaffici abbassano i livelli di glucosio nel sangue. - Previene la malattia falciforme in pazienti affetti da anemia falciforme.

2. Effetto cardioprotettivo:

- Il beta-ecdysone e gli ecdysteroidi hanno un'attività anabolica a livello muscolare e cardiaco e migliorano la contrattilità del miocardio.

- Riducono le aritmie stabilizzando le membrane delle cellule cardiache. - Riducono la necrosi miocardica durante l'infarto sperimentale e promuovono gli effetti di separazione della zona necrotica. - Abbassa la pressione sanguigna - I suoi fitosteroli riducono i livelli elevati di colesterolo.

3. Effetto immunostimolante e antineoplastico:

- Cinque dei sei diversi acidi pfaffici che contiene inibiscono le colture di cellule di melanoma. - Effetti soppressivi sulla leucemia nei topi, aumentando le risposte umorali e cellulari non specifiche in vivo. - Contiene quantità particolarmente elevate di germanio, necessario per molte funzioni del sistema immunitario. - Suma è stata usata nel trattamento delle infezioni da virus Epstein-Barr e nei casi di artrite.

Medicina sistemica e PAPHOPHIA PANICULATA

Sicurezza:

Sulla base di anni di sperimentazione clinica e farmacologica, Suma è considerata una pianta sicura ed efficace, anche se usata per periodi prolungati. I suoi benefici sono stati segnalati per persistere fino a 24 giorni dopo l'interruzione del trattamento.

Gli atleti che desiderano aumentare la loro massa muscolare e la capacità di lavoro hanno usato dosi di 500 mg per 20 kg di peso corporeo, senza che siano stati riportati effetti collaterali negativi.

SPIREA ULMARIA (Spirea Ulmaria)

La ricerca farmacologia ha riconosciuto alla Spirea una notevole attività diuretica, già individuata dalla medicina popolare: aumenta il volume di urine emesso nelle 24 ore assieme all'escrezione di urea, sodio, potassio e cloro. Questo effetto è stato attribuito alla frazione flavonoidica e ai sali di potassio contenuti nella pianta.

“La pianta viene da sempre utilizzata per alleviare i dolori reumatici grazie alle sue proprietà antinfiammatorie, diuretiche ed antispasmodiche. Viene infatti tradizionalmente usata nel trattamento sintomatico delle manifestazioni articolari dolorose minori, negli stati febbrili e influenzali e, come antalgico, nella cefalea e nella odontalgia.

E' indubbio che i derivati salicilici giustificano ampiamente l'attività antiinfiammatoria della pianta. La presenza di flavonoidi può contribuire a questa attività.” 1

“La Spirea possiede anche proprietà antidiarroiche, antiulcera e broncospastiche.” 2

1.Enrica Campanini.; Dizionario di fitoterapia e piante medicinali, Tecniche Nuove, Milano 2004.

2.Francesco Papasso, Giuliano Grandolini.; Fitofarmacia, Sprinter, Milano, 2003

ARTIGLIO DEL DIAVOLO (Harpagophytum Procumbens)

L'arpagofito rappresenta le radici di *Harpagophytum procumbens*, pianta originaria dell'Africa meridionale. Contiene iridoidi e fenoli oltre a flavonoidi ed aminoacidi. L'attività farmacologica (antiinfiammatoria ed antiessudativa) è attribuita all'arpagogenina, un composto che si forma in vivo per idrolisi acida (o enzimatica) dell'arpagoside o apagide (Schulz e coll.,1998). 1

In pazienti in terapia con l'arpagofito, si è rilevata una diminuzione dei livelli elevati di acido urico e colesterolo. (R. Kampf, Schweiz Apothek Zeitung,)

Uno studio clinico sull'Uomo, effettuato in Germania nel 1976, ha riportato che L'Arpagofito presenta un'azione antinfiammatoria paragonabile a quella del fenibutazone (artrite) ed inoltre sono stati osservati un effetto analgesico ed una riduzione dei livelli ematici troppo elevati di colesterolo ed acido urico. (L'erbario critico di Tyler, Steven Foster Varro E. Tyler. ed. Seed 2000)

Gli estratti di Arpagofito hanno anche ridotto la pressione arteriosa nel ratto, diminuito il ritmo cardiaco nel coniglio e hanno avuto un effetto protettivo nella aritmia. (C. Circosi et al. J. Ethnopharmacol. 1984)

La radice è oggetto di una monografia ufficiale tedesca, che ne consiglia l'uso in caso di perdita di appetito, malesseri dispeptici, ed altre patologie. (Monograph *Harpagophyti radix*, Bundesanzeiger,no. 43 Mar. 2 1989)

Medicina Tradizionale

Usato in Africa e dagli inizi del xx secolo anche in Europa, in casi di indigestione, malattie del sangue, mal di testa, allergie, reumatismi ecc. 2

Note Storiche.

L'apargorfito veniva indicato per il trattamento di un'ampia gamma di disturbi, tra cui le malattie

del fegato dei reni e della vescica, le difficoltà mestruali, i problemi del climaterio, bruciori di stomaco, le allergie, l'arteriosclerosi, i disturbi gastrointestinali, ecc. (L'erbario critico di Tyler, ed. Seed 2000)

1. Francesco Capasso, Giuliano Grandolini.; Fitofarmacia, Sprinter, Milano, 2003

2. Albert Y Leung, Steven Foster, Enciclopedia delle piante Medicinali, Aporie Roma, 2000

SALSAPARIGLIA (Smilax Utilis)

“La pianta è dotata di una notevole azione diuretica, azoturica e ipoazotemica e, per quanto riguarda le indicazioni terapeutiche che possono essere attribuite, derivano soprattutto da tali proprietà che determinano un'azione disintossicante a livello generale con aumento dell'eliminazione dei cataboliti e, in particolare, dei valori di acido urico urinario. Risulta pertanto indicata nelle malattie del ricambio, quali diatesi artritica, iperuricemia, gotta e dermatosi su base dismetabolica.

La radice è utilizzata infatti in svariate affezioni cutanee croniche, come eczema e dermatiti. E' stato segnalato che la pianta, per il suo contenuto in saponine, possiede un'azione ipocolesterolemizzante. Nella psoriasi, dove si constata un aumento del colesterolo, la sua

somministrazione abbasserebbe tale valore, influenzando benevolmente l'andamento della malattia.”

(Enrica Campanini. Dizionario di fitoterapia e piante medicinali, Tecniche Nuove, Milano, 2004)

La pianta influenza direttamente o indirettamente il tenore dell'acido urico nel sangue, soltanto quando esso raggiunge limiti superiori alla norma, vale a dire quando esso assuma il reale significato di scoria azotata tossica per l'organismo. (Benigni R., Capra C., Cattorini P. E., op. cit., p. 1406)