

Actividad inhibitoria de los flavonoides y polifenoles frente al virus de inmunodeficiencia humana

Inhibitory activity of flavonoids and polyphenols against the human immunodeficiency virus

Jorge Enrique Buitrago Salas^{1*} <https://orcid.org/0000-0002-4125-626X>

Valeria Álzate Salazar¹ <https://orcid.org/0000-0003-3745-1684>

¹Universidad Libre Seccional Pereira. Pereira, Colombia.

*Autor para la correspondencia: valeria-alzates@unilibre.edu.co

RESUMEN

Introducción: El virus de inmunodeficiencia humana deteriora el sistema inmunológico. Actualmente para su manejo terapéutico se emplean medicamentos convencionales antirretrovirales. Estos se clasifican según la acción en el ciclo de vida del virus, por ejemplo, inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleótidos/nucleósido, inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos, inhibidores de la integrasa, entre otros. En los últimos años se ha evidenciado la necesidad de incorporar nuevas terapias naturales para disminuir la resistencia farmacológica y los efectos adversos propios de la enfermedad.

Objetivo: Describir la actividad inhibitoria de los flavonoides y los polifenoles frente al virus de inmunodeficiencia humana.

Métodos: Durante marzo de 2021 se realizó una búsqueda sistemática con la ecuación "ANTI-HIV" AND ("FLAVONOIDS" OR "PHENOLS") en PubMed, ScienceDirect, Scopus, EBSCO, entre otras bases de datos.

Resultados: Los flavonoides y los polifenoles se consideran candidatos prometedores en el diseño y la síntesis de nuevos fármacos antirretrovirales; también como coadyuvantes en el tratamiento y la prevención de condiciones asociadas, entre ellas el estrés oxidativo.

Conclusiones: La terapia antirretroviral debe buscar y diseñar nuevas terapias naturales para optimizar la resistencia y minimizar los efectos secundarios de los fármacos convencionales, teniendo en cuenta que varios estudios han demostrado la actividad inhibitoria de la medicina natural contra el VIH.

Palabras clave: fármacos anti-VIH; antioxidantes; flavonoides; polifenoles; plantas medicinales.

ABSTRACT

Introduction: Human immunodeficiency virus impairs the immune system. Currently, conventional antiretroviral drugs are used for its therapeutic management. These are classified according to their action in the life cycle of the virus, for example, nucleotide reverse transcriptase inhibitors, non-nucleotide reverse transcriptase inhibitors, integrase inhibitors, among others. In recent years, the need to incorporate new natural therapies to reduce drug resistance and the adverse effects of the disease has become evident.

Objective: To describe the inhibitory activity of flavonoids and polyphenols against human immunodeficiency virus.

Methods: During March 2021 a systematic search with the equation “ANTI-HIV” AND (“FLAVONOIDS” OR “PHENOLS”) was performed in PubMed, Science Direct, Scopus, EBSCO, among other databases.

Results: Flavonoids and polyphenols are considered promising candidates in the design and synthesis of new antiretroviral drugs; also as adjuvants in the treatment and prevention of associated conditions, including oxidative stress.

Conclusions: Antiretroviral therapy should seek and design new natural therapies to optimize resistance and minimize side effects of conventional drugs, taking into account that several studies have demonstrated the inhibitory activity against HIV of natural medicine.

Keywords: anti-HIV drugs; antioxidants; flavonoids; polyphenols; medicinal plants.

Recibido: 06/03/2023

Aceptado: 27/08/2023

Introducción

Según la Organización Mundial de la Salud (OMS), el virus de inmunodeficiencia humana (VIH) deteriora el sistema inmunitario y, a través de su proceso infeccioso, altera la función natural de combatir las enfermedades. El VIH produce el Síndrome de Inmunodeficiencia Adquirida (SIDA), y ambos se consideran uno de los problemas principales de Salud Pública a nivel mundial.⁽¹⁾ La Organización de las Naciones Unidas en el programa VIH/SIDA (ONUSIDA) estima que actualmente alrededor de 37,9 millones de personas viven con dicho padecimiento. Para el cierre de 2018 se diagnosticaron 1,7 millones de casos, fundamentalmente en América Latina.⁽²⁾

El VIH pertenece a la familia *Retroviridae* y se agrupa en el género *Lentivirus*. Estos se caracterizan por producir infecciones con largos períodos de latencia, por lo que, en ocasiones, la enfermedad aparece de forma tardía. En el ciclo de vida del VIH participan tres enzimas fundamentales: la transcriptasa inversa (convierte el ARN en ADN vírico), la proteasa (hidrólisis de proteínas en cadenas de polipéptidos más pequeños o en aminoácidos que se unen al material genético del VIH para formar un nuevo virus maduro) y la integrasa (incorpora el ADN vírico dentro del propio ADN de la célula).^(2,3) Diversas investigaciones han diseñado terapias alternativas para incidir sobre el ciclo del VIH y suprimir la replicación viral durante períodos prolongados.

Los pacientes seropositivos VIH-1 comprometen el sistema inmunológico a través de la expresión exacerbada de células TCD4+, principales mediadores de la respuesta inmune contra la infección. Pacientes en un estadio final de SIDA

presentan linfopenia, bajas respuestas proliferativas de linfocitos, después de la estimulación con antígenos, y una inversión en la proporción de células T auxiliares a células T citotóxicas.^(4,5,6) Otras investigaciones reportan que el VIH puede llegar a contagiar, de forma selectiva, a estos mediadores inmunitarios y destruirse a sí mismo para subsistir.⁽⁷⁾ Sin embargo, la supresión de la replicación viral se ha asociado con un aumento del recuento de linfocitos TCD4+, lo cual revierte la inmunodeficiencia.⁽⁸⁾

Actualmente se han desarrollado diversos medicamentos antirretrovirales, por ejemplo, inhibidores de la transcriptasa inversa de nucleótidos/nucleósidos (NRTI), conocidos por interrumpir y no formar el ADN proviral; inhibidores de la transcriptasa inversa no nucleótidos (NNRTI), que impiden la actividad enzimática; inhibidores de la proteasa, los cuales producen viriones inmaduros y originan una menor propagación viral; e inhibidores de la integrasa (II), que interactúan con cofactores en el sitio activo de dicha enzima como cationes metálicos. El empleo de estos fármacos puede provocar anemia, acumulación de ácido láctico, ictericia, fatiga, entre otros efectos secundarios.⁽⁹⁾

El diseño de terapias alternativas se ha encaminado al estudio y la utilización de plantas medicinales.⁽¹⁰⁾ Los productos naturales tienen principalmente compuestos bioactivos, como los flavonoides y los polifenoles. Su estructura presenta un esqueleto C₆-C₃-C₆, etiquetado con los anillos A, B y C.⁽¹⁰⁾ La funcionalidad de los flavonoides depende de la orientación y el número de grupos hidroxilo (-OH) activos en la molécula, con mayor exactitud, en el anillo B; y también de los dobles enlaces conjugados.⁽¹¹⁾ Por otra parte, los polifenoles pertenecen a un amplio grupo de sustancias químicas de anillos aromáticos con dos o más grupos hidroxilo. Los compuestos fenólicos se muestran en formas libres o conjugadas con azúcares, ácidos y otras biomoléculas.⁽¹²⁾

Los flavonoides y los polifenoles han demostrado efectos prometedores frente a la prevención de diabetes, obesidad, cáncer, enfermedades cardiovasculares, osteoporosis, enfermedades neurodegenerativas, entre otras. También garantizan una mejoría sobre el estrés oxidativo y la inflamación gracias a su capacidad de inhibir la acción oxidativa de las especies reactivas del oxígeno.^(13,14) Desarrollan, además, una actividad antirretroviral natural hacia el VIH y cuentan con una baja toxicidad en el organismo. Las células dianas permiten a estos compuestos bioactivos actuar en diversas vías celulares y demostrar funciones anti-VIH

selectivas, que inhabilitan la latencia del virus a bajas concentraciones en comparación con otras sustancias, causantes de una citotoxicidad significativamente mayor.⁽¹⁵⁾

El aumento de casos reportados de VIH y la ausencia de investigaciones sobre el uso de compuestos bioactivos para mejorar la calidad de vida de los pacientes inmunodeficientes obligaron a buscar nuevos productos, con el fin de evaluar y determinar la significancia clínica de sustancias no farmacológicas frente al ciclo de replicación de este virus. Por consiguiente, el objetivo de este artículo fue describir la actividad inhibitoria de los flavonoides y los polifenoles frente al VIH.

Métodos

Se revisaron sistemáticamente las bases de datos PubMed, Scopus, ScienceDirect, EBSCO, entre otras, durante marzo de 2020. Se emplearon los términos de búsqueda “*anti-HIV and flavonoids*” or “*anti-HIV and phenols*”. Se incluyeron los documentos publicados entre 2010 y 2020 sobre el uso de flavonoides y polifenoles; sin embargo, no se tuvieron en cuenta los estudios sobre VIH-2, los usos de compuestos bioactivos en otras patologías como COVID-19 y artículos computacionales.

Resultados

Los regímenes de terapia antirretroviral incluyen un compendio de fármacos encargados de la supresión de la replicación del VIH.⁽¹⁶⁾ Desde la década de los años 90 hasta la actualidad se han estudiado las mutaciones asociadas a la resistencia a medicamentos antirretrovirales en pacientes con VIH. Estas mutaciones se fijan en el genoma viral y, al mismo tiempo, se transmiten a nuevos hospederos. La resistencia a uno o varios medicamentos antirretrovirales conlleva a la no adherencia al tratamiento y constituye una de las principales apariciones dentro de la falla virológica.⁽¹⁷⁾ Por tanto, resulta una búsqueda imperativa diseñar nuevos medicamentos que contrarresten este fenómeno. Las

fuentes naturales de origen vegetal se consideran objetivos prometedores. Los productos naturales ricos en flavonoides y fenoles cuentan con gran actividad biológica, y tienen una baja toxicidad para el organismo;⁽¹⁸⁾ además, desempeñan un importante rol dentro del ciclo de vida viral, específicamente hacia la transcriptasa inversa (HIV-1 RT), la integrasa (IN) y la proteasa (PR).⁽¹⁹⁾

El VIH induce un considerable efecto oxidante sobre el organismo y contribuye a la progresión al SIDA⁽²⁰⁾ porque las proteínas virales Gp120, Tat, Nef, Vpr y RT aumentan la producción de especies reactivas de oxígeno por diferentes mecanismos. Por ejemplo, la proteína de la envoltura Gp120 mejora la producción de especies reactivas de oxígeno a través de la regulación al alza del citocromo P450 2E1 (CYP2E1), la prolina oxidasa (POX) y la activación de NOX2 y NOX4.⁽²⁰⁾

Kapewangolo y otros⁽²¹⁾ determinaron la actividad anti-VIH (proteasa, transcriptasa inversa e integrasa) y la eliminación de radicales libres de los extractos crudos de *Sceletium tortuosum* (*Aizoaceae*). El análisis fitoquímico identificó antraquinonas, terpenos, polifenoles, antocianinas, taninos, alcaloides, glucósidos, carbohidratos y cumarinas. Dicho estudio demostró la superioridad de taninos y flavonoides en comparación con otros componentes fenólicos. Los datos sugirieron que los compuestos de *S. tortuosum* inhiben específicamente la transcriptasa inversa y la proteasa del VIH-1. Estos extractos depuran los radicales libres, según valores IC50, en $49,0 \pm 0,2$ y $64,7 \pm 3,1 \mu\text{g}/\text{m}$ para los extractos de etanol y acetato de etilo, respectivamente. Por tanto, se recomendó contar con un agente terapéutico que suprimiera el ciclo de replicación del virus y, a la vez, contrarrestara el efecto prooxidante de la misma patología.

Ref.	Fuente primaria de obtención	Elemento utilizado	Compuestos	Resultados
22	NR	NR	Lameralina análogos 3-7	Los análogos 3-7 expresaron una considerable actividad inhibitoria a concentraciones aproximadas de $100 \mu\text{M}$ (IC50; $15,3 \mu\text{M}$; $13,0 \mu\text{M}$; $14,4 \mu\text{M}$; $15,1 \mu\text{M}$; $20,7 \mu\text{M}$) (CC50; $> 100 \mu\text{M}$).
23	Extracto de hoja de <i>Canthium coromandelicum</i>	NR	NR	De los cuatro extractos, el metanólico de <i>C. coromandelicum</i> resultó más efectivo para suprimir la transcriptasa inversa (TI-VIH) de 78,67 % y la unión a gp120 de 72,52 %.

24	<i>Moquiniastrum floribundum</i> (Asteraceae)	Compuestos fenólicos aislados	Derivados de ácido clorogénico y algunos flavonoides	La mayoría de los compuestos mostraron actividades moderadas, excepto la genkwanina, y los compuestos 6 y 10 que tuvieron una actividad débil. El compuesto más activo resultó el ácido 4,5-di-O-cafeoilquínico con un valor IC ₅₀ de (0,240 mmol L ⁻¹).
25	Extracto de tallos, raíces y hojas de la planta <i>Cordia millenii</i> Baker	Cordidepsina y alantaoína	NA	Estos compuestos se utilizaron para inhabilitar la integrasa del VIH-1. Se utilizó el ácido achiórico como fármaco de integrasa de VIH-1 de referencia (IC ₅₀ = 0,33 μM). La cordidepsina demostró una fuerte actividad inhibitoria con un valor IC ₅₀ de 4,65 μM; a diferencia de la alantaoína que resultó débil con un valor IC ₅₀ de 412,94 μM.
26	<i>A. klaineumla</i>	Extractos de de <i>A. klaineumla</i>	NR	A excepción de EDCR, todos los extractos eliminaron la integrasa con valores de IC ₅₀ de (EDCTr (extractos del tronco) 24,04 μg/ml; AKET (corteza del tronco) 17,39 μg/ml; AKER (corteza de la raíz) 1,96 μg/ml). Las fracciones AKETF1 (hexano/EtOAc (1:1) de extracto crudo de corteza de tronco también ejercieron acción supresora con IC ₅₀ de 3,60 μg/ml. Únicamente la aridanina demostró su labor de inhibición con valor IC 50 de 18,32 μM.
27	<i>A. laxiflora</i>	Extractos de raíces de <i>A. laxiflora</i>	NR	Dichos extractos anulaban las actividades de la integrasa del VIH-1. Se destacó el extracto metanólico de dicha raíz con un valor de IC ₅₀ de 0,21 ng/ml. La fracción de raíz de acetato de etilo (ALR3) fue de 6,034 μg/ml. El extracto etanólico del tallo aisló la integrasa del VIH-1 en un 91,75 %.
28	<i>Phyllanthus urinaria</i> (P. <i>urinaria</i>)	Extracto aislado de <i>Phyllanthus urinaria</i> (P. <i>urinaria</i>)	Polifenoles y ácido gálico	Los extractos de polifenoles y ácido gálico presentaron valores de IC ₅₀ (0,61; 34,70 μg/ml) y CC ₅₀ de (0,76; 12,50 μg/ml).
29	<i>Alchornea cordifolia</i>	extractos metanólicos de <i>Alchornea cordifolia</i>	Galato de metilo y análogos	En los ensayos de viabilidad celular e inhibición de la integrasa frente al VIH-1, los extractos metanólicos de <i>Alchornea cordifolia</i> no revelaron efectos negativos sobre la viabilidad celular (116,1 %). El galato de metilo mostró una viabilidad celular del 83,77 %, lo cual indicó cierta toxicidad hacia las células HeLa. Los ensayos de inhibición de la integrasa del VIH-1 señalaron valores de IC ₅₀ de 3,7 nM. Se obtuvieron 127 análogos de galato de metilo de zinc y en cuatro de ellos se observó

				mayor actividad que en el compuesto original.
30	NR	Ácido ginkgólico	NA	El ácido ginkgólico suprimió la proteasa del VIH (31,2 $\mu\text{g/ml}$; 60 %). En la infección, a partir de concentraciones de 50 y 100 $\mu\text{g/ml}$, consiguió inhibir a partir del séptimo día de manera dependiente de la concentración. Las PBMC tratadas con ácido ginkgólico no manifestaron ninguna característica de citotoxicidad (datos no suministrados).
31	Planta <i>Epimedium koreanum</i>	Extractos de la planta <i>Epimedium koreanum</i>	NR	El compuesto 11, con valores referenciales de IC50 de $12,8 \pm 3,27$ mg/ml, reveló mayor actividad inhibitoria. Resultó tóxico a células MT4 con un valor CC50 de 48,2 mg/ml. Se debe optimizar para mejorar la potencia anti-VIH-1 porque constituye candidato selecto para posible agente terapéutico.
32	NA	NR	Análogos y derivados del ácido clorogénico y ácido cafeoil 5,6-anhidroquínico	Los 1,7 acetónidos del ácido clorogénico, los ácidos 3-cafeoil 5,6-anhidroquínico y el ácido 4-cafeoil 5,6-anhidroquínico expresaron una apreciable actividad anti-VIH, con IC100 de 25, 50 y 50 $\mu\text{g/ml}$, respectivamente.
33	NA	NA	floroglucinole s diméricos sintetizados mediante sustituciones en el anillo aromático y en el puente de metileno	Siete de los 21 compuesto anularon en un 60 % o más la réplica de este virus. Estos se seleccionaron para demostrar la actividad supresora de la transcriptasa inversa mediante la determinación de CC50 y IC50. El compuesto 22 resultó uno de los más activos con un IC50 de 0,28 μM en las células T CEM-GFP, infectadas con VIH-1 NL, y mostró un CC50 de 3,15 μM , buen índice de seguridad para análisis posteriores como molécula líder. Los análogos 24 y 25 inhabilitaron la transcriptasa inversa con valores de 87,75 % y un 80,46 %.

34	Esponja marina china <i>Iotrochota baculifera</i>	NA	15 alcaloides(baculiferinas A-O, purpurona y ningalina A)	Las baculiferinas invalidaron el virus HIV-1 IIIB en dos cultivos celulares: células MT-4 y células MAGI (IC50: $\mu\text{g}/\text{mL}$; compuesto 2: 7,6 y 3,7; compuesto 4: 8,4 y 1,2; compuesto 6 y 7: 4,6 y 2,7; compuesto 8: 3,2 y 4,4; compuesto 9: 1,4 y 1,3; compuesto 12: 5,5 y < 0,4). A través de la prueba de destino con BIAcore, los compuestos 13 y 14 se unieron a ambos objetivos (Vif y APOBEC3G). Las estructuras 1 y 17, que carecen de grupos O-sulfato, no mostraron capacidad de unión hacia las proteínas diana del VIH-1.
----	---	----	--	---

Leyenda: NA: No aplica; NR: No reporta; CC: concentración citotóxica; IC: concentración de inhibición; RT: Transcriptasa reversa; IN: integrasa.

En los últimos años varios estudios se han centrado en la utilización de hongos como agentes terapéuticos. Estos se caracterizan por ser una fuente comestible y nutritiva, y poseen cualidades medicinales.⁽³⁵⁾ Choengpanya y otros⁽³⁶⁾ examinaron 19 tipos de hongos comestibles y medicinales, ampliamente distribuidos en Tailandia, frente a la transcriptasa reversa. Determinaron IC50 mediante ensayos de inhibición y métodos de fluorescencia. Los valores inferiores a 10, 100 y 1000 $\mu\text{g}/\text{ml}$ se consideraron contenciones fuertes, medias y bajas, respectivamente. Los extractos de hongos de *A. subrufescens* Mf-DW, *A. subrufescens* Md-DW, *C. militaris*-EtOH, *C. militaris*-Hex, *G. lingzhi*-EtOH, *I. obliquus* D-DW, *I. obliquus* D-EtOH, *I. obliquus* D-Hex, *L. edodes*-EtOH, *M. esculenta*-EtOH, *P. sajor-caju*-Hex, *P. igniarius*-DW, *P. igniarius*-EtOH y *V. volvacea*-Hex manifestaron una privación relativa > 70 % y se seleccionaron para el ensayo IC50. Los extractos de *I. obliquus* D-DW, *I. obliquus* D-EtOH, *P. igniarius*-EtOH, *I. obliquus* D-Hex y *A. subrufescens*Mf-DW anularon la transcriptasa reversa con valores IC50 de $1,92 \pm 0,15$; $4,39 \pm 0,79$; $6,05 \pm 0,66$; $6,17 \pm 0,76$ y $7,75 \pm 2,46 \mu\text{g}/\text{ml}$, respectivamente.

La curcumina puede modular varios objetivos biológicos (incluidos factores de transcripción, factores de crecimiento, mediadores inflamatorios, citoquinas, proteínas del ciclo celular, enzimas, proteínas quinasas y proteínas apoptóticas) y vías celulares.⁽³⁷⁾ En el caso del virus de la inmunodeficiencia humana, puede evitar la unión de gp120, así como de la integrasa, proteasa y topoisomerasa II.⁽³⁸⁾

Kumari y otros,⁽³⁹⁾ a través de la síntesis de análogos de curcumina, demostraron la actividad supresora en etapas tempranas y tardías a la infección del VIH-1,

mediante una única ronda de infección. La curcumina (IC₅₀ = 12 μ M) y la curcumina A (IC₅₀ = 2 μ M) invalidaron dicha ronda de infección por VIH-1. De igual forma, redujeron la viabilidad de las PBMC analizadas con IC₅₀ de 35 μ M y 22 μ M, respectivamente. Dentro de los procesos de multiplicación del virus, a través de los otros ensayos, la curcumina y la curcumina A en concentraciones de 2 μ M no afectaron la transcripción basal del VIH-1; en cambio tuvieron el efecto contrario frente a la RT del VIH-1. Esto significa que la curcumina promete en el desarrollo de nuevas alternativas dentro de la terapia antirretroviral.

Por otro lado, a partir del extracto de diclorometano de EE de *Artemisia campestris* subsp. *glutinosa* (Besser) Batt (DCM-EE), considerado como la fracción más potente (IC₅₀ 23,06 μ g/ml), se obtuvieron 18 fracciones y se identificaron seis compuestos con actividad de supresión: dos terpenos (damsina y canrenona) y cuatro flavonoides (cardamonina, 6,2',4'-trimetoxiflavona, acerosina y xantomicrol).

La flavona acerosina constituyó el flavonoide más potente (IC₅₀ transcripción 10,57 μ M vs. IC₅₀ infección de 2,7 μ M, respectivamente); mientras que la chalcona cardamonina tuvo menos efecto inhibitorio sobre el VIH-1 (infección IC₅₀ de 70,6 μ M vs. transcripción IC₅₀ 71,50 μ M). El xantomicrol (transcripción IC₅₀ de 18 μ M vs. infección IC₅₀ de 17,4 μ M) y la trimetoxiflavona (transcripción IC₅₀ 35,58 vs. infección IC₅₀ 28,4 μ M) destruyeron el VIH-1 de rango medio. La damsina demostró efectos prometedores (transcripción de IC₅₀ de 0,13 vs. infección de IC₅₀ de 0,84 μ M), aunque resultó tóxica en concentraciones mayores a 20 μ M. La canrenona (transcripción IC₅₀ de 9,2 μ M vs. infección por VIH IC₅₀ 18,87 μ M) presentó una ligera toxicidad a 100 μ M. Los terpenos podrían indicarse en la transcripción del VIH, mientras que en los flavonoides varían los resultados. El xantomicrol tiene su actividad principal en la transcripción viral, aunque también se detectó una ligera contención de la entrada viral; en cambio, la trimetoxiflavona actuaría sobre la infección viral. Este desenlace también lo mostraron los terpenos, aunque en menor medida. Todos estos compuestos, excepto la cardamonina, intervinieron sobre la transcripción del VIH, principalmente a través de la inhibición de NF- κ B.⁽⁴¹⁾

Paralelamente, Yazdi y otros,⁽⁴²⁾ usaron varios extractos en solventes polares (*H. albilanatum*, *H. mimetes*, *H. platypterum*, *H. patulum*, *H. mutabile*, *H. dasyanthum*, *H. lepidicimum*, *H. harveyanum*, *H. chrysargyrum*, *H. opacum*, *H. aureum*, *H. truncatum*

, *H. kraussii*, *H. nudifolium*, *H. setosum*, *H. wilmsii* y *H. zeyheri*); observaron su acción inhibitoria con una concentración de 2,5 $\mu\text{g/ml}$ (> 80 %) y solo *H. acutatum* mostró citotoxicidad. Cinco de estos extractos polares suprimieron la transcripción del VIH-1 en más del 50 % con una concentración de 100 $\mu\text{g/ml}$. El extracto polar de *H. mimetes* anuló el VIH-1 a 25 y 2,5 $\mu\text{g/ml}$ (> 98 %) y su actividad inhibitoria fue de 55,93 (\pm 3,3) a 50 $\mu\text{g/ml}$. La fracción QA aislada de esta especie demostró una buena actuación contra la transcripción, con un IC50 de 53,82 (\pm 4,2) $\mu\text{g/ml}$; semejante al fármaco control doxorrubicina, con un IC50 de 23,55 $\mu\text{g/ml}$.

Ahmed y otros⁽⁴³⁾ ejecutaron este mismo ejercicio para evaluar el potencial anti-VIH en la línea de células T CD4+humanas CEM-GFP, mediante modificaciones de alcaloides de quinolona. Los compuestos 1 y 2 presentaron características supresoras con IC50 de 2,99 y 3,80 μM , respectivamente. A partir del 1 hicieron un seriado de compuestos análogos y el seriado 6, con una sustitución de prenilo, resultó más potente que el compuesto primario inicial (IC50 de 2,35 μM y CC50 de 62,6 μM) y más elevado que el fármaco control (AZT CC50 40 μM). Se utilizó la misma dinámica en el compuesto 2, el 19a-e invalidó el VIH con un IC50 de 8,76 μM ; pero no se equiparó al compuesto original. En otra instancia, se diseñaron nuevos análogos con la inclusión de hidroxilos libres y el compuesto 23, con isoamilo grupo en 4-OH, expuso un IC50 de 3,89 μM , CC50 de 114,67 μM y el mejor valor de índice terapéutico de 29,47 entre todos los derivados. Todos los compuestos tuvieron amplios índices de seguridad y resultan prometedores en el diseño de fármacos para el tratamiento antirretroviral del VIH-1.

En un ensayo realizado a partir de *Tuberaria lignosa* se obtuvieron fracciones de elagitaninos que se sometieron a un ensayo antiviral clásica del VIH-1 y las toxicidades de dichos compuestos frente a células MT-2. De igual forma, se ejecutaron ensayos de virus recombinante y de transfección. El elagitanino con fracción enriquecida (EEF) manifestó acción antiviral contra el VIH, con un valor de IC50 de 2,33 mg/ml. En el ensayo de virus recombinante, el EFF neutralizó infecciones de virus recombinantes de (NL4.3-Luc) de MT-2 con valores similares de IC50 (MTT 2,33 mg/ml; RVA 4,13 mg/ml). Estos resultados sugirieron que el objetivo del ciclo viral de EFF debe ser antes de la transcripción.⁽⁴⁴⁾

EEF no interfirió en la actividad transcripcional, pero si es capaz de impedir la replicación de NL4.3-Luc a 12,5 $\mu\text{g/ml}$. En un estudio sobre la entrada viral,

mediante un ensayo de neutralización con virus recombinantes de diferentes propiedades, se observó como EEF actúa sobre infecciones de células MT-2 con NL4.3-Luc y células B7 con virus recombinantes JR-Luc (X4 IC50 4,13 $\mu\text{g/ml}$ y R5 IC50 4,22 $\mu\text{g/ml}$); en cambio, la infección por el virus pseudotipado de VSV no se afectó ante concentraciones más altas de este compuesto. Igualmente, las células MT-2 se trataron en diferentes momentos con EEF (12,5 $\mu\text{g/ml}$) y se evaluó la expresión del receptor CD4 en la superficie celular mediante citometría de flujo: la expresión superficial de CXCR4 no varió (datos no mostrados), pero la regulación negativa del receptor CD4 se obtuvo, 30 min después del tratamiento con EEF, a 12,5 $\mu\text{g/ml}$. Los autores sugieren que la supresión del VIH por EEF se encuentra mediada por la regulación a la baja de CD4, el principal receptor para la entrada del VIH.⁽⁴⁴⁾

De acuerdo con lo previamente descrito, las fuentes naturales de origen vegetal constituyen objetivos prometedores para contrarrestar la resistencia del VIH. Los productos naturales ricos en flavonoides y fenoles se caracterizan por un alto contenido de compuestos bioactivos con gran actividad biológica y una baja toxicidad para el organismo;⁽¹⁹⁾ además, desempeñan un papel crucial dentro del ciclo de vida viral, específicamente sobre la transcriptasa inversa, la integrasa y la proteasa.⁽²²⁾

Conclusiones

La terapia antirretroviral busca diseñar nuevos fármacos con mecanismos de acción alternativos para mejorar la eficiencia y la eficacia frente al ciclo de replicación, y la disminución de efectos secundarios hacia el organismo. Por ende, el uso de plantas medicinales y productos vegetales se consideran candidatos potenciales para este objetivo, con dianas específicas sobre el VIH-1 y el efecto oxidante de la propia patología. Aunque muchos productos naturales demuestran su acción inhibitoria contra el VIH, hasta la fecha, ninguno se ha reportado en la lista de los medicamentos antirretrovirales convencionales. Por tal motivo, se requieren ensayos clínicos que demuestren su eficacia.

Referencias bibliográficas

1. Organización Mundial de la Salud (OMS). VIH y SIDA. 2020 [acceso 19/01/2023]. Disponible en: <https://www.who.int/es/news-room/fact-sheets/detail/hiv-aids>
2. Wilen CB, Tilton JC, Doms RW. HIV: Cell Binding and Entry. Cold Spring Harb Perspect Med. 2012;2(8):a006866. DOI: <https://doi.org/10.1101/cshperspect.a006866>
3. Alcamí J, Coiras M. Inmunopatogenia de la infección por el virus de la inmunodeficiencia humana. Enferm Infecc Microbiol Clin. 2011;29(3):216-26. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.eimc.2011.01.006>
4. Wei X, Ghosh SK, Taylor ME, Johnson VA, Emini EA, Deutsch P, *et al.* Viral dynamics in human immunodeficiency virus type 1 infection. Nature. 1995;373(6510):117-22. DOI: <https://doi.org/10.1038/373117a0>
5. Chun TW, Stuyver L, Mizell SB, Ehler LA, Mican JA, Baseler M, *et al.* Presence of an inducible HIV-1 latent reservoir during highly active antiretroviral therapy. Proc Natl Acad Sci U S A. 1997;94(24):13193-7. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.94.24.13193>
6. Valencia J, Gutiérrez J, Troya J, González A, Dolengevich H, Cuevas G, *et al.* Consumo de drogas recreativas y sexualizadas en varones seronegativos : datos desde un screening comunitario de VIH. 2018 [acceso 19/01/2023];(13). Disponible en: <https://www.revistamultidisciplinardelsida.com/consumo-de-drogas-recreativas-y-sexualizadas-en-varones-seronegativos-datos-desde-un-screening-comunitario-de-vih/>
7. Nishimura Y, Brown CR, Mattapallil JJ, Igarashi T, Buckler-White A, Lafont BAP, *et al.* Resting naive CD4+ T cells are massively infected and eliminated by X4-tropic simian-human immunodeficiency viruses in macaques. Proc Natl Acad Sci USA. 2005;102(22):8000-5. DOI: <https://doi.org/10.1073/pnas.0503233102>
8. Nowak MA, Lloyd AL, Vasquez GM, Wiltrout TA, Wahl LM, Bischofberger N, *et al.* Viral dynamics of primary viremia and antiretroviral therapy in simian

immunodeficiency virus infection. *J Virol.* 1997;71(10):7518-25. DOI: <https://doi.org/10.1128/jvi.71.10.7518-7525.1997>

9. Cunha RF, Simões S, Carvalheiro M, Pereira JMA, Costa Q, Ascenso A. Novel antiretroviral therapeutic strategies for HIV. *Molecules.* 2021;26(17):5305. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules26175305>

10. Zhang Q, Yang W, Liu J, Liu H, Lv Z, Zhang C, *et al.* Identification of six flavonoids as novel cellular antioxidants and their structure-activity relationship. *Oxid Med Cell Longev.* 2020;2020:1-12. DOI: <https://doi.org/10.1155/2020/4150897>

11. Kaushal N, Singh M, Singh Sangwan R. Flavonoids: Food associations, therapeutic mechanisms, metabolism and nanoformulations. *Food Res Int.* 2022;157:111442. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodres.2022.111442>

12. Fernandes F, de Paulo D, Neri-Numa IA, Pastore GM. Polyphenols and their applications: An approach in food chemistry and innovation potential. *Food Chem.* 2021;338:127535. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2020.127535>

13. Chang SK, Jiang Y, Yang B. An update of prenylated phenolics: Food sources, chemistry and health benefits. *Trends Food Sci Technol.* 2021;108:197-213. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.tifs.2020.12.022>

14. Ballard CR, Maróstica MR. Chapter 10-Health Benefits of Flavonoids. *Bioact Comp.* 2019:185-201. DOI: <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-814774-0.00010-4>

15. Schonhofer C, Yi J, Sciorillo A, Andrae-Marobela K, Cochrane A, Harris M, *et al.* Flavonoid-based inhibition of cyclin-dependent kinase 9 without concomitant inhibition of histone deacetylases durably reinforces HIV latency. *Biochem Pharmacol.* 2021;186:114462. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bcp.2021.114462>

16. Organización Panamericana de la Salud (OPS). Terapia Antirretroviral. 2023 [acceso 13/02/2023]. Disponible en: [https://www.paho.org/es/temas/terapia-antirretroviral#:~:text=La terapia antirretroviral \(TAR\)](https://www.paho.org/es/temas/terapia-antirretroviral#:~:text=La%20terapia%20antirretroviral%20(TAR))

17. Vanegas D, Acevedo L, Díaz FJ, Velilla PA. Resistencia a antirretrovirales: bases moleculares e implicaciones farmacológicas. *Rev CES Med.* 2014 [acceso 19/01/2023];28(1):91-106. Disponible en:

http://www.scielo.org.co/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0120-87052014000100008

18. Veljkovic V, Mouscadet JF, Veljkovic N, Glisic S, Debyser Z. Simple criterion for selection of flavonoid compounds with anti-HIV activity. *Bioorg Med Chem Lett*. 2007;17(5):1226-32. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmcl.2006.12.029>
19. Asres K, Seyoum A, Veeresham C, Bucar F, Gibbons S. Naturally derived anti-HIV agents. *Phytother Res*. 2005;19(7):557-81. DOI: <https://doi.org/10.1002/ptr.1629>
20. Ivanov A, Valuev VT, Ivanova ON, Kochetkov SN, Starodubova ES, Bartosch B, *et al*. Oxidative stress during HIV infection: mechanisms and consequences. *Oxid Med Cell Longev*. 2016;2016:1-18. DOI: <https://doi.org/10.1155/2016/8910396>
21. Kapewangolo P, Tawha T, Nawinda T, Knott M, Hans R. *Sceletium tortuosum* demonstrates in vitro anti-HIV and free radical scavenging activity. *South Afri J Botany*. 2016;106:140-3. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2016.06.009>
22. Kamiyama H, Kubo Y, Sato H, Yamamoto N, Fukuda T, Ishibashi F, *et al*. Synthesis, structure-activity relationships, and mechanism of action of anti-HIV-1 lamellarin α 20-sulfate analogues. *Bioorg Med Chem*. 2011;19(24):7541-50. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2011.10.030>
23. Amalraj S, Krupa J, Sriramavaratharajan V, Mariyammal V, Murugan R, Ayyanar M. Chemical characterization, antioxidant, antibacterial and enzyme inhibitory properties of *Canthium coromandelicum*, a valuable source for bioactive compounds. *J Pharm Biomed Anal*. 2021;192:113620. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jpba.2020.113620>
24. Tamayose CI, Torres PB, Roque N, Ferreira MJP. HIV-1 reverse transcriptase inhibitory activity of flavones and chlorogenic acid derivatives from *Moquiniastrum floribundum* (Asteraceae). *South Afri J Botany*. 2019;123:142-6. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.02.005>
25. Dongmo R, Siwe X, Tagatsing M, Tabopda T, Mbafor JT, Krause RWM, *et al*. Cordidepsine is a potential new anti-HIV depsidone from *Cordia millenii*, Baker. *Molecules*. 2019;24(17):3202. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24173202>

26. Fouokeng Y, Feumo HM, Mbosso JE, Siwe X, Wintjens R, Isaacs M, *et al.* In vitro antimalarial, antitrypanosomal and HIV-1 integrase inhibitory activities of two Cameroonian medicinal plants: *Antrocaryon klaineanum* (Anacardiaceae) and *Diospyros conocarpa* (Ebenaceae). *South Afri J Botany*. 2019;122:510-7. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.10.008>
27. Siwe X, Ndinteh DT, Olivier DK, Mnkandhla D, Isaacs M, Muganza FM, *et al.* Biological activity of plant extracts and isolated compounds from *Alchornea laxiflora*: Anti-HIV, antibacterial and cytotoxicity evaluation. *South Afri J Botany*. 2019;122:498-503. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2018.08.010>
28. Zhang X, Xia Q, Yang G, Zhu D, Shao Y, Zhang J, *et al.* The anti-HIV-1 activity of polyphenols from *Phyllanthus urinaria* and the pharmacokinetics and tissue distribution of its marker compound, gallic acid. *J Tradit Chin Med Sci*. 2017;4(2):158-66. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.jtcms.2017.07.013>
29. Siwe X, Musyoka TM, Moses V, Ndinteh DT, Mnkandhla D, Hoppe H, *et al.* Anti-HIV-1 integrase potency of methylgallate from *Alchornea cordifolia* using in vitro and in silico approaches. *Sci Rep*. 2019;9(1):4718. DOI: <https://doi.org/10.1038/s41598-019-41403-x>
30. Lü JM, Yan S, Jamaluddin S, Weakley SM, Liang Z, Siwak EB, *et al.* Ginkgolic acid inhibits HIV protease activity and HIV infection in vitro. *Med Sci Monit*. 2012;18(8):BR293-298. DOI: <https://doi.org/10.12659/msm.883261>
31. Li HM, Zhou C, Chen CH, Li RT, Lee KH. Flavonoids isolated from heat-processed *epimedium koreanum* and their anti-HIV-1 activities. *Helv Chim Acta*. 2015;98(8):1177-87. DOI: <https://doi.org/10.1002/hlca.201500123>
32. Ma CM, Kawahata T, Hattori M, Otake T, Wang L, Daneshtalab M. Synthesis, anti-HIV and anti-oxidant activities of caffeoyl 5,6-anhydroquinic acid derivatives. *Bioorg Med Chem*. 2010;18(2):863-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2009.11.043>
33. Chauthe SK, Bharate SB, Sabde S, Mitra D, Bhutani KK, Singh IP. Biomimetic synthesis and anti-HIV activity of dimeric phloroglucinols. *Bioorg Med Chem*. 2010;18(5):2029-36. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.01.023>
34. Fan G, Li Z, Shen S, Zeng Y, Yang Y, Xu M, *et al.* Baculiferins A-O, O-sulfated pyrrole alkaloids with anti-HIV-1 activity, from the Chinese marine sponge

Istrochota baculifera. Bioorg Med Chem. 2010;18(15):5466-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.06.052>

35. Bhambri A, Srivastava M, Mahale VG, Mahale S, Karn SK. Mushrooms as potential sources of active metabolites and medicines. Front Microbiol. 2022;13. DOI: <https://doi.org/10.3389/fmicb.2022.837266>

36. Choengpanya K, Ratanabunyong S, Seetaha S, Tabtimmai L, Choowongkamon K. Anti-HIV-1 reverse transcriptase property of some edible mushrooms in Asia. Saudi J Biol Sci. 2021;28(5):2807-15. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sjbs.2021.02.012>

37. Kotha RR, Luthria DL. Curcumin: biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. Molecules. 2019;24(16):2930. DOI: <https://doi.org/10.3390/molecules24162930>

38. Butnariu M, Quispe C, Koirala N, Khadka S, Salgado CM, Akram M, et al. Bioactive effects of curcumin in human immunodeficiency virus infection along with the most effective isolation techniques and type of nanoformulations. Int J Nanomedicine. 2022;17:3619-32. DOI: <https://doi.org/10.2147/ijn.s364501>

39. Kumari N, Kulkarni AA, Lin X, McLean C, Ammosova T, Ivanov A, et al. Inhibition of HIV-1 by curcumin A, a novel curcumin analog. Drug Des Devel Ther. 2015;9:5051-60. DOI: <https://doi.org/10.2147/dddt.s86558>

40. Ortega JT, Suárez AI, Serrano ML, Baptista J, Pujol FH, Rangel HR. The role of the glycosyl moiety of myricetin derivatives in anti-HIV-1 activity in vitro. AIDS Res Ther. 2017;14(1). DOI: <https://doi.org/10.1186/s12981-017-0183-6>

41. Mendoza H, Ramírez B. Guía ilustrada de géneros de *Melastomataceae* y *Memecylaceae* de Colombia. Bogotá: Instituto de Investigación de Recursos Biológicos Alexander von Humboldt; 2006.

42. Yazdi SE, Prinsloo G, Heyman HM, Oosthuizen CB, Klimkait T, Meyer JJM. Anti-HIV-1 activity of quinic acid isolated from *Helichrysum mimetes* using NMR-based metabolomics and computational analysis. South Afri J Botany. 2019;126:328-39. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.04.023>

43. Ahmed N, Brahmhatt KG, Sabde S, Mitra D, Singh IP, Bhutani KK. Synthesis and anti-HIV activity of alkylated quinoline 2,4-diols. *Bioorg Med Chem.* 2010;18(8):2872-9. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.bmc.2010.03.015>

44. Bedoya LM, Abad MJ, Sánchez S, Alcamí J, Bermejo P. Ellagitannins from *Tuberaria lignosa* as entry inhibitors of HIV. *Phytomedic.* 2010;17(1):69-74. DOI: <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2009.08.008>

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.