

Potencial antiviral en la algoterapia

Antiviral potential in algotherapy

Jorge Enrique Martín Cordero^{1*} <http://orcid.org/0000-0002-0610-0040>

Rafael Ledesma Rosa² <http://orcid.org/0000-0001-9964-1307>

Marleny Viera García² <http://orcid.org/0000-0002-9654-9465>

¹Centro de Investigaciones Médico Quirúrgicas (CIMEQ). La Habana, Cuba.

²Hospital de Rehabilitación “Julio Díaz González”. La Habana, Cuba.

*Autor para la correspondencia: jorge.martin@infomed.sld.cu

RESUMEN

Los océanos han sido la fuente de alimento más valiosa de la Tierra. Casi la mitad del oxígeno atmosférico es producido por algas marinas. Además, se consideran una fuente biotecnológica natural y atractiva de nuevos antibióticos. La actividad antimicrobiana de sus compuestos es una base prometedora para diseñar productos farmacéuticos innovadores. Pueden convertirse tanto en una alternativa seria a los agentes antimicrobianos tradicionales, como en un complemento sinérgico eficaz de la terapia con antibióticos. Esta revisión se centra en algas que han demostrado poseer propiedades inmunomoduladoras, a partir de sus moléculas bioactivas, con un enfoque particular hacia la actividad antiviral y la acumulación de información relacionada con su influencia sobre el nuevo coronavirus. El objetivo es empoderar a los rehabilitadores y la comunidad científica, con esta contribución de la talasoterapia, en la lucha contra la COVID-19. La revisión se ha articulado utilizando referencias de las principales bases de datos como MedLine, Enbase, Lilacs, SciELO, Pubmed y Biblioteca Virtual de Salud. La metodología utilizada se apoyó en la búsqueda y selección de los artículos más relevantes acerca de la temática propuesta. Es particularmente amplia la documentación que, en el campo experimental, respalda el potencial antiviral y en específico contra el SARS-CoV-2, de las moléculas derivadas de las

algas. A pesar de los avances, todavía hay necesidad de estudios sobre las implicaciones prácticas, la investigación clínica y la escala de demostración.

Palabras clave: coronavirus; organismos marinos; algas; microalgas; efecto antiviral; SARS-CoV-2

ABSTRACT

Oceans have been the most valuable food source on Earth. Almost half of atmospheric oxygen is produced by seaweed. Besides, it is considered a natural and attractive biotechnological source of new antibiotics. The antimicrobial activity of its compounds is a promising basis for designing innovative pharmaceutical products. They can become both a reliable alternative to traditional antimicrobial agents, and an effective synergistic adjunct to antibiotic therapy. This review focuses on algae that have been shown to possess immunomodulatory properties from their bioactive molecules, with a particular interest on antiviral activity and on compiling information related to their influence on the novel coronavirus. The objective is to empower rehabilitators and the scientific community with this contribution of thalassotherapy in the struggle against COVID-19. The review is based on references from the main databases such as MedLine, Enbase, Lilacs, SciELO, Pubmed and Virtual Health Library. The methodology used was the search and selection of the most relevant articles on the subject. Documentation supporting the antiviral potential of algae-derived molecules, and specifically against SARS-CoV-2, is particularly broad. Despite the progress on the field, studies on practical implications, clinical research and demonstration scale are still needed.

Keywords: coronavirus; marine organisms; algae; microalgae; antiviral effect; SARS-CoV; SARS-CoV-2.

Recibido: 20/10/2021

Aceptado: 30/11/2021

Introducción

El medio marino abarca casi las tres cuartas partes de nuestro planeta y es el hogar de muchos microorganismos eucariotas y procariotas. Los océanos han sido la fuente de alimento más valiosa de la Tierra.⁽¹⁾

Con condiciones físicas y químicas extremas, el medio marino es una rica fuente de diversidad química y biológica, y los microorganismos marinos tienen un alto potencial como fuente de compuestos comercialmente interesantes con diversas aplicaciones farmacéuticas, nutracéuticas y cosmecéuticas.

Las algas son organismos acuáticos que realizan la fotosíntesis, para lograrlo deben mantener su superficie libre de incrustaciones. En este sentido, han desarrollado una variedad de estrategias encaminadas a prevenir la agregación y colonización de microorganismos indeseables, incluidos los patógenos. Es importante considerar que casi la mitad del oxígeno atmosférico es producido por algas.⁽¹⁾

La síntesis y liberación de agentes antiincrustantes biológicamente activos específicos, forma parte de estas estrategias. Se incluyen diterpenoides, compuestos volátiles, carotenoides, fucoidanos, florotaninos, fucoxantinas, etc.; muchos de los cuales muestran actividad antioxidante y antibiótica contra bacterias, hongos y virus.^(2,3)

Por otro lado, existe una creciente resistencia a los medicamentos por parte de los microorganismos patógenos. Esta situación genera preocupación en todo el mundo y requiere la búsqueda de nuevos compuestos naturales con propiedades antibacterianas.⁽²⁾

Las algas marinas se consideran una fuente biotecnológica natural y atractiva de nuevos antibióticos. La actividad antimicrobiana de sus compuestos es una base prometedora para diseñar productos farmacéuticos innovadores. Pueden convertirse tanto en una alternativa seria a los agentes antimicrobianos tradicionales como en un complemento sinérgico eficaz de la terapia con antibióticos. La bioactividad de los productos naturales de origen marino es significativamente mayor que la de los compuestos de origen terrestre.^(2,4,5)

Los productos derivados de las algas pueden ayudar, no solo en el diagnóstico, sino también en la producción de kits de pruebas serológicas. En particular, kits de prueba que aplican métodos de inmunoensayo.⁽⁶⁾

La alta agresividad de los virus nuevos y recurrentes, así como la falta de tratamientos efectivos para las enfermedades causadas por ellos, representan un serio desafío para los sistemas de salud pública. La propagación del coronavirus SARS-CoV-2 es un grave problema, cuya solución requiere el desarrollo de medicamentos eficaces e inofensivos desde el punto de vista de sus efectos adversos.^(4,6,7)

El santo grial de la inmunoterapia es la reprogramación del sistema inmunológico para mantener o restaurar la homeostasis, y existe una necesidad urgente de desarrollar fármacos para ello.⁽⁵⁾

Las tecnologías de edición de genes han demostrado su gran potencial en los avances actuales a medida que la modificación genética se adentra en cepas específicas para mejorar la productividad, la robustez, la cosechabilidad, la procesabilidad, la composición nutricional y la aplicación.⁽⁸⁾

Se han podido secuenciar genomas, metagenomas, transcriptomas, metatranscriptomas, proteomas y metabolomas de varias especies de algas o grupos de especies, identificando grupos de genes involucrados en la síntesis de compuestos potencialmente bioactivos y ayudando en el descubrimiento de nuevos fármacos.^(1,6)

Esta revisión se centra en algas que han demostrado poseer propiedades inmunomoduladoras a partir de sus moléculas bioactivas, células y mediadores celulares involucrados en los mecanismos de acción; con un enfoque particular hacia la actividad antiviral y, en especial, hacia la acumulación de información científica relacionada con su influencia sobre el nuevo coronavirus.

El objetivo, con esta modesta contribución de la talasoterapia, es empoderar a los rehabilitadores y a la comunidad científica médica cubana en la lucha mundial contra la COVID-19.

Métodos

La revisión se ha articulado utilizando referencias de las principales bases de datos como MedLine, Enbase, Lilacs, SciELO, Pubmed. Biblioteca virtual de Salud. La metodología utilizada se apoyó en la búsqueda y selección de los artículos más relevantes acerca de la temática propuesta.

El período de búsqueda se concentró entre enero y julio de 2021. La ecuación de búsqueda utilizada fue: coronavirus, organismos marinos, algas, microalgas, efecto antiviral, SARS-CoV, SARS-CoV-2. Se descartaron las publicaciones en idiomas distintos al español o al inglés.

Desarrollo

El consumo mundial de algas con fines nutricionales tiene más menos mil años; y mayor tradición, en este sentido, entre los países asiáticos que entre los occidentales. La tendencia actual hacia la comercialización y el cultivo de algas, se dirige a la obtención de productos nutricionales como *Spirulina*, *Chlorella*, *Dunaliella* y *Haematococcus* en varias docenas de sistemas de producción, de pequeña a mediana escala, en todo el mundo. Estas especies han sido reconocidas como GRAS (es decir, seguras para consumir) desde principios de los años 80 por la FDA de los EE.UU.⁽⁶⁾

La producción mundial de algas marinas fue de aproximadamente 33 millones de toneladas en 2017 y se estima que alcanzará los 65 millones para 2024. Las macroalgas rojas son comercialmente más importantes que las macroalgas verdes y marrones, ya que cubren las tres cuartas partes del valor global.⁽¹⁾

Las algas son huéspedes únicos para el descubrimiento y desarrollo de compuestos químicos. Son un recurso casi inagotable con un alto potencial biotecnológico para la obtención de polifuncionales bioactivos, que incluyen diferentes formas de pigmentos, polifenoles, flavonoides, lectinas y polisacáridos, muchos de los cuales tienen propiedades profilácticas.^(2,5,6)

La espirulina, por ejemplo, es altamente nutritiva. Además, aporta varios compuestos bioactivos de efectos antioxidantes, inmunoestimulantes/inmunomoduladores y antiinflamatorios. Ha sido considerada un superalimento y un suplemento natural para un sistema inmunológico más fuerte.^(6,7)

Las algas marinas son fuentes ricas en vitaminas, minerales, aminoácidos esenciales, lípidos, ácidos grasos, fibra dietética, polisacáridos y polifenoles. Por su parte, como microorganismos fotoautótrofos, las microalgas utilizan nutrientes ligeros e inorgánicos como fósforo, nitrógeno y CO₂ para sintetizar

macromoléculas orgánicas complejas como pigmentos, lípidos, ácidos nucleicos, polisacáridos y proteínas.^(1,5)

Algunas especies de microalgas como *Arthrospira* y *Chlorella* son bien conocidas en el mercado del cuidado de la piel. Los extractos de microalgas también se utilizan en productos de protección solar y cuidado del cabello.^(1,6)

Casi 600 macromoléculas sintetizadas por microalgas exhiben actividad biológica. Se destacan las propiedades antitumorales, citotóxicas, antimicrobianas, antiepilépticas, antiinflamatorias, e inmunomoduladoras.^(1,9)

Polisacáridos

Los polisacáridos son los principales componentes estructurales de las algas marrones, rojas y verdes, que pueden llegar a constituir hasta el 76% de su peso seco. Son las moléculas orgánicas más abundantes y químicamente complejas de los océanos.⁽⁶⁾

Entre los polisacáridos de algas pardas se conocen los fucanos, que suelen definirse como *fucoïdan*, y que constituyen el 25-30 % del peso seco de estas. Muestran actividad antioxidante *in vitro* e *in vivo*, incluida una mejora significativa en las enfermedades mediadas por radicales libres. La alta proporción de sulfato/fucosa de estos polisacáridos puede ser responsable de la actividad antioxidante. Los fucoïdanos llaman la atención, además, por sus efectos inmunomoduladores y anticancerígenos.^(5,10)

Los fucanos sulfatados de las especies de algas pardas *Dictyota mertensii*, *Lobophora variegata*, *Fucus vesiculosus* y *Spatoglossum schroederi* contribuyen a la prevención de la infección por VIH al bloquear la actividad de la transcriptasa inversa.⁽¹¹⁾

Por su parte, los polisacáridos sulfatados de algas rojas, conocidos como galactanos sulfatados, alivian el daño de los órganos del tracto digestivo y el hígado a través de su mediación en el estrés oxidativo.⁽¹⁰⁾

El alga roja *Gracilaria verrucosa* tiene propiedades anticancerígenas y antioxidantes. Los dos ácidos grasos enona aislados de *Gracilaria verrucosa* inhiben la producción de biomarcadores inflamatorios.^(5,10)

Mientras, los polisacáridos sulfatados, generalmente conocidos como *ulvan*, representan entre el 9 y 36 % del peso seco de las algas verdes, y se encuentran en las especies *Ulva*, *Gayralia* y *Monostroma*. Se componen principalmente de α -

1-ramnosa, xilosa, ácido glucurónico, idurónico y sulfato. Los *ulvan* tienen una significativa actividad antioxidante, que puede atribuirse al predominio del arabinogalactano.⁽¹⁰⁾

Los polisacáridos sulfatados de algas poseen un amplio espectro de actividad biológica, incluyendo la inmunorreguladora, antialérgica, neuroprotectora, gastroprotectora, cardioprotectora, antitumoral, antiinflamatoria, antiviral, antibacteriana, antioxidante, anticoagulante, etc; y todo ello se atribuye a su naturaleza química.^(9,10) Son miméticos de los glicosaminoglicanos (GAG).

En los mamíferos, los GAG en la composición de los proteoglicanos son componentes del tejido conectivo. Su naturaleza polianiónica y su capacidad de interactuar con proteínas de diferentes afinidades, son propiedades que determinan su función biológica y su papel como agentes potenciales en diversas aplicaciones.

Los polisacáridos sulfatados de algas son capaces de interactuar con factores de la cascada de la coagulación durante los procesos de inhibición de esta última.⁽¹²⁾

Al promover las actividades tumorocidas de los macrófagos y las células asesinas naturales, pueden mejorar la respuesta inmune innata; tienen, además, propiedades antiinflamatorias, lubricantes de las articulaciones, inmunomoduladoras, hepatoprotectoras, neuroprotectoras y antidiabéticas, las cuales están relacionadas directa o indirectamente con sus propiedades antioxidantes.^(1,5,8,9,10,12)

El amplio potencial terapéutico de los polisacáridos sulfatados de algas, incluyendo sus propiedades como anticoagulantes, trombolíticos y fibrinolíticos, abre nuevas posibilidades para su estudio en ensayos clínicos y experimentales. Pueden convertirse en medicamentos complementarios importantes para la recuperación de enfermedades complejas debido a su origen natural, su seguridad y su bajo costo en comparación con los medicamentos sintéticos.⁽¹²⁾

Otros componentes y productos bioactivos

En la flora marina se encuentran más de 8000 compuestos polifenólicos, entre ellos florotaninos, flavonoides, antocianinas, taninos, lignina, epigallocatequina, epicatequina, catequina y difeniléteres polibromados hidroxilados.⁽⁵⁾ Al ser captadores de ROS (radicales libres de oxígeno), se consideran potentes antioxidantes. El luromarin, derivado de la hierba marina *Zostera marina*,

contiene fenolpropanoide y flavona. El fenolpropanoide, en términos de actividad antioxidante, es notablemente superior a todos los antioxidantes conocidos.⁽⁴⁾

Varias combinaciones de un antibiótico con polifenoles pueden mejorar o facilitar su interacción con un objetivo en una célula bacteriana. Los biopolímeros reducen la toxicidad del antibiótico al aumentar su efecto y disminuir la dosis necesaria.^(2,4)

Las algas pardas contienen una clase única de compuestos polifenólicos, los llamados florotaninos, que se basan en la unidad monomérica floroglucinol. Los florotaninos poseen un amplio espectro de actividades biológicas como antioxidantes, antiinflamatorios, antialérgicos, antidiabéticos, radioprotectores, cardio y neuroprotectores, así como inmunomoduladores.^(2,4,5)

Se ha verificado que los florotaninos pueden unirse a proteínas bacterianas, como enzimas, proteínas de la membrana celular, e inducir la lisis celular. La sensibilidad de las bacterias Gram-positivas y Gram-negativas a estos compuestos es diferente. El hallazgo proporciona un marco prometedor para crear nuevos antibióticos.⁽²⁾

Por su parte, los flavonoides, son inhibidores de enzimas, en particular de las hidrolasas, oxidorreductasas, ADN sintetetasas, ARN polimerasas, fosfatasas, proteínas fosfocinasas y oxigenasas. El efecto de los flavonoides es modular varios componentes de las cascadas de señalización intracelular.⁽⁷⁾

El β -caroteno es el principal carotenoide producido por la *Dunaliella salina* (representa más del 10 % de su peso seco). Previene la fibrosis hepática y la ceguera nocturna, posee propiedades antioxidantes y anti-neurodegenerativas, interviene además en la fotoprotección de la piel contra la luz ultravioleta, así como en la y prevención del síndrome coronario crónico.⁽¹⁾

La astaxantina es un carotenoide de xantofila de color rojo-rosa con propiedades antioxidantes superiores a las de otros carotenoides y tocoferoles. Posee propiedades antiinflamatorias, antiobesidad y antiproliferativas. De uso en oftalmología, dermatología, en el rendimiento o la recuperación del ejercicio corporal, así como en el tratamiento de la enfermedad de Parkinson.⁽¹⁾

Las microalgas son una fuente importante de ácidos grasos poliinsaturados, capaces de sintetizar omega 6 y omega 3. Entre ellas, las principales productoras de omega 3 son las diatomeas. Los omegas, en sentido general, se destacan por

sus propiedades antioxidantes y de modulación antiinflamatoria, así como por su influencia beneficiosa sobre el sistema cardiovascular y su actividad antimicrobiana y antitumoral.

Los sulfolípidos son potentes inhibidores de la glutamil ciclase, con posibles aplicaciones contra la enfermedad de Alzheimer. Además, se ha demostrado que los sulfolípidos pueden activar el sistema inmunológico con su aplicación como adyuvantes de vacunas.

Los ovotioles muestran actividad antioxidante, actúan como mensajeros moleculares de vías de señalización inter e intracelulares y sirven como bloques de construcción de estructuras más complejas.⁽¹⁾

Actividad antiviral a partir de las algas

Es conocido que los productos derivados de las algas se pueden utilizar en la terapia compleja de enfermedades virales. La quimio-diversidad de estas ofrece un enfoque novedoso y puede reconocerse como una fuente relevante para el desarrollo de un futuro “fármaco antivírico” natural.^(4,11)

En este sentido, se han estudiado sus diferentes efectos en el tratamiento del virus de inmunodeficiencia humano (VIH). Es de gran interés la búsqueda de compuestos bioactivos naturales a partir de biorrecursos con capacidades inhibitorias frente a la actividad de la proteasa del virus, como los diterpenos aislados del alga parda brasileña *Dictyota pfaffii*.⁽⁷⁾

La *Laminaria japonica*, *Ecklonia kurome* y la *Eisenia bicyclis*, también entre las algas pardas, producen dos tipos de laminarina que actúan contra la transcriptasa inversa del VIH. Este efecto lo producen los florotaninos, como el 6,6'-bieckol, que inhiben la formación de sincitios para la enzima transcriptasa inversa del VIH-1, así como las lectinas aislada de las algas rojas marinas *Griffithsia sp.* Por su parte, la cianovirina se une eficazmente a la glicoproteína de la envoltura (gp120) e inhibe virus, incluidos el VIH-1, el VIH-2.⁽¹¹⁾

Los polisacáridos tienen la ventaja de no ser tóxicos y de ser económicos, biodegradables y biocompatibles. Tienen cierta eficacia en el tratamiento del VIH, el virus del dengue (DENV), el virus del herpes simple, el citomegalovirus humano y el virus sincitial respiratorio.^(7,10)

El nostoflan es un polisacárido de algas verdiazules *Nostoc flagelliforme*, que junto a otros fucooidanos de algas como *Adenocytis utricularis*, *Undaria*

pinnatifida, *Stoechospermum marginatum* y *Cystoseira indica*, posee actividad antiviral contra el virus del herpes simple (HSV), tanto el 1 como el 2, el citomegalovirus humano y el virus de la influenza A.⁽¹³⁾

Los galactanos exhiben efecto antiviral contra virus envueltos, incluidos el virus del herpes simple 1 y -2 (HSV-1 y HSV-2), VIH-1 y VIH-2, y hepatitis A; mientras que la *Scytonema varium* produce una lectina (escitovirina) que es activa contra virus entre los que se incluyen el VIH, el ebolavirus de Zaire, el virus de Marburg, y también el SARS-CoV.⁽¹¹⁾

Los compuestos de cumarina muestran efectos inhibidores en la infección viral, efectivos para el VIH, la influenza, el enterovirus 71 (EV71) y el coxsackievirus A16 (CVA16).⁽⁷⁾

El espirulano de calcio (Ca-SP) de la *Spirulina platensis*, el Naviculan, un polisacárido sulfatado aislado de *Navicula* y el fármaco polisacárido marino 911, derivado del alginato, presentan una actividad antiviral prometedora contra HSV-1, HSV-2, VIH-1 y HSP-1 y el virus de la influenza A. Así mismo, la Aloficocianina (alofycocyanin de *S. platensis*, alga verde azulada) neutraliza el efecto citopático inducido por enterovirus 71 en células de rhabdomyosarcoma humano. Por su parte, el alga roja *Kappaphycus alvarezii* y el alga verde *Boodlea coacta* sintetizan lectina y aglutinina, que inhiben la infección de múltiples cepas de influenza como la pandemia H1N1-2009.⁽¹¹⁾

La carragenina, un polímero sulfatado obtenido de algas rojas como *Chondrus*, *Gigartina*, *Hypnea* y *Eucheuma*, impide la replicación de los virus de la influenza y del dengue, y muestra eficacia contra varias cepas del virus del papiloma humano (VPH), además de restringir su transmisión vertical de madre a hijo. La administración de un aerosol nasal de carragenina (lota-carragenina) alivia la congestión nasal, rinitis, sinusitis y fue eficaz contra el coronavirus humano OC43 (beta) y el coronavirus humano 229E (alfa).⁽¹⁰⁾

Ya se ha experimentado en identificar e insertar una porción de la proteína de pico en las algas para reproducirla y estimular las respuestas inmunes. Esta modificación no cambió el perfil de seguridad de las algas para el hombre.⁽¹¹⁾

La característica clave del uso de algas para la producción de vacunas es que se puede producir una vacuna oral liofilizando y encapsulando las algas; de tal modo, su pared celular podría proteger los antígenos y la molécula bioactiva del

ambiente gástrico hostil, asegurando su llegada al sistema inmunológico intestinal.

La astaxantina natural, derivada de microalgas, y los polisacáridos sulfatados, con propiedades antioxidantes y antiinflamatorias, protegen contra la tormenta de citocinas, el síndrome de dificultad respiratoria aguda y la lesión pulmonar aguda, por lo que podrían usarse como complementos en combinación con compuestos antivirales primarios.⁽¹³⁾

Mecanismos sugeridos en los efectos antivirales

Un agente antiviral ideal debería apuntar a la inhibición de proteínas clave, involucradas en el ciclo de vida del patógeno.

Los virus complejos o envueltos están rodeados por una envoltura de lipoproteínas sobre la cápside (lipoproteínas supercápside), ello los hace más vulnerables a factores ambientales adversos.⁽⁴⁾

Efecto antioxidante

Un mecanismo antiviral inespecífico e indirecto se relaciona con la capacidad antioxidante de los productos descritos.⁽⁴⁾ Los polisacáridos como los fucanos sulfatados, se unen a las glicoproteínas de la envoltura del virus de la Hepatitis C (VHC), (E1 y E2) y bloquea la entrada del virus en los hepatocitos.⁽¹¹⁾

Estimulación de la inmunidad

Varios polisacáridos de algas marinas ayudan indirectamente en la inhibición de la infección viral activando las células NK.⁽¹⁰⁾ Los carragenanos inducen la síntesis de interferón, mejoran la función de los macrófagos y de las células NK y aumentan la expresión de interleucina-2 (IL-2), así como el factor de necrosis tumoral alfa (TNF- α).⁽¹⁰⁾

Inhibición de la interacción iónica entre el virus y la célula huésped

Entre las glicoproteínas externas cargadas positivamente, presentes en la superficie del virus envuelto, y los constituyentes cargados negativamente de la superficie de la célula huésped.⁽¹⁰⁾

Los polifenoles, florotaninos y las lectinas tienen la propiedad de unirse a las proteínas de la envoltura viral, evitando que el patógeno interactúe con la célula huésped. La neuraminidasa sirve como sialidasa, hidroliza el ácido siálico en la superficie celular, y de esta forma evita que el virus de la influenza se adhiera a las células.^(4,7)

La *Microcystis aeruginosa* produce microvirina, que inhibe la formación de sincitios entre las células T infectadas por el VIH-1 y las células T CD4 + no infectadas.⁽¹¹⁾

Inhibición del desenmascaramiento del virus

Los polisacáridos marinos sulfatados se unen con grupos de carbohidratos ligados a las cadenas polipeptídicas del virus para inhibir su penetración. Y se unen al sitio alostérico de la cápside viral, lo que evita que el virus se descubra dentro de la célula huésped.

Algunos compuestos participan en la escisión de la subunidad S1 de la glicoproteína de superficie del pico de coronavirus. Esta escisión es necesaria para la penetración del coronavirus, la fusión de las membranas endosomales del virus y la célula huésped, y la liberación de ARN viral para la siguiente ronda de replicación.^(6,7,10)

Inhibición del proceso de transcripción y traducción de virus

Los polisacáridos marinos interfieren con las enzimas de replicación como la transcriptasa inversa. Esto se corrobora para el VIH y el virus de la influenza A.⁽¹⁰⁾ Jo y otros⁽¹⁴⁾ han informado que la actividad antiviral de algunos de los flavonoides puede bloquear eficazmente la actividad enzimática de la proteasa similar al coronavirus 3C.

Potencial antiviral en las algas y la COVID-19

Los coronavirus son virus envueltos. Hasta la fecha, se conocen 39 especies conocidas de virus envueltos, y cada especie comprende decenas y cientos de cepas.⁽⁴⁾

El coronavirus relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV), el coronavirus del síndrome respiratorio de Oriente Medio (MERS-CoV) y el coronavirus 2 relacionado con el síndrome respiratorio agudo severo (SARS-CoV-2) siguen siendo una seria amenaza para salud humana.⁽⁷⁾

Las algas son un reservorio fructífero de muchos metabolitos interesantes como polisacáridos, polifenoles, lectinas, etc., que poseen actividad antiviral y efectos estimulantes de la inmunidad. Son recursos naturales que deben tenerse en cuenta en la lucha contra el SARS-CoV-2.⁽⁷⁾

El SARS-CoV-2 utiliza proteasas TMPRSS2 para activar eficazmente la proteína S e inducir la fusión del virus y las membranas celulares. Entre los inhibidores

naturales de TMPRSS2 actualmente conocidos se encuentran los flavonoides, terpenos, péptidos y cumarinas, incluidos los que provienen de organismos marinos.⁽¹⁵⁾

Ha sido establecida la capacidad de los polisacáridos sulfatados ramificados de alto peso molecular RPI-27 y RPI-28 (fucoidans), extraídos del alga marina *Saccharina japonica*, para unirse fuertemente a la proteína S SARS-CoV-2 *in vitro*. Lo cual sugiere que pueden actuar como señuelos para interferir con la unión de la proteína S al correceptor de heparán sulfato en los tejidos del huésped, impidiendo así la infección viral.⁽¹⁵⁾

Otros autores han respaldado la capacidad de los polisacáridos para inhibir la interacción del SARS-CoV-2 con la célula huésped, incluido el polisacárido sulfatado de pepino de mar (SCSP), fucoidan de algas pardas, iota-carragenina de algas rojas y condroitín sulfato C de tiburones.^(10,15)

El efecto más pronunciado se registró para el polisacárido RPI-27, con resultados superiores al remdesivir, antiviral que actualmente está aprobado para uso de emergencia en infecciones graves por COVID-19.⁽¹⁵⁾

Como ventaja de los polisacáridos se plantea que pueden usarse mediante un aerosol nasal, un inhalador de dosis medida o por administración oral en comparación, por ejemplo, con remdesivir, que debe administrarse por vía intravenosa, o con la heparina, que no está biodisponible por vía oral.

Además, los polisacáridos sulfatados de origen marino tienen menor costo de producción cuando se comparan con compuestos de origen vegetal. Por su abundancia en el hábitat marino, son más baratos. Por otro lado, son hidrosolubles, por ello pueden obtenerse fácilmente mediante una técnica de extracción acuosa y también modificarse, mientras que la extracción de compuestos de origen vegetal requiere compuestos orgánicos nocivos.⁽⁷⁾

Otros metabolitos secundarios de las algas, como polifenoles, florotaninos, lectinas, alcaloides y terpenoides, previenen la unión del virus SARS-CoV a la célula huésped.^(4,7)

Singh y otros⁽¹⁶⁾, en un estudio integral de acoplamiento molecular de polifenoles naturales, mostraron que EGCG, theaflavin-3'-O-gallato, theaflavin-3'-galla y theaflavin-3,3'-digallate poseen una mejor afinidad de unión que el fármaco de control remdesivir contra el SARSCoV-2 RdRp. Otros estudios identificaron

compuestos altamente activos que inhiben la proteasa TMPRSS2, del SARS-CoV-2, como el compuesto NPC163169, de la familia de las algas *Sargassum*; y el ácido A de decalactona dictiosférico, un compuesto de la clase cumarina aislado del alga verde *Dictyosphaeria versluyii*.

Además de la influencia específica antiviral antes descrita, las cualidades antiinflamatorias e inmunomoduladoras de los productos derivados de las algas pueden contribuir con la disminución de la “tormenta de citosinas”. Este fenómeno agudo está descrito en los casos graves de COVID-19.⁽⁴⁾

Se añaden las propiedades anticoagulantes de los polisacáridos, que pueden disminuir los trastornos de la hemostasia observados en la progresión patológica de la COVID-19. Los efectos han sido comparados con la heparina, el anticoagulante más utilizado en medicina. El uso clínico de la heparina causa una serie de efectos secundarios delicados, algunos graves, y su administración se limita a la vía parenteral.⁽¹²⁾

La combinación de propiedades anticoagulantes, trombolíticas y fibrinolíticas, junto con una baja toxicidad y una producción relativamente barata, abre perspectivas para el uso clínico de los polisacáridos como fuentes alternativas de nuevos compuestos anticoagulantes y antitrombóticos. Sin embargo, se necesitan más investigaciones y ensayos clínicos para confirmar su eficacia.⁽¹²⁾

A pesar de los avances en las vacunas contra el SARS-CoV-2, se puede considerar la implementación de las algas en los esfuerzos de investigación actuales, ya que muchas especies son organismos GRAS y los patógenos, virus o endotoxinas relacionados con los seres humanos están ausentes en ellas. Pudieran desarrollarse vacunas comestibles o en aerosol a base de algas.⁽⁶⁾

La biotecnología de algas ha demostrado su valor con la producción de medicamentos naturales, al tiempo que en ella se vislumbra un gran potencial para contribuir en la guerra contra la COVID-19. Las algas en polvo o en cápsulas se podrían utilizar para mejorar la inmunidad, y con ello prevenir la infección viral grave, lo cual es mejor que curar. Ofrecen la posibilidad de ser modificadas genéticamente, secadas y empleadas de forma directa, omitiendo los costos de extracción y purificación; mientras que el antígeno recombinante que está protegido en su pared celular durante períodos más largos, podría obtenerse sin ninguna pérdida de eficacia, facilitando el desarrollo de vacunas. Los desarrollos

actuales en tecnologías de edición de genes aumentan aún más la capacidad de contribución de las algas.^(6,11)

Independientemente de la cantidad significativa de moléculas bioactivas derivadas de las algas, antes descrita, se suma el conocido efecto inmunomodulador que posee su ingesta por el hecho de poseer un amplio espectro de vitaminas y minerales como cobre (Cu), hierro (Fe), selenio (Se) y zinc (Zn). Nutrientes, algunos en concentraciones muy superiores a otras fuentes presentes en la naturaleza.⁽¹⁷⁾

La espirulina es una alga verde-azul (*Spirulina platensis*), utilizada como aditivo alimentario, y por sus propiedades medicinales motivó la realización de investigaciones en Cuba, por especialistas del Instituto de Hematología e Inmunología de la Habana. Ya a principios de siglo se corroboró, mediante las pruebas de transformación linfoblástica con criterio de timidina tritiada, en la expresión de los antígenos de activación HLA-DR y CD-25, por el ultramicrométodo inmunocitoquímico (UMICIQ) y la formación de roseta activa, que la espirulina *in vitro* influye positivamente en el proceso de activación de los linfocitos humanos, por lo cual podría ser útil en el tratamiento de pacientes con trastornos de la respuesta inmune celular.⁽¹⁸⁾

Otra investigación cubana confirma que la C-ficocianina, proteína presente en el alga verde azul o espirulina, presenta propiedades útiles para tratar enfermedades asociadas al estrés oxidativo, dados sus poderes antioxidantes, inmunomoduladoras y antiinflamatorios. La misma aumenta la liberación de interferón gamma en células mononucleares de sangre periférica y modula la producción de citocinas inflamatorias como el factor de necrosis tumoral alfa, entre otras. Además, se ha encontrado que la C-ficocianina tiene efecto inmunomodulador de citocinas que potencian la activación de las células del sistema inmune, como la IL-6 y la IL-1 β , así como la regulación de aproximadamente 190 genes implicados en la inmunidad.⁽¹⁹⁾

En Cuba se atesora experiencia en la talasoterapia, modalidad que ofrece sus recursos naturales como los aerosoles marinos, el sol, el aire, la arena y todo el potencial que ofrece la algoterapia. Recursos que pueden contribuir a enfrentar los retos de hoy y de mañana, ante las diferentes agresiones externas e internas que conspiran con nuestra salud.⁽²⁰⁾

Cuba posee una experiencia y resultados biotecnológicos a la altura del primer mundo. El ejemplo más reciente es el hecho de haberse convertido en el primer país del tercer mundo que posee vacunas propias contra la COVID-19, y que hace un descomunal esfuerzo por vacunar al 100 % de su población. Es posible que la intervención genética sobre las algas marinas genere productos que contribuyan en la batalla mundial contra la pandemia. No solo en la etapa aguda, sino en la prevención y en el tratamiento de las secuelas de la enfermedad.

Conclusiones

Además de la fuente nutricional y cosmética que representan las algas marinas, existen un grupo de metabolitos naturales, extraídos de ellas, que exhiben propiedades biológicas particularmente atractivas. Unido a su baja toxicidad y al costo relativamente bajo de su producción, se destacan las propiedades polifuncionales, antiinflamatorias, inmunomoduladoras y antimicrobianas.

Es particularmente amplia la documentación, en el campo experimental, que respalda el potencial antiviral, y en específico contra el SARS-CoV-2, de las macromoléculas derivadas de las algas.

La biotecnología de algas tiene mucho que ofrecer en la lucha contra el SARS-CoV-2 al servir como fuente de compuestos antivirales y biológicos avanzados. El desarrollo de nuevas herramientas de ingeniería genética permitirá mejoras en términos de producción de proteínas recombinantes, secreción y procesamiento postraduccional específico. A pesar de los avances, todavía hay necesidad de investigación sobre las implicaciones prácticas, la investigación clínica y la escala de demostración.

Es alto el potencial terapéutico que ofrece la talasoterapia en Cuba. Esta modesta sistematización es un ejemplo de cuánto puede aportar esta especialidad, y en particular la talasoterapia, a la medicina cubana en una época de grandes retos.

Referencias bibliográficas

1. Hamidi M, Safarzadeh-Kozani P, Safarzadeh-Kozani P, Pierre G, Michaud P, Delattre C. Marine Bacteria versus Microalgae: Who Is the Best for

Biotechnological Production of Bioactive Compounds with Antioxidant Properties and Other Biological Applications? *Mar Drugs*. 2020 [acceso 02/07/2021];18(1):28. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7024282/>

DOI:[10.3390/md18010028](https://doi.org/10.3390/md18010028)

2. Besednova NN, Andryukov BG, Zaporozhets TS, Kryzhanovsky SP, Kuznetsova TA, Fedyanina LN, *et al.* Algae Polyphenolic Compounds and Modern Antibacterial Strategies: Current Achievements and Immediate Prospects.

Biomedicines. 2020 [acceso 05/07/2021];8(9):342. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2227-9059/8/9/342/htm>

DOI:[10.3390/biomedicines8090342](https://doi.org/10.3390/biomedicines8090342)

3. Šimat V, Elabed N, Kulawik P, Ceylan Z, Jamroz E, Yazgan H, *et al.* Recent Advances in Marine-Based Nutraceuticals and Their Health Benefits. *Mar Drugs*. 2020 [acceso 12/07/2021];18(12):627. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/1660-3397/18/12/627> DOI:[10.3390/md18120627](https://doi.org/10.3390/md18120627)

4. Besednova NN, Andryukov BG, Zaporozhets TS, Kryzhanovsky SP, Fedyanina LN, Kuznetsova TA *et al.* Antiviral Effects of Polyphenols from Marine Algae. *Biomedicines* 2021 [acceso 05/07/2021];9(2):200. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/2227-9059/9/2/200/htm>

DOI:[10.3390/biomedicines9020200](https://doi.org/10.3390/biomedicines9020200) .

5. Ahmad B, Shah M, Choi S. Oceans as a Source of Immunotherapy. *Mar Drugs*. 2020 [acceso 12/07/2021];17(5):282. Disponible en:

<https://www.mdpi.com/1660-3397/17/5/282/htm> DOI:[10.3390/md17050282](https://doi.org/10.3390/md17050282)

6. Chia WY, Kok H, Chew KW, Low SS, Show PL. Can algae contribute to the war with Covid-19? *Bioengineered*. 2021 [acceso 09/07/2021]; 12(1):1226-37

Disponible en: <https://www.tandfonline.com/>

DOI:[/full/10.1080/21655979.2021.1910432](https://doi.org/10.1080/21655979.2021.1910432) .

7. Zaporozhets TS, Besednova NN. Biologically active compounds from marine organisms in the strategies for combating coronaviruses. *AIMS Microbiol* 2020 [acceso 09/07/2021]; 6(4):470-94. Disponible en:

<https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7755586/>

DOI:[10.3934/microbiol.2020028](https://doi.org/10.3934/microbiol.2020028)

8. Fayyaz M, Chew KW, Show PL. Genetic engineering of microalgae for enhanced biorefinery capabilities. *Biotechnol Adv.* 2020 [acceso 20/02/2021];43:107554. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/abs/pii/S0734975020300513?via%3Dihub&doi=doi.org/10.1016/j.biotechadv.2020.107554>
9. Chen X, Song L, Wang H, Liu S, Yu H, Wang X, *et al.* Partial Characterization, the Immune Modulation and Anticancer Activities of Sulfated Polysaccharides from Filamentous Microalgae *Tribonema sp.* *Molecules.* 2019 [acceso 12/07/2021]; 24(2):322. Disponible en: <https://www.mdpi.com/1420-3049/24/2/322/htm&doi=10.3390/molecules24020322>.
10. Hans N, Malik A, Naik S. Antiviral activity of sulfated polysaccharides from marine algae and its application in combating COVID-19: Mini review. *Bioresour Technol Rep.* 2021 [acceso 05/07/2021];13:100623. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7836841/,doi=10.1016/j.biteb.2020.100623>
11. Sami N, Ahmad R, Fatma T. Exploring algae and cyanobacteria as a promising natural source of antiviral drug against SARS-CoV-2. *Biomed J.* 2021 [acceso 09/07/2021]; 44(1): 54-62. Disponible en: <https://www.sciencedirect.com/science/article/pii/S2319417020302122&doi=10.1016/j.bj.2020.11.014>.
12. Kuznetsova TA, Andryukov BG, Makarenkova ID, Zaporozhets TS, Besednova NN, Fedyanina LN, *et al.* The Potency of Seaweed Sulfated Polysaccharides for the Correction of Hemostasis Disorders in COVID-19. *Molecules.* 2021 [acceso 12/07/2021];26(9):2618. Disponible en:<https://www.mdpi.com/1420-3049/26/9/2618/htm&doi=10.3390/molecules26092618>
13. Talukdar J, Bhadra B, Dattaroy T, Nagle V, Dasgupta S. Potential of natural astaxanthin in alleviating the risk of cytokine storm in COVID-19. *Biomed Pharmacother.* 2020 [acceso 30/03/2021]; 132:110886. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC7566765/,doi=10.1016/j.biopha.2020.110886>.
14. Jo S, Kim S, Shin DH, Kim MS. Inhibition of SARS-CoV 3 CL protease by flavonoids. *J. Enzyme Inhib. Med. Chem.* 2020 [acceso 10/05/2021];35(1):145-51. Disponible en: <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/pmc/articles/PMC6882434/>

15. Song S, Peng H, Wang Q, Liu Z, Dong X, Wen C, *et al.* Inhibitory activities of marine sulfated polysaccharides against SARS-CoV-2. *Food Funct* 2020 [acceso 02/07/2021]; 23;11(9):7415-20. Disponible en:
<https://europepmc.org/article/med/32966484> DOI: [10.1039/d0fo02017f](https://doi.org/10.1039/d0fo02017f)
16. Singh S, Sk MS, Sonawane A, Kar P, Sadhukhan Se. Plant-derived natural polyphenols as potential antiviral drugs against SARS-CoV-2 via RNA-dependent RNA polymerase (RdRp) inhibition: an *in-silico* analysis. *J Biomol Struct Dyn*. 2021 [acceso 10/05/2021];39(16):6249-64. DOI: [10.1080/07391102.2020.1796810](https://doi.org/10.1080/07391102.2020.1796810)
17. Vilaplana I, Batalla M. Nutrición y Sistema Inmunitario. *Farmacia Profesional*. 2015 [acceso 10/05/2021];29(6):22-5. Disponible en:
<https://www.elsevier.es/es-revista-farmacia-profesional-3-articulo-nutricion-sistema-inmunitario-X0213932415442091>
18. del Valle-Pérez L, Macías-Abraham C, Torres-Leyva I. Efecto in vitro de la espirulina sobre la respuesta inmune. *Rev Cubana de Hematol, Inmunol Hemoter*. 2002 [acceso 10/05/2021];18(2). Disponible en:
http://scielo.sld.cu/scielo.php?script=sci_arttext&pid=S0864-02892002000200006
19. Díaz-Domínguez G, Marsán Suárez V, del Valle-Pérez L. Principales propiedades inmunomoduladoras y antiinflamatorias de la ficobiliproteína C-ficocianina. *Rev Cubana Hematología e Inmunología de La Habana*. 2016 [acceso 10/05/2021] 32(4). Disponible en:
<http://www.revhematologia.sld.cu/index.php/hih/article/view/451>
20. Ledesma Rosa R, Viera Garcia M. *Guías de Buenas Prácticas de Hidrología Médica*. 1^{ra} Edición, Ciudad de Panamá: Editora OPS; 2012.

Conflicto de intereses

Los autores declaran que no existe conflicto de intereses.