



Análise

Nigella sativa L como potencial fitoterapia para doença coronavírus 2019: uma mini revisão de estudos in silico

Dr. Abdulrahman E. Koshak ^{1, *}, Prof Emad A. Koshak ²¹ Departamento de Produtos Naturais e Medicina Alternativa, Faculdade de Farmácia, Universidade King Abdulaziz, Jeddah, Arábia Saudita² Divisão de Alergia e Imunologia Clínica, Departamento de Medicina Interna, Faculdade de Medicina, Universidade King Abdulaziz, Jeddah, Arábia Saudita

informações do artigo

Historia do artigo:

Recebido em 10 de junho de 2020

Aceito em 28 de julho de 2020

Palavras-chave:

Coronavírus

COVID-19

em silico

Nigella sativa

SARS-CoV-2

abstrato

Fundo: Os coronavírus são responsáveis por várias doenças humanas, como a nova doença infecciosa do coronavírus 2019 (COVID-19), que é causada pela síndrome respiratória aguda grave do coronavírus 2 (SARS-CoV-2). *Nigella sativa* é um suplemento alimentar natural com um perfil de segurança conhecido que pode fornecer uma grande variedade de compostos antivirais documentados.

Objetivo: Para explorar os estudos que apoiam o *N sativa* potencial para atingir alvos SARS-CoV-2.

Métodos: Uma pesquisa bibliográfica de estudos publicados ou pré-impressos in silico entre 1990 e 2020 em bancos de dados eletrônicos (PubMed, Science Direct, Scopus e Google Scholar) foi realizada para os termos *Nigella sativa*, *semente preta*, *coronavírus*, *SARS-CoV-2*, e *COVID-19*. **Resultados:** Pelo menos 8 estudos in silico mostraram que alguns compostos de *N sativa*, incluindo nigeledina, α -hederina, hederagenina, timo-hidroquinona e timoquinona tiveram alta a moderada afinidade com as enzimas e proteínas SARS-CoV-2. Estes compostos podem inibir potencialmente a replicação do SARS-CoV-2 e

ligação aos receptores da célula hospedeira. **Conclusões:** Esses dados preliminares de estudos in silico propõem *N sativa* como um candidato potencial de fitoterapia para COVID-19. É necessária mais evidência experimental pré-clínica seguida por um ensaio clínico de Fase I. (*Curr Ther Res Clin Exp*. 2020; 81: XXX-XXX)

© 2020 o (s) autor (es). Publicado pela Elsevier Inc.

Este é um artigo de acesso aberto sob a licença CC BY-NC-ND

(<http://creativecommons.org/licenses/by-nc-nd/4.0/>)

Introdução

Coronavírus, vírus de RNA com envelope, são caracterizados por picos em sua superfície e pertencem a *Nidovirales* pedido. ¹ Eles são responsáveis por uma crescente carga econômica, social e de mortalidade em humanos nas últimas décadas. O espectro de doenças associadas aos coronavírus humanos varia desde o resfriado comum até a síndrome respiratória aguda grave e a síndrome respiratória do Oriente Médio. Desde dezembro de 2019, um coronavírus com síndrome respiratória aguda grave recém-descoberto (SARS-CoV-2) tem sido o agente causador da atual pandemia de doença infecciosa chamada doença coronavírus 2019 (COVID-19). Infelizmente, não existem agentes antivirais eficazes aprovados para essas cepas de coronavírus. ^{2, 3}

Os produtos naturais fornecem uma grande variedade de moléculas biologicamente ativas com atividade antiviral e, portanto, podem ter utilidade como po-

agentes terapêuticos potenciais contra infecções por coronavírus. ⁴ Entre esses produtos está *Nigella sativa*, que exibiu várias propriedades antivirais. ⁵

N sativa é um suplemento alimentar e planta medicinal bem conhecido em diferentes culturas. As sementes de *N sativa* contêm vários compostos ativos nas classes de óleo fixo, óleo essencial, saponinas e alcalóides. Na literatura, *N sativa* exibiu várias propriedades farmacológicas, incluindo atividades antiinflamatórias, antimicrobianas e imunestimulatórias. ^{5, 6}

A segurança e eficácia de *N sativa* usado para muitas doenças humanas foi estabelecido em vários estudos clínicos randomizados. ⁷

Nós também usamos *N sativa* óleo em um ensaio randomizado, duplo-cego controlado por placebo em pacientes asmáticos com segurança e eficácia aceitáveis. ⁸ Além disso, várias meta-análises confirmaram os efeitos benéficos e a segurança de *N sativa* em hiperlipidemia, diabetes tipo 2, obesidade, hipertensão e asma. ⁹⁻¹³ Em um estudo clínico, Oral *N sativa* a dosagem de óleo de até 5 g por dia por até 12 semanas é considerada segura. ¹⁴

Em estudos in vitro, as atividades antivirais de *N sativa* em diferentes vírus foram documentados na literatura. ⁵ *N sativa* óleo suprime a carga viral de citomegalovírus murino em camundongos infectados para um

* Endereço para correspondência: Dr. Abdulrahman E. Koshak, 80260 Departamento de Produtos Naturais e Medicina Alternativa, Faculdade de Farmácia, Universidade King Abdulaziz, Jeddah 21589, Arábia Saudita.

Endereço de e-mail: aekoshak@kau.edu.sa (DAE Koshak).

tabela 1
Um resumo dos efeitos de *Nigella sativa* compostos em alvos de síndrome respiratória aguda grave-doença de coronavírus 2 (SARS-CoV-2).

Referência	<i>N sativa</i> material	Alvos SARS-CoV-2	Ao controle	Efeitos
16	Timoquinona	6LU7	N / D	- A timoquinona teve uma afinidade de ligação moderada com 6LU7
17	Nigellidina, α - Hederin	6LU7, 2GTB	- cloroquina	- Nigellidina e α - hederin teve a afinidade mais ligante com 6LU7 e 2GTB
			- HCQ	- Nigeltina foi melhor do que HCQ e favipiravir
			- Favipiravir	- α - Hederin melhor do que cloroquina, HCQ e favipiravir
18	Hederagenina	6LU7, 6Y2E	Saquinavir	- Hederagenina teve uma alta afinidade de ligação com 6LU7, mas menos do que saquinavir e 6Y2E próximo ao saquinavir
19	Nigellidina	6LU7, NSP2, 6vsb, QHD43415_3, QHD43423, IL1R, TNFR1, TNFR2	N / D	- Nigellidina tinha uma alta afinidade de ligação com vários SARS-CoV-2 e alvos moleculares inflamatórios
20	Hederagenina	ACE2, GRP78	N / D	- Hederagenina teve a maior afinidade de ligação com ACE2 e GRP78
21	Timoquinona	6LU7, ACE2	HCQ	- A timoquinona teve uma afinidade de ligação moderada com 6LU7 e ACE2 1R42, mas menos do que HCQ
22	Timoquinona	HSPA5	N / D	- A timoquinona teve uma afinidade de ligação moderada ao HSPA5
23	Timo-hidro-quinona	6LU7, Nsp15 / NendoU, ADRP, RdRp, rS, ACE2	N / D	- A timo-hidroquinona teve uma afinidade de ligação moderada com vários alvos moleculares SARS-CoV-2

2GTB = principal peptidase; 6LU7 = principal protease; 6vsb = pico glicoproteína; ACE2 = angiotensina convertendo enzima 2; ADRP = ADP-ribose-1''- fosfatase; HCQ = hidroxiclороquina; HSPA5 = calor choque proteína A5; IL1R = interleucina 1 receptor; NA = não acessível. NSP2 = não estrutural proteína 2; Nsp15 / NendoU = endoribonucleose; QHD43415_3 = N-terminal-protenase; QHD43423 = nucleocapsídeo; RdRp = RNA polimerase dependente de RNA; rS = domínio de ligação da proteína de pico SARS-CoV-2; TNFR1 = receptor 1 do fator de necrose tumoral; TNFR2 = receptor 2 do fator de necrose tumoral.

nível detectável. 15 *N sativa* mel foi encontrado para inibir a replicação do HIV-1. 16 *N sativa* tinha atividade viricida contra infecções pelo vírus do herpes simples e da hepatite A. 16 *N sativa* diminuiu a carga de coronavírus em células HeLa infectadas com secreção de interleucina 8 estimulada e regulação negativa da expressão de genes de potencial transiente do receptor (TRP), como TRPM6, TRPA1, TRPC4 e TRPM7. 17 A replicação do vírus da hepatite C foi inibida por *N sativa*. 18 *N sativa* inibiu o crescimento do vírus da gripe H5N1 in vitro. 19

Em um estudo clínico humano, pacientes com infecção pelo vírus da hepatite C mostraram melhora significativa na carga viral do vírus da hepatite C após 3 meses de *N sativa* tratamento. 20 Um relato de caso de tratamento com *N sativa* por 6 meses mostrou uma seroreversão sustentada em um paciente com HIV de 46 anos e também foi relatada em outros 6 casos de HIV. 21 , 22

Nos últimos anos, estudos de docking molecular in silico em produtos naturais possibilitaram abordagens de triagem computacional para avaliar seu potencial terapêutico. Esses estudos utilizam técnicas de bioinformática e podem ser usados para descobrir como as drogas candidatas causam atividade terapêutica ao prever interações entre drogas e proteínas e analisar a influência nas vias e funções biológicas. 23

O objetivo desta mini revisão da literatura foi explorar qualquer publicação ou pré-impressão em estudos in silico do potencial de anticorrosivo específico de *N sativa*.

Métodos

Uma pesquisa bibliográfica de manuscritos científicos publicados ou estudos pré-impessos in silico encontrados em bancos de dados eletrônicos (PubMed, Science Direct, Scopus e Google Scholar) foi realizada usando os termos *Nigella sativa*, *semente preta*, *coronavírus*, *SARS-CoV-2*, e *COVID-19*. Os estudos foram pesquisados eletronicamente entre os anos de 1990 e 2020.

Resultados

Na revisão da literatura, havia pelo menos 8 estudos in silico que exploraram os efeitos de *N sativa* compostos em SARS-CoV-2. Um resumo desses estudos é apresentado no [tabela 1](#) . No entanto, não houve nenhum ensaio clínico relatado sobre *N sativa* em casos de coronavírus humanos neste momento.

Docking molecular de compostos de *N sativa* e alguns medicamentos antivirais foram realizados para determinar sua afinidade de ligação

com alvos moleculares relacionados a SARS-CoV-2, como proteases principais (6LU7 e 6Y2E), peptidase principal (2GTB), enzima conversora de angiotensina 2 (ACE2) e proteína de choque térmico A5. A ligação de alguns compostos naturais pode impedir a adesão do coronavírus às células epiteliais do hospedeiro. Nigeltina, um alcalóide em *N sativa*, acoplado com 6LU7 sítios ativos mostrou uma pontuação de complexo de energia próxima à cloroquina e melhor do que hidroxiclороquina e favipiravir. α - Hederin, uma saponina em *N sativa*, acoplado com sítios ativos 2GTB mostrou um escore de energia melhor do que cloroquina, hidroxiclороquina e favipiravir. 24

Timoquinona, o principal constituinte do óleo essencial de *N sativa*, tinha uma afinidade de ligação com 6LU7, ACE2 e locais ativos da proteína A5 de choque térmico com uma pontuação menor do que hidroxiclороquina em 6LU7 e ACE2. 25 , 26 Além disso, a hederagenina, uma saponina em *N sativa*, acoplado aos sítios ativos 6LU7, 6Y2E, ACE2 e GRP78 mostraram uma pontuação de ligação inferior ao saquinavir em 6LU7 e 6Y2E. 27 , 28 A timo-hidroquinona mostrou energia de acoplamento moderada com SARS-CoV-2 6LU7, endoribonucleose, ADP-ribose-1''- fosfatase, RNA polimerase dependente de RNA, o domínio de ligação da proteína spike SARS-CoV-2 e ACE2 humana. 29 A nigelidina mostrou alta ligação às enzimas SARS-CoV-2 de afinidade e proteínas, como N-terminal-protenase, 6LU7, proteína não estrutural 2, pico-glicoproteína e nucleocapsídeo. A nigelidina tinha alta energia de ligação com receptores humanos, moléculas de sinal in fl amatórias e outras proteínas como IL1R (1itb), TNFR1 (1ncf) e TNFR2 (3alq) humano. 30

Portanto, certos compostos naturais encontrados em *N sativa* como a nigelidina, α - hederina, hederagenina, timoidroquinona e timoquinona foram compostos potencialmente ativos que podem inibir o coronavírus. Evidência pré-clínica é necessária para determinar a atividade de *N sativa* contra o coronavírus. Se a atividade comprovada resultou de investigações pré-clínicas, um ensaio clínico de Fase I de *N sativa* em pacientes com COVID-19 é sugerido explorar sua atividade clínica.

Conclusões

Esta mini revisão da literatura documentou os efeitos inibitórios de alguns *N sativa* compostos contra SARS-CoV-2 em vários estudos de docking molecular. No entanto, não há nenhum ensaio clínico relatado de *N sativa* em casos de coronavírus humano. Portanto, propomos *N sativa* como um candidato potencial de fitoterapia em futuras investigações pré-clínicas e clínicas no tratamento de doenças por coronavírus, tais

como COVID-19. Além disso, uma investigação mais aprofundada in silico sobre outros produtos naturais de medicamentos tradicionais é sugerida para aplicá-los no tratamento de COVID-19.

Agradecimentos

Todos os autores contribuíram igualmente na pesquisa bibliográfica, desenho do estudo, coleta de dados, interpretação dos dados e redação.

Declaração de Concorrência de Interesses

Nenhum.

Referências

- Fehr AR, Perlman S. Coronaviruses: Uma visão geral de sua replicação e patogênese. *Coronavirus: Métodos e Protocolos*, 1282, Springer; 2015: 1–23.
- Organização Mundial da Saúde. *Coronavirus*; 2020 https://www.who.int/health-topics/coronavirus#tab=tab_1 Publicado em 2020. Acessado em 12 de maio.
- Shereen MA, Khan S, Kazmi A, Bashir N, Siddique R. COVID-19 infecção: Origem, transmissão e características de coronavírus humanos. *J Adv Res*. 2020; 24: 91–98. doi: 10.1016/j.jare.2020.03.005.
- Lin LT, Hsu WC, Lin CC. Produtos naturais antivirais e medicamentos fitoterápicos. *J Tradit Complement Med*. 2014; 4 (1): 24–35. doi: 10.4103/2225-4110.124335.
- Molla S, Abul M, Azad K, et al. UMA REVISÃO SOBRE OS EFEITOS ANTIVIRAIS DE NIGELLA SATIVA L. *farmacologyonline*, 2; 2019: 47–53.
- Ahmad A, Husain A, Mujeeb M, et al. Uma revisão sobre o potencial terapêutico de *Nigella sativa*: Uma erva milagrosa. *Asiático Pac J Trop Biomed*. 2013; 3 (5): 337–352. doi: 10.1016/S2221-1691(13)60075-1.
- Tavakkoli A, Mahdian V, Razavi BM, Hosseinzadeh H. Revisão sobre ensaios clínicos de semente preta (*Nigella sativa*) e seu constituinte ativo, a timoquinona. *J Pharmacopuncture*. 2017; 20 (3): 179–193. doi: 10.3831/KPI.2017.20.021.
- Koshak A, Wei L, Koshak E, et al. *Nigella sativa* Suplementação Improva o controle da asma e biomarcadores: um ensaio randomizado, duplo-cego, controlado por placebo. *Phyther Res*. 2017; 31 (3). doi: 10.1002/ptr.5761.
- He T, Xu X. A influência de *Nigella sativa* para o controle da asma: uma meta-análise. *Am J Emerg Med*. Novembro de 2019. doi: 10.1016/j.ajem.2019.11.036.
- Sahebkar A, Soranna D, Liu X, et al. Uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios clínicos randomizados que investigam os efeitos da suplementação com *Nigella sativa* (semente preta) na pressão arterial. *J Hypertens*. 2016; 34 (11): 2127–2135. doi: 10.1097/HJH.0000000000001049.
- Namazi N, Larijani B, Ayati MH, Abdollahi M. Os efeitos de *Nigella sativa* EU. sobre obesidade: uma revisão sistemática e meta-análise. *J Ethnopharmacol*. 2018; 219: 173–181. doi: 10.1016/j.jep.2018.03.001.
- Daryabeygi-Khotbehsara R, Golzarand M, Ghaffari MP, Djafarian K. *Nigella sativa* melhora a homeostase da glicose e lipídios séricos no diabetes tipo 2: uma revisão sistemática e meta-análise. *Complement Ther Med*. 2017; 35: 6–13. doi: 10.1016/j.ctim.2017.08.016.
- Sahebkar A, Beccuti G, Simental-Mendía LE, Nobili V, Bo S. *Nigella sativa* (Preto seed) efeitos nas concentrações plasmáticas de lipídios em humanos: uma revisão sistemática e meta-análise de ensaios aleatorizados controlados com placebo. *Pharmacol Res*. 2016; 106: 37–50. doi: 10.1016/j.phrs.2016.02.008.
- Centro de Pesquisa Terapêutica. a Colaboração de Pesquisa de Medicamentos Naturais. <https://naturalmedicines.therapeuticresearch.com/>. Publicado em 2020. Acessado em 14 de abril de 2020.
- Salem ML, Hossain MS. Efeito protetor do óleo de semente preta de *Nigella sativa* contra infecção por citomegalovírus murino. *Int J Immunopharmacol*. 2000; 22 (9): 729–740. doi: 10.1016/S0192-0561(00)00036-9.
- Barakat AB, Shoman SA, Dina N, Alfarouk OR. Atividade antiviral e modo de ação de *Dianthus caryophyllus* L. e *Lupinus termis* L. extratos de sementes contra herpes simplex in vitro e infecção pelo vírus da hepatite A. *J Microbiol Antimicrob*. 2010; 2 (3): 23–29. <http://www.academicjournals.org>. Acessado em abril 24, 2020.
- Ulasli M, Gurses SA, Bayraktar R, et al. Os efeitos de *Nigella sativa* (Ns), An-Os extratos themis hyalina (Ah) e Citrus sinensis (Cs) na replicação de coronavírus e na expressão de genes da família TRP. *Mol Biol Rep*. 2014; 41 (3): 1703–1711. doi: 10.1007/s11033-014-3019-7.
- Oyero OG, Toyama M., Mitsuhiro N., et al. Inibição seletiva da replicação do vírus da hepatite C por alfa-zam, um *Nigella sativa* formulação de sementes. *African J Tradit Complement Altern Med*. 2016; 13 (6): 144–148. doi: 10.21010/ajtcam.v13i6.20.
- Dorra N, El-Berrawy M, Sallam S, Mahmoud R. Evaluation of Antiviral and Antioxidant Activity of Selected Herbal Extracts. *J High Inst Public Heal*. 2019; 49 (1): 36–40. doi: 10.21608/jhiph.2019.29464.
- Barakat EMF, El Wakeel LM, Hagag RS. Efeitos de *Nigella sativa* no resultado de hepatite C no Egito. *World J Gastroenterol*. 2013; 19 (16): 2529–2536. doi: 10.3748/wjg.v19.i16.2529.
- Onifade AA, Jewell AP, Adedeji WA. *Nigella sativa* mistura induzida sus-sororreversão contida em paciente com HIV. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2013; 10 (5): 332–335.
- Onifade AA, Jewell AP, Ajadi TA, Rahamon SK, Ogunrin OO. Eficácia de um remédio fitoterápico em seis pacientes com HIV na Nigéria. *J Herb Med*. 2013; 3 (3): 99–103. doi: 10.1016/j.jhermed.2013.04.006.
- Romano JD, Tatonetti NP. Métodos informáticos e computacionais na descoberta de medicamentos de produtos naturais: uma revisão e perspectivas. *Front Genet*. 2019; 10 (APR): 368. doi: 10.3389/fgene.2019.00368.
- Bouchentouf S, Noureddine M. Identif Cation of Compounds from Nigella Sativa as New Potential Inhibitors of 2019 Novel Coronavirus (COVID-19): Molecular Docking Study Elucidation de processos de patologias neurodegenerativas por modelagem molecular Ver projeto Molecular operating enviro. ChemRxiv. doi: 10.26434/chemrxiv.12055716.v1.
- Sekiou O, Ismail B, Zihad B, Abdelhak D. In-Silico Identif Cation of Potent Inhibitors of COVID-19 Main Protease (Mpro) and Angiotensin Converting Enzyme 2 (ACE2) from Natural Products: Quercetin, Hispidulin, and Cirsimaritin Exhibited Better Potencial inibição do que hidroxi-cloroquina contra. *chemRxiv*. Abril de 2020. doi: 10.26434/chemrxiv.12181404.v1.
- El fi ky AA. Produtos naturais podem interferir na ligação do SARS-CoV-2 à célula hospedeira. *J Biomol Struct Dyn*. Abril de 2020: 1-16. doi: 10.1080/07391102.2020.1761881.
- Sampangi-ramaiah MH, Vishwakarma R, Shaanker RU. Análise de docking molecular de produtos naturais selecionados de plantas para inibição da protease principal do SARS-CoV-2. *Curr Sci*. 2020; 118 (7): 1087–1092. <http://sts.bioe.uic.edu/castp/index.html?3igg>. Acessado em 3 de maio de 2020.
- Rajapaksa RMH, Perera BT, Nisansala MJ, Perera WPRT, Dissanayake KGC. POTENCIAL DE INIBIÇÃO DO MECANISMO DE LIGAÇÃO AO RECEPTOR DE SARS-COV-2 USANDO EXTRATOS FITOQUÍMICOS DE ERVA MEDICINAL; ESTUDO DE DOCKING MOLECULAR. *Glob J Eng Sci Res Manag*. 2020; 7 (4): 51–61. doi: 10.5281/zenodo.3766184.
- da Silva JKR, PLB Figueiredo, Byler KG, Setzer WN. Óleos essenciais como agentes antivirais. Potencial de óleos essenciais para tratar SARS - CoV - 2 Infecção: Um In - Silico Investigação. *Int J Mol Sci*. 2020; 21 (10): 3426. doi: 10.3390/ijms21103426.
- Maiti S, Banerjee A, Nazmeen A, Kanwar M, Das S. Acoplamento molecular do sítio ativo de Nigellidina ao nucleocapsídeo / Nsp2 / Nsp3 / M Pro de COVID-19 e ao IL1R e TNFR1 / 2 humanos pode interromper o crescimento viral / inundação de citocinas e a fonte da droga *Nigella sativa* (sementes de cominho preto) mostram um potente papel antioxidante. Research Square. doi: 10.21203/rs.3.rs-26464/v1.